

**T.C.**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI**

**KARS İLİ POPÜLASYONUNDA HİPERTANSİYON HASTALARI SIRT-3, IL-1 $\beta$**   
**VE IFN- $\gamma$  PROTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Mahinur AYTAÇ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. İlhami GÖK**

**MART-2023**  
**KARS**



T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI



**KARS İLİ POPÜLASYONUNDA HİPERTANSİYON HASTALARI SIRT-3, IL-1 $\beta$   
VE IFN- $\gamma$  PROTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Mahinur AYTAÇ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. İlhami GÖK**

**Bu tez çalışması KAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2021-  
FM-101 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**MART-2023**  
**KARS**

## ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

### KARS İLİ POPÜLASYONUNDA HİPERTANSİYON HASTALARI SIRT-3, IL-1 $\beta$ VE IFN- $\gamma$ PROTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mahinur AYTAÇ

Kafkas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomühendislik Anabilim Dalı

**Danışman: Doç. Dr. İlhami Gök**

Bu çalışma Kars ili popülasyonunda hipertansiyon hastalarında ve sağlıklı bireylerde Sirtuin-3 (SIRT-3), İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ) protein çeşitliliğinin seviyelerini belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmamızda hipertansiyon hastası tanısı alan toplam 50 kişi ve kontrol grubu olarak 50 kişi incelendi. Hipertansiyon hastası ve sağlıklı bireylerden kan örnekleri alındı ve alınan örneklerden serum izolasyonu yapıldı. Yapılan bu kantitatif çalışmada SIRT3, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  proteinleri ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) metodu kullanılarak araştırıldı. Araştırılan bu proteinlerin değerlendirilmesi, ELISA Sandviç modeli kullanılarak deneysel aşaması tamamlandı.

Analizlerimiz sonucunda, hipertansiyon hastalarında SIRT-3 protein değerini en düşük 72,73 ng/ml ve en yüksek 92,82 ng/ml olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise, en düşük değer 78,70 ng/ml ve en yüksek değer ise 126,37 ng/ml olarak tespit edildi.

Çalıştığımız sitokinlerden IL-1 $\beta$  protein değerleri, hasta grubu için, en düşük değer 65,68 ng/L ve en yüksek değer 85,37 ng/L olarak, kontrol grubunda ise en düşük değer 93,50 ng/L ve en yüksek değer 169,67 ng/L olarak tespit edildi.

Ayrıca İnterferon gama protein değerleri hasta grubu için, en düşük değer 82,58 ng/ml ve en yüksek değer 120,55 ng/ml olarak, kontrol grubunda ise en düşük değer 118,32 ng/ml ve en yüksek değer 336,96 ng/ml olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, SIRT-3 protein seviyelerinin, sağlıklı bireylerde daha yüksek, hipertansiyon hastası bireylerde ise daha düşük seviyelerde olduğu tespit edildi. SIRT-3 seviyesinin azalmasının hipertansiyon hastalığı ile doğrudan ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca araştırdığımız sitokinlerden IL-1 $\beta$  ve IFN-  $\gamma$  proteinlerinin hasta ve kontrol grubundaki değişimlerin SIRT-3'e benzer olduğunu görüldü. Buna bağlı olarak araştırdığımız SIRT-3, IL-1 $\beta$  ve IFN-  $\gamma$  için bölgemiz açısından moleküler düzeyde araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Araştırmamızın bulguları doğrutusunda hipertansiyonun klinik tanısında ve tedavisinde yeni yaklaşımlar oluşturulabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Sirtuin 3, IL-1 $\beta$ , IFN-  $\gamma$ , ELISA.

**2023, 70 Sayfa**

## **ABSTRACT**

(M. Sc. Thesis)

### **INVESTIGATION OF SIRT-3, IL-1 $\beta$ , AND IFN- $\gamma$ PROTEIN LEVELS OF HYPERTENSION PATIENTS IN THE POPULATION OF KARS PROVINCE**

Mahinur AYTAÇ

T.R

Kafkas University

Institute of Science and

Technology

Department of

Bioengineering

**Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İlhami GÖK**

The aim of this study was to investigate the levels of Sirtuin-3 (SIRT-3), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) protein diversity in hypertension patients and healthy individuals population of the Kars province, Turkey. In our study, participants included 50 patients diagnosed with hypertension, and 50 persons as a control group were examined. Blood samples were collected from hypertension sufferers and healthy persons, and serum isolation was performed from the samples taken. In this quantitative study, SIRT3, IL-1 $\beta$ , and IFN- $\gamma$  proteins were investigated utilizing the ELISA (An Enzyme-linked immunoSorbent Assay) technique. The Sandwich ELISA model was used to detect these investigated proteins throughout the experimental phase.

According to our findings, the lowest SIRT-3 protein value in hypertension patients was determined as 72,73 ng/ml and the highest was 92,82 ng/ml. The lowest value obtained in the control group was 93,50 ng/ml, while the highest value was 126,37 ng/ml.

The IL-1 $\beta$  protein values of the cytokines we studied were determined as 65,68 ng/L and the highest value was 85,37 ng/L for the patient group, while the lowest value was 93,50 ng/L and the highest value was 169,67 ng/L in the control group.

In addition to this, Interferon-gamma protein values were found to be the lowest value of 82,58 ng/ml and the highest value of 120,55 ng/ml for the patient group, while the lowest value was 118,32 ng/ml and the highest value was 336,96 ng/ml in the control group.

In conclusion, it was determined that SIRT-3 protein levels were higher in normal individuals and lower in individuals with hypertension. We assume that a reduction in SIRT-3 levels is directly associated with hypertension illness. Also, the alterations in IL-1 $\beta$  and IFN-  $\gamma$  proteins from the cytokines we studied were identical to SIRT-3 in both the patient and control groups. As a result, we believe there is a need for molecular-level research in our region for SIRT-3, IL-1 $\beta$ , and IFN-  $\gamma$ , all of which we are investigating. According to our findings, new methods for clinical diagnosis and treatment of hypertension can be proposed.

**Key Words:** Hypertension, Sirtuin 3, IL-1 $\beta$ , IFN-  $\gamma$ , ELISA

**2023, 70 pages**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ÖZET</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>V</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>XI</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>XII</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>1</b>
1.1. Hipertansiyon Nedir?.....	1
1.2. Hipertansiyon ile İlişkisi Olan Hastalıklar .....	2
<b>2. Hipertansiyon ve Sirtuinler</b> .....	<b>3</b>
2.1. Sirtuin-3 ve Hipertansiyon.....	7
<b>3. Sitokinler ve Hipertansiyon</b> .....	<b>12</b>
3.1. İnterlökin-1 $\beta$ ve Hipertansiyon .....	13
3.2. İnterferon- $\gamma$ ve Hipertansiyon .....	14
<b>4. ELISA Metodu</b> .....	<b>15</b>
<b>5. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>17</b>
5.1. Hasta Grubu Bireylerin Seçimi .....	17
5.2. Kontrol Grubu Bireylerin Seçimi .....	17
5.3. Kan Örneklerinden Serum İzolasyonu ve Saklanması .....	17
5.4. Hastalar ve Demografi.....	18
5.5. Kullanılan Kimyasallar .....	18
5.6. Kullanılan Cihaz ve Gereçler .....	19
5.7. Sirtuin-3 İçin ELISA Analizinin Yapılması.....	20
5.8. İnterlökin-1 $\beta$ İçin ELISA Analizinin Yapılması .....	21
5.9. İnterferon- $\gamma$ İçin ELISA Analizinin Yapılması.....	23
5.10. İstatistiksel Yöntem .....	24
<b>6. BULGULAR</b> .....	<b>26</b>

6.1. Hipertansiyon Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Tansiyon Değerleri.....	26
6.2. Hipertansiyon Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Protein Düzeyleri .....	28
6.2.1. Sirtuin-3 Protein Düzeyleri .....	28
6.2.2. İnterlökin-1 $\beta$ Protein Düzeyleri.....	29
6.2.3. İnterferon- $\gamma$ Protein Düzeyleri.....	29
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>31</b>
<b>8. KAYNAKÇA .....</b>	<b>36</b>
<b>9. EKLER... ..</b>	<b>44</b>
9.1. Etik Kurul Onayı .....	44
9.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Belgesi (Hasta Grubu) .....	47
9.3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Belgesi (Kontrol Grubu) .....	50
9.4. Anket Formu... ..	52
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>53</b>

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>PHT</b>	: Primer hipertansiyon
<b>SHT</b>	: Sekonder hipertansiyon
<b>NAD<sup>+</sup></b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit
<b>ADP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>NADH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit hidrit
<b>SIRT-1</b>	: Sirtuin 1 proteini
<b>SIRT-2</b>	: Sirtuin 2 proteini
<b>SIRT-3</b>	: Sirtuin 3 proteini
<b>SIRT-4</b>	: Sirtuin 4 proteini
<b>SIRT-5</b>	: Sirtuin 5 proteini
<b>SIRT-6</b>	: Sirtuin 6 proteini
<b>SIRT-7</b>	: Sirtuin 7 proteini
<b>kDa</b>	: Kilo Dalton
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>p53</b>	: Tümör protein 53
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlokün 1 $\beta$
<b>TCA</b>	: Trikarboksilik asit döngüsü
<b>FAO</b>	: Yağ asidi oksidasyonu
<b>ETC</b>	: Elektron taşıma zinciri
<b>GLOX</b>	: Glikoz oksidasyonu
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>HK2</b>	: Heksokinaz II enzimi
<b>HIF1<math>\alpha</math></b>	: Hipoksi ile indüklenen faktör 1 $\alpha$
<b>ROS</b>	: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)
<b>HMGCS2</b>	: 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA sentaz 2 enzimi
<b>OTC</b>	: Ornitin transkarbamilaz enzimi
<b>FOXO3</b>	: Forkhead box-O transkripsiyon faktörü 3
<b>MnSOD</b>	: Manganez süperoksit dismutaz
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat

<b>SOD2</b>	: Süperoksit dismutaz 2
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitric oksit sentaz
<b>AngII</b>	: Anjyotensin II
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörleri
<b>Th1</b>	: T helper 1
<b>Th2</b>	: T helper 2
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Enzim bağlı immunosorbent deneyi)
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>GDH</b>	: Glutamat dehidrojenaz
<b>LCAD</b>	: Asil-CoA dehidrojenaz
<b>AceCS2</b>	: Asetil-CoA sentetaz 2
<b>IDH2</b>	: İzositrat dehidrojenaz 2
<b>SDH (II)</b>	: Süksinat dehidrojenaz
<b>Treg</b>	: T düzenleyici hücre
<b>VKI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>mmHg</b>	: Milimetre cıva
<b>GATA5</b>	: Bağlayıcı protein 5
<b>NK</b>	: Natural Killer/Doğal Öldürücü hücreler
<b>OD</b>	: Optical density
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>AMPK</b>	: Adenozin monofosfat protein kinaz
<b>OPA 1</b>	: Optik atrofi tip 1
<b>OGG 1</b>	: 8-oksoguanin glikozilaz 1
<b>MRPL 10</b>	: Mitokondriyal ribosomal protein 10
<b>GOT 2</b>	: Glutamat oksaloasetat transaminaz 2
<b>Cat</b>	: Katalaz
<b>LKB1</b>	: Karaciğer kinaz B1
<b>CyP-D</b>	: Siklofilin D

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Yetişkinler için kan basıncının sınıflandırılması.....	2
<b>Tablo 2.</b> HT hasta grubunun ve kontrol grubunun demografik dağılımları.....	18
<b>Tablo 3.</b> HT hasta grubunun ve kontrol grubunun yaş ve tansiyon değerleri.....	18
<b>Tablo 4.</b> Kullanılan ELISA kitlerinin marka ve katalog numarası .....	18
<b>Tablo 5.</b> Kullanılan cihazların marka ve modelleri.....	19
<b>Tablo 6.</b> Kullanılan gereçler.....	19
<b>Tablo 7.</b> HT hastalarında ve kontrol grubu bireylerde ait tansiyon değerlerinin minimum, maksimum, ortalama değerleri ve Mann Whitney-U test sonuçları.....	26
<b>Tablo 8 .</b> HT hastalarının ve sağlıklı bireylerin vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalama, standart sapma değerleri ile Mann Whitney-U test sonuçları.....	28
<b>Tablo 9.</b> HT hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki SIRT-3, IL-1 $\beta$ ve IFN- $\gamma$ ELISA düzeylerinin Mann Whitney-U analiz sonuçları.....	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Sirtuin proteinlerinin hücrede bulunduğu yerler .....	5
<b>Şekil 2.</b> SIRT-3 Proteini'nin üç boyutlu yapısı .....	8
<b>Şekil 3.</b> SIRT-3 deasetilasyonunun hücre içerisinde gerçekleştirdiği olaylar .....	10
<b>Şekil 4.</b> SIRT-3'ün hücredeki işlevleri.....	11



## RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

<b>Resim 1.</b> Örneklerin plate üzerine eklenmesi .....	21
<b>Resim 2.</b> Durdur solüsyonunun eklenmesi .....	21
<b>Resim 3.</b> SIRT-3 ELISA deneyinin sonlandığı aşama .....	21



## GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

<b>Grafik 1.</b> SIRT-3 ELISA sonuçlarının gruplara göre kutu grafiği.....	26
<b>Grafik 2.</b> IL-1 $\beta$ ELISA sonuçlarının gruplara göre kutu grafiği.....	27
<b>Grafik 3.</b> IFN- $\gamma$ ELISA sonuçlarının gruplara göre kutu grafiği.....	27



## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1 Hipertansiyon Nedir?

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada kritik önemde insan ve toplum sağlığını tehdit eden, çok tehlikeli ve çok yaygın görülen bir hastalıktır. Başta kalp olmak üzere periferik damarlar, beyin, göz ve böbrekler gibi birçok organa verdiği hasar sebebiyle yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Karayiğit ve ark., 2021; Dikalov ve Dikalova, 2019).

HT'nin dünyadaki oranı % 95'in üzerinde genetik faktörlerin de içinde olduğu, insan genetik yapısına ve yaşadığı çevre koşullarına ait birden fazla faktörün bir arada bulunmasıyla oluşabilmektedir. Küçük bir oran ise (% 3-5) böbrekler, kan damarları veya hormon hastalıklardan kaynaklanmaktadır (Karayiğit ve ark., 2021; Zhu ve ark., 2021).

Yetişkin yaştaki HT hastalarının % 90'ında hastalık sebepleri tam olarak anlaşılmamaktadır. Bu tipte görülen hipertansiyona tıpta "Primer Hipertansiyon (PHT)" denir. Halk arasında "asabi tansiyon" olarak da bilinmektedir. Bu HT türü genellikle hayat boyu devam etmektedir. HT oluşmasında başka bir hastalığın etkisi olduğu veya başka bir sebep söz konusu ise bu HT türü "Sekonder Hipertansiyon (SHT)" olarak adlandırılmaktadır. Bu tür HT yetişkinlerde % 6-8 oranlarında görülmektedir (Karayiğit ve ark., 2021; Kızıltunç ve ark., 2019). Sempatik hiperaktivite, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, intrarenal renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve inflamasyonu içeren diğer faktörler, HT patogenezinde katkıda bulunmaktadır (Mendiola ve Cardona, 2018).

Normalde tansiyon, kanın damarlar içindeki sahip olduğu basınçtır. Bu basıncın bir üst sınırı (büyük veya sistolik tansiyon) ve bir de alt sınırı (küçük veya diyastolik tansiyon) bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerde normal durumlarda büyük tansiyon 120 mmHg ve küçük tansiyon 80 mmHg civarındadır (Wu ve ark., 2019; Dikalova ve ark., 2017). Ayrıca yetişkin bireylerin kan basınçları optimal, normal, yüksek-normal ve hipertansiyon olarak dört dereceye ayrılmıştır. Bu sınıflandırma ve tansiyon değerleri "Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzuna" göre Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Yetişkinler için kan basıncının sınıflandırılması (Mutlu, 2012).

Kan Basıncı Derecesi	Kan Basıncı (mmHg)	
	Sistolik	Diastolik
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Yüksek – Normal	130 – 139	85 – 89
<b>Hipertansiyon</b>		
Evre 1	140 – 159	90 – 99
Evre 2	160 – 179	100 – 109
Evre 3	≥ 180	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon (sınırdan)	140 – 160	< 90
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥ 160	< 90

## 1.2. Hipertansiyon İle İlişkili Hastalıklar

HT'nun sebep olabileceği hastalıklar incelendiğinde karşımıza birçok hastalık çıkmaktadır. Bunların başında kalp hastalıkları gelmektedir ve HT, kalp hastalıkları için çok büyük bir risk faktörüdür. HT, koroner kalp hastalıkları, sol ventrikül hipertrofisi, koroner endotelial disfonksiyon, hızlanmış koroner ateroskleroz, koroner arterlerin anormal yeniden şekillenmeleri, koroner mikrovasküler disfonksiyon, epikardiyal yağlanmalar, akut ST – segment yükselmeli miyokard enfarktüsü gibi ve kalpte görülen bu gibi hastalıklar da uzun vadede kalp yetmezliği gibi hastalıkların görülmesini arttırmaktadır (Escaned ve Lerman, 2020; Carrick ve ark., 2018).

HT bazı ailelerde daha sık görülebilmektedir. Bu durumda bu hastalığın kalıtsal olduğunu düşünülmektedir. Anne, baba veya yakın kan bağı olan akrabalarda HT var ise, diğer aile üyelerinde de oluşma ihtimali fazladır. Aile bireyleri arasında erken yaşta kalp krizi veya felç geçirenler bulunuyorsa, diğer aile üyelerinin belirli aralıklarla tansiyon kontrollerini yaptırmaları erken tanı için önem arz etmektedir (Wu ve ark., 2019).

HT'nun neden olduğu şikâyetler bazı durumlarda oldukça az veya hiç görülmemektedir. Bu yüzden bu hastalık "sessiz katil" olarak da adlandırılmaktadır. HT'nu bulunan kişilerin yalnızca yarısı hastalıklarının farkındadır. Farkında olanların ancak yarısı ilaç kullanmakta ve ilaç kullananların ise ancak yarısının tansiyonu kontrol altına alınabilmektedir. Türkiye'de her üç kişiden biri HT hastasıdır. HT'nun yol açtığı birçok

ölüm, erken tanı ve tedavi ile önlenir (Bernal-Ramirez ve ark., 2021).

HT tüm felç türleri için en önemli risk faktörlerindedir. Felç insidansı hem sistolik hem de diastolik kan basıncının artmasıyla orantılı olarak artmaktadır. HT laküner felce sebep olabilen serebral küçük damar hastalıklarının birincil sebebidir. HT serebral dolaşımında büyük ve küçük arterlerde yeniden şekillenmelere, lumen çaplarına etki eder ve vazodilatör rezervi azaltarak zamanla hipoperfüzyona ve hemodinamik bozulmalara neden olarak felç riskini arttırmaktadır (Cipolla ve ark., 2018).

HT başlangıçta renal kan akımının otoregülasyonunu arttırmakta ve renal korumaya katkı sağlamaktadır. Ancak artan renal kan akımı zamanla vasküler oluşumlara neden olmakta ve bu durum glomerüllerde hasarlara ve kronik böbrek hasarlarına yol açmaktadır (Fan ve ark., 2020).

HT'nin neden olduğu hastalıklara ek olarak birçok metabolik, sosyoekonomik, fiziksel ve davranışa bağlı durum HT oluşmasına neden olmaktadır. HT'ye neden olan hastalıkların başında obezite ve diyabet gelmektedir. Ayrıca HT genellikle diyabet ile bir arada bulunur ve ayrı ayrı değerlendirilmemektedir (Arıkan ve ark., 2020). Aortanın doğumsal olarak darlığının bulunması da HT oluşumunun önemli nedenleri arasındadır (Özlu ve Alpay, 2022). Uyku apnesi ise hipoksinin önüne geçmek amacıyla kan basıncının uyku esnasında olması gereken azalmanın gerçekleşmemesi ile HT oluşumunu tetiklemektedir (Turan, 2017).

Ateroskleroz ile HT doğru orantılıdır. Ateroskleroz oluşumu sonucunda HT hastalığının görülme riski çok yüksektir. HT hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve ventriküler disfonksiyon gibi birçok kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür (Feng ve ark., 2020). Kronik böbrek hastalığının nedeni HT'dur ve kronik böbrek hastalığı HT'ye neden olmaktadır (Pugh ve ark., 2019). Diyabet, vasküler hastalıklar risk faktörleri içerisinde en etkin olanıdır (Sarwar ve ark., 2010).

## **2. Hipertansiyon ve Sirtuinler**

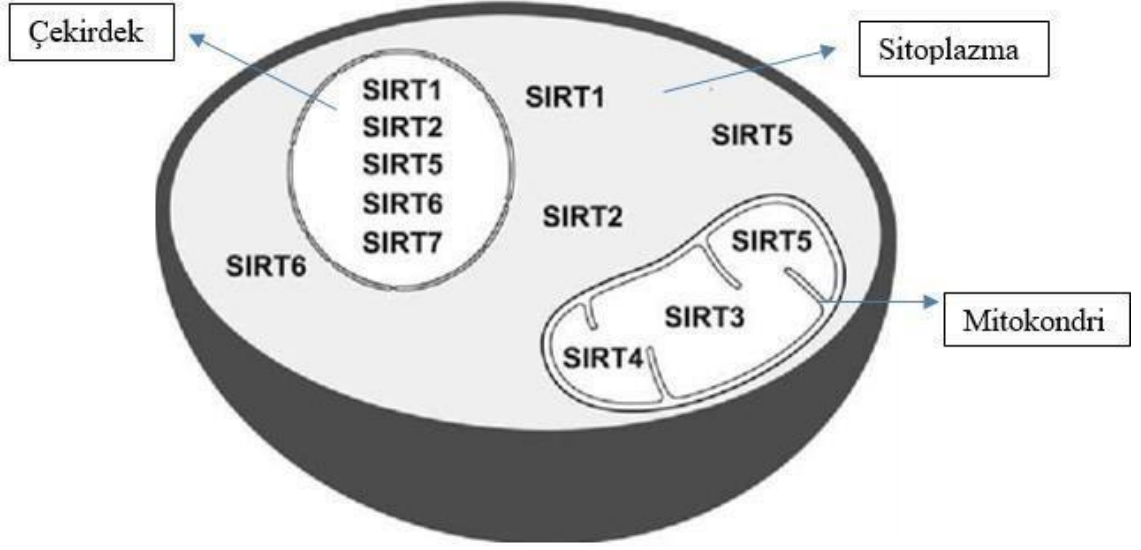
Sirtuinler, nikotinamid adenin dinükleotit (NAD<sup>+</sup>) bağımlı deasilazlar ve adenozin

difostat (ADP) – ribosiltransferazların bir ailesidir. Sirtuinler, bakterilerden insanlara kadar birçok canlı sınıfında bulunurlar ve korunurlar (Tang ve ark., 2017). Bütün sirtuinlerin bir NAD<sup>+</sup> bağlanma alanı vardır. Bu yüzden NAD<sup>+</sup>/NADH (Nikotinamid adenin dinükleotit hidrit) oranındaki değişikliklere duyarlıdır (Miller, 2020).

Sirtuin ailesi, birçok hücrel mekanizmayı, enzimlerin deasetilasyonu ve çeşitli transkripsiyon faktörlerini düzenlemektedir. Bu ailenin etki ettiği en önemli mekanizmalar, gen ifadesinin düzenlenmesini, histonların deasetilasyonunu ve kromatinlerin yoğunlaşmasını gerçekleştirmektedir. Böylelikle gen ifadesinin baskılanmasını sağlamaktadırlar (Ulu, 2019). Memeli hücrelerinde SIRT-1, SIRT-2, SIRT-3, SIRT-4, SIRT-5, SIRT-6 ve SIRT-7 olmak üzere 7 adet sirtuin proteinleri vardır (Kaleler, 2018). Sirtuin proteinleri, canlılarda çekirdek, sitoplazma ve mitokondride bulunmaktadır (Tang ve ark., 2017). Nükleer sirtuinler, SIRT-1, SIRT-6 ve SIRT-7'dir. Sitozolik sirtuin SIRT-2'dir ve mitokondriyal sirtuinler ise SIRT-3, SIRT-4 ve SIRT-5'tir (Miller, 2020). SIRT-3 sitoplazma, çekirdek ve mitokondri arasında geçiş yapabilme özelliğine sahip tek sirtuin proteinidir (Yıldırım ve ark., 2022) (Şekil 1).

Mitokondriyal sirtuinler, sirtuinlerin mitokondriye translokasyonunu belirleyen bir N-terminal mitokondriyal sinyal dizisi içerir. Bu sinyal dizisi; redoks dengesi, metabolizma homeostazı ve mitokondri sentez ve yıkılımı dahil mitokondrinin çeşitli faaliyetlerini düzenler (Yıldırım ve ark., 2022).

Sirtuinlerin birçok hastalık üzerinde terapötik açıdan olumlu etkileri vardır. Sirtuin proteinlerinin, yaşlanma sürecinde, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve nörodejenerasyon gibi birçok hastalıkla ve apoptozis, metabolik homeostaz ve DNA (deoksiribo nükleik asit) hasar onarımı gibi birçok faaliyetlerle ilişkisi vardır (Yıldırım ve ark., 2022).



Şekil 1. Sirtuin proteinlerinin hücrede bulunduğu yerler (Kumar ve Lombard, 2014).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda SIRT-4 ve SIRT-6'nın mono-ADP-ribozil transferaz aktiviteye sahip iken SIRT-2 ve SIRT-3 hem mono-ADP-ribozil transferaz aktiviteye hem de deasetilasyon aktiviteye sahiptir. SIRT-7'nin güçlü bir aktivitesi henüz net olarak bulunamamıştır. SIRT-1, SIRT-3 ve SIRT-6'nın kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri olduğu ortaya konulmuştur (Karayığit, 2019; Mutlu, 2012).

Mitokondriyal protein asetilasyonu hücrenin beslenmesi ile düzenlenir ve açlık durumuna duyarlı olan sirtuinlerin etkinlikleri değişimler görülür (Kaleler, 2018). SIRT-1'in stres ile ilgili genler üzerinde ve apoptozisi baskılayıcı bir etkisi vardır (Yıldırım ve ark., 2022; Yaylalı, 2012). Sirtuin ailesinin en güçlü deasetilasyon aktivitesi gösteren ve en yaygın çalışan üyesi SIRT-1'dir (Ulu, 2019).

SIRT-1, sirtuin ailesinde keşfedilen ilk üyesidir (Yıldırım ve ark., 2022). DNA hasarı tamirinde görev alan Werner helikaz gibi birçok farklı faktörün deasetilasyonunu SIRT-1 gerçekleştirir. Bir çalışmada embriyolarda SIRT-1 inhibe edildiğinde kromozomal anomaliler ve DNA tamirinde başarısızlıklar olduğu görülmüştür. SIRT-1'in oksidatif stres sonrasında oluşan DNA kırıklarını düzelttiği yapılan çalışmalar doğrultusunda gözlenmiştir. Bu nedenle memelilerde strese karşı direncin korunmasında ve hücre ölümünün gerçekleşmesinde önemli rol oynamaktadır. SIRT-1'in sahip olduğu

bu önemli rolü nedeniyle yaşam süresini etkilemektedir. Tümör oluşumunda tümör protein 53 (p53) proteinini aktive edebilen SIRT-1'in kanser riskini azaltabileceği gibi arttırabilme yeteneğine sahiptir (Önalın, 2015).

Sirtuinlerin hastalıklarla ilişkisi üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda sirtuinlerin metabolik hastalıklar ile ilişkisi olduğu gibi yaş ile de ilişkisi olduğu bulunmuştur. Sirtuinler, vasküler sistemde etkin bir rol oynamaktadır. Aterosklerozis, lipid ve koleströl metabolizmasını kontrol altına almaktadırlar. SIRT-1 vasküler tonusunu ayarlama kilit rol oynayan endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) deasetile etmektedir ve enzim aktivitesini kontrol etmektedir (Önalın, 2015).

Endotel disfonksiyonu, tromboz, miyokard enfarktüsü ve reperfüzyon hasarına karşı SIRT-1 koruma sağlamaktadır (Sosnowska ve ark., 2017). Yaşlanan vasküler dokularda SIRT-1 ekspresyonu belirgin bir miktarda azalmaktadır. SIRT-1 ve SIRT-6, oksidatif hasara, iskemi/reperfüzyon hasarına ve hipertrofik uyaranlara karşı kalp fonksiyonunu korumak amacıyla çeşitli roller oynamaktadır (D'Onofrio ve ark., 2018). SIRT-1, HT gelişiminden kısmen sorumludur. Şöyle ki Anjiyotensin-II (AngII)'nin neden olduğu HT, SIRT-1 ekspresyonu artışıyla iyileşmektedir (Yeganeh-hajahmadi ve ark., 2021).

Dokularda yaygın olarak bulunan NAD<sup>+</sup> bağımlı SIRT-6, telomerik kromatini değiştiren histonu deasetile ederek etkinlik göstermektedir. DNA onarımında ve yaşlanmada SIRT-6'nın rolü olduğu gibi tek iplikli DNA kırıklarının onarılmasında etkindir ve genomik stabilitenin düzenlenmesini sağlamaktadır (Mutlu, 2012). SIRT-6, histon deasetilasyonu ve kromatin birleşimi için gerekli olan N-terminal ve sirtuinlerin alt tipinin nükleer lokalizasyonu için gerekli olan C-terminali ile çevrilidir. NAD<sup>+</sup> bağımlı histon deasetilazla karakterize edilen SIRT-6, histonları hedefler ve çeşitli proteinleri doğrudan deasetilazlar. SIRT-6'nın aşırı ekspresyonu inflamasyon, vasküler yeniden şekillenme, oksidatif stres ve IL-1 $\beta$  dahil anjigenez ile ilgili genlerin regülasyonunu kontrol eder (Sosnowska ve ark., 2017).

Çoğunluğu hücrenin nükleusunda yer alan SIRT-6 asetillenmiş Histon 3 proteinleri için deasetilaz faaliyetini göstermektedir. Aynı zamanda nükleusta ve sitoplazmada yer alan histon olmayan proteinlerin deasetilasyonunu gerçekleştirmektedir. SIRT-6, ADP-riboz transferaz etkinliği sergileyebilmektedir. Ayrıca endoplazmik retikulumda, uzun zincirli yağ asil lizini hidrolize etmektedir. Çok fonksiyonlu bir epigenetik enzim olan SIRT-6'nın kardiyak şekillenmenin gerçekleştirildiği mekanizmaya katılmak için metabolizmayı düzenleme yeteneğine sahiptir. İskemi kaynaklı açığa çıkan hasarı azalmak için Forkhead box-O transkripsiyon faktörü 3 (FOXO3)'ü aktive eden SIRT-6 hipertrofiyi ve kardiyak yaşlanmayı azaltmak için oluşan sinyali baskılamaktadır (Ren ve ark., 2022).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar doğrultusunda sirtuinler, bağışıklık sisteminin düzenleyicileri olarak tanımlanmaktadır. SIRT-6, pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonunun aktivitesini tetiklemek için sitoplazmadan nükleusa yer değiştirebilmektedir (Li ve ark., 2021).

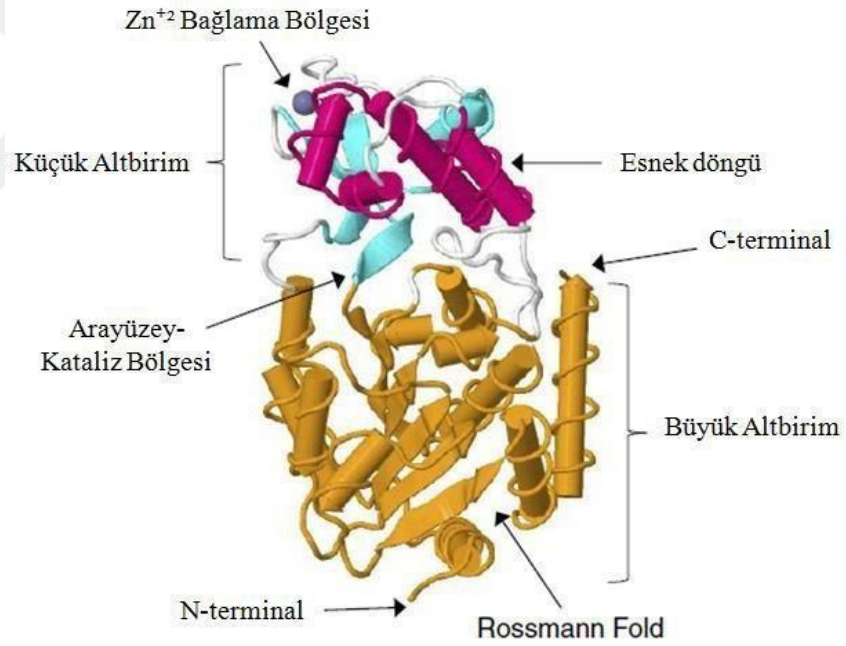
SIRT-6, kan basıncını düzenleyen bağlayıcı protein 5 (GATA5)'in ekspresyonunu artırmak amacıyla NK3 homeobox 2'yi inhibe eder. Böylece HT oluşumunu kısıtlamaktadır ve aynı zamanda endotel hasarını önlemektedir (Liu ve ark., 2021).

## **2.1. Sirtuin-3 ve Hipertansiyon**

Mitokondriyal sirtuinler birbirlerinden işlevsel farklılıklar ve enzimatik aktiviteler göstermektedirler (Tang ve ark., 2017). Yapılan çalışmalar sonucunda SIRT-3 mitokondrideki ana deasetilaz olduğu keşfedilmiştir (Yıldırım ve ark., 2022). SIRT-3, mitokondride NAD<sup>+</sup> bağımlı deasetilasyonda görev görmektedir. Diğer sirtuinler içerisinde deasetilaz etkinliği en güçlü protein SIRT-3'tür (Karayığit, 2019). SIRT-3, oksidatif düzeyde adenosin trifosfat (ATP) üretimi yapabilmek için elektron taşıma zincirindeki enzimleri ve metabolizması ile ilgili birçok mitokondriyal proteinleri düzenlemesi nedeniyle mitokondriyal asetil proteomun birincil belirleyicisidir. (Tang ve ark., 2017; Yıldırım ve ark., 2022).

SIRT-3 mitokondride lokalize bir protein olmasına rağmen nükleer genom

tarafından kodlanmaktadır ve 28 kDa ve 43,6 kDa olmak üzere iki izoformu bulunur. 399 aminoasitten oluşan izoformu inaktif durumda nükleusta yer almaktadır (Kaleler, 2018). SIRT-3 histonları ve diğer proteinler için de deasetilaz aktivitesi özelliğine sahip olan bir sınıf 1 sirtuindir (Dikalova ve ark., 2017). Mitokondriyal bütünlüğün korunması ve faaliyetlerinin düzenlenmesi için SIRT-3'ün kritik öneme sahiptir. Sirtuin ailesinden SIRT-3, çözünür bir mitokondriyal matriks proteindir ve büyük ve küçük olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. Evrim sürecinde korunmuş enzimatik bir çekirdek içermektedir. Büyük alt birimi NAD<sup>+</sup>'a bağlanırken, küçük alt birim, büyük alt biriminin uzanan sarmal demeti ve çinko bağlama bölgesi içermektedir. SIRT-3 ile substratın birbirine bağlanması ile SIRT-3'ün küçük alt birimi ve büyük alt birimini çeker ve deasetilasyon reaksiyonun gerçekleşmesi için bağlanma bölgesinde bulunan kalıntıları düzenlemektedir (Kaleler, 2018; Miller, 2020; Yıldırım ve ark., 2022). (Şekil 2).



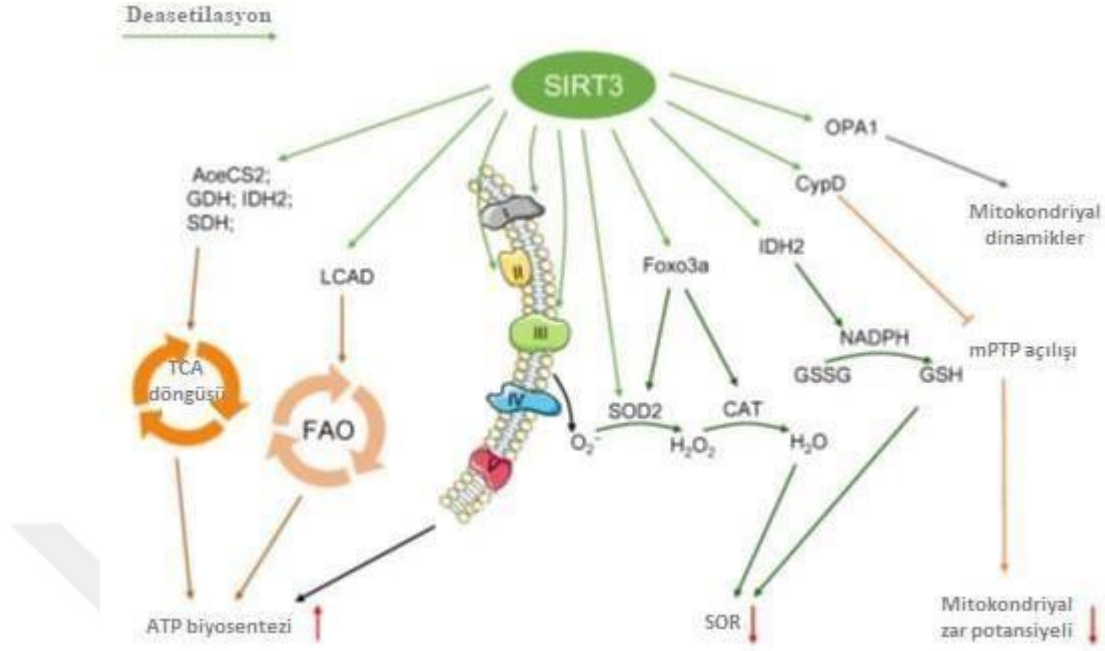
Şekil 2. SIRT-3 Proteini'nin üç boyutlu yapısı (Kaleler, 2018).

Kalp, beyin, böbrek, karaciğer gibi metabolik döngüsü yüksek olan organlarda yüksek düzeyde SIRT-3 ekspresyonu en yüksek düzeyde gerçekleşir iken plasenta, akciğer ve ovaryumda düşük düzeyde ekspresyonu gerçekleşmektedir (Kaleler, 2018; Karayığit, 2019).

Sitoplazmada ve mitokondride meydana gelen oksidatif stresi SIRT-3 baskılayabilmektedir (Tang ve ark., 2017). Sirtuin ailesinden yalnızca SIRT-3 insan ömrü ile ilişkilidir (Yıldırım ve ark., 2022). Mitokondriyal deasetilaz olan SIRT-3, her metabolik yolun asetilenmiş proteinlerini içermektedir ve mitokondriyal proteinlerin yarısını asetillemektedir. SIRT-3, reverzible ve düzenlenmiş bir posttranslasyonel modifikasyondur. SIRT-3, trikarboksilik asit döngüsüne (TCA) ve oksidatif fosforilasyonda önemli görev yapan enzimleri deasetil edip aktivitelerini düzenlemesi nedeniyle enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ve oksidatif strese yanıt oluşmasında ciddi rol oynamaktadır. Kanser dahil çeşitli hastalıkların ilerlememesini sağlayan koruyucu rolü vardır. Karaciğer, çizgili kaslar ve yağ dokusunda kalori kısıtlanması ve açlık durumunda SIRT-3 ekspresyonu artmaktadır (Kaleler, 2018).

Glikoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen SIRT-3, kalbi metabolik bozukluklardan koruyan ATP seviyelerini kontrolü altında tutabilmektedir. Yağ asidi oksidasyonu (FAO), elektron taşıma zincirinin (ETC) protein alt birimleri, glikoz oksidasyonu (GLOX) ve mitokondriyal bütünlüğü koruyan metabolik enzimler içermektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada SIRT-3 düzeyi, azalmış palmitat oksidasyonu ve kardiyak ATP seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir. SIRT-3, oksidatif fosforilasyonda kritik rol oynayan enzimlerin aktivitesini deasetilasyon ile düzenlenmektedir. Bu sayede, mitokondriyal enerji metabolizmasını düzenlemiş olmaktadır. Azalmış SIRT-3 düzeyleri iki farklı mekanizma ile glikolizi artırmaktadır. Birinci mekanizma, glikolitik enzim olan heksokinaz II enziminin (HK2) aktivasyonunu gerçekleştiren peptidilprolil izomeraz D (siklofilin D) enzimi SIRT-3 yokluğunda asetillemektedir. İkinci mekanizma ise SIRT-3 kaybı gerçekleştiğinde hipoksi indüklenbilir faktör-1a (HIF1a)'yı stabil duruma getiren ROS (reactive oxygen species/reaktif oksijen türleri) üretimini artırmaktadır. Aynı zamanda keton biyosentezinde, SIRT-3, hız sınırlayıcı enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA sentaz 2 (HMGCS2)'yi deasetilasyonunu ve aktivasyonunu gerçekleştirerek vücutta keton üretimini düzenlemektedir. Glutamat  $\alpha$ -ketoglutarat üretimini gerçekleştiren, TCA döngüsünde ve amonyak metabolizmasında görev alan glutamat dehidrogenaz 1 enziminin aktivasyonu SIRT-3 tarafından gerçekleştirilmektedir. Üre döngüsünün en önemli enzimi ornitin transkarbamilaz (OTC) deasetilasyonunu ve aktivasyonunu

gerçekleştirerek düzenleme yapmaktadır (Karayığit, 2019) (Şekil 3).



**Şekil 3.** SIRT-3 deasetilasyonunun hücre içerisinde gerçekleştirdiği olaylar. (SIRT-3 deasetilasyonu sonucunda mitokondri içerisinde AceCs2, GDH, IDH2 ve SDH (II) aktivitesini gerçekleştirerek TCA döngüsünü sağlar ve ATP sentezi gerçekleştirir. Ayrıca deasetillenmiş SIRT-3 mitokondride LCAD ile FAO döngüsünü gerçekleştirip yine ATP sentezine neden olur. SIRT-3 deasetilasyonu hücre içerisinde Foxo3a, IDH2 ve doğrudan SOD2 aktivitesini etkileyerek serbest oksijen radikallerinin azalmasını sağlar. (Wu ve ark., 2019)).

FOXO3'e bağlı antioksidanların manganez süperoksit dismutazın (MnSOD) ve katalazın aktivasyonunu sağlamasının yanı sıra ROS arası Ras aktivasyonu gerçekleştirir. Kinaz ve fosfoinositid 3-kinaz/protein kinaz B sinyal yolu ile aktive olan protein kinaz hücre dışı sinyali baskılayarak kardiyak hipertrofik yanıtı bloke etmektedir (Wei ve ark., 2017). SIRT-3'ün mitokondride siklik adenozin monofosfat (cAMP)'i uyarılmasını gerçekleştirerek solunumu artırmaktadır (Mutlu, 2012).

SIRT-3 kaybı gerçekleştiğinde süperoksit dismutaz 2 (SOD2) hiperasetilasyona ve mitokondriyal süperoksit seviyelerinin artmasına neden olmaktadır (Miller, 2020). SIRT-3, metabolik işlevlerde olduğu gibi antioksidan işlevlerin düzenlenmesinde kritik önemi vardır (Dikalova ve ark., 2020). Açlık sırasında karaciğerde anormal asilkarnitin ve trigliserit birikimi ile bağlantılı anormal lipid metabolizmasının düzenlenmesini de sağlar (Sosnowska ve ark., 2017) (Şekil 4).



Endotelyal SIRT-6'nın kaybı kan basıncını artırır (Dikalova ve ark., 2020; Miller, 2020).

SIRT-3 seviyesindeki değişikliklerin kardiyomiyosit hipertrofisinde önemli artışa ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya yol açar (Karayığıt ve ark., 2021). HT, periferel kan hücrelerinde SIRT-3 seviyesinde SOD2 asetilasyonunda bir azalma olduğu bulunmuştur (Dikalova ve ark., 2020).

Yapılan bir çalışmaya göre, SIRT-3'ün AngII kaynaklı HT'lu farelerde kardiyak hipertrofinin negatif düzenleyicisi olduğu kanıtlanmıştır. Başka bir çalışmada, hipertansif farelerin endotelinde gerçekteşen SIRT-3 ekspresyonu, vasküleriteyi onardığı ve kardiyak disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Wei ve ark., 2017).

### **3. Sitokinler ve Hipertansiyon**

Sitokinler bağışıklık sisteminde yer alan sinyal molekülleri olarak görev yapmaktadır. İnflamasyona, immün reaksiyonlara ve enfeksiyonlara karşı tepki oluşturan geniş bir protein grubudur (Mursalova, 2022). Sitokinler, vücutta hemen hemen her sisteme etki eden anahtar sinyal molekülleridir (Çakır, 2022).

Bir mikroorganizma ile karşılaşıldığında anında sentezlenir ve depo edilmezler. Organizmaya giren mikroorganizmayı veya üretilen antijeni ortadan kaldıran hücreleri aktif hale getirmektedirler. Sitokinler asıl olarak makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salgılanırlar. Antijen ya da mikroorganizmaya karşı oluşturulan immün yanıtta görev alan lenfositlerin büyümesinde ve gelişmesinde sitokinler rol oynamaktadır. Kemik iliğinde üretilen periferik kana karışacak öncül hücrelerin gelişimini yine sitokinler düzenlemektedirler (Mursalova, 2022).

IFN-gama (interferonlar), lenfokinler, IL (interlökinler), TNF (tümör nekroz faktörleri) kemokinler, sitokinler grubunu oluşturmaktadır. Pro-inflamatuvar görev yapanlar; IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 ve IL-6'dır. Anti-inflamatuvar görev yapanlar; IL-4, IL-10, IL-12 ve IL1-3'tür. IFN- $\gamma$  ve IL-12 kronik inflamasyonda kritik olan sitokinler iken, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  akut inflamasyonda görev alan başlıca sitokinlerdir (Mursalova, 2022).

Hücresel bağışıklık tepkimelerinde aracı moleküller Th1 (T helper 1) sitokinleri grubundan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-12'dir. Antikor aracılı bağışıklık tepkilerini geliştiren ve sitokin üretimini gerçekleştiren Th2 (T helper 2) grubundan IL-4 ve IL-5 görev yapmaktadır. Çözünür sitokin reseptörler ve sitokinler düzeyini etkileyen birçok faktör olduğu yapılan çalışmalar doğrultusunda belirlenmiştir (Mursalova, 2022).

Sitokinler, iyileşme, doku hasarı ve iltihaplanma gibi rolleri olan moleküllerdir (Asadikaram ve ark., 2019). Hormonlar ile benzer özelliklere sahip olan sitokinler, hormon olarak da kabul görmektedir. Sitokinlerin, endokrin, otokrin ve parakrin etkileri de vardır (Mursalova, 2022). Fizyolojik olarak inflamasyon ile HT arasında ilişki vardır (Rothman ve ark., 2020).

### **3.1. İnterlökin-1 $\beta$ ve Hipertansiyon**

İnterlökin 1 (IL-1), neredeyse bütün hücreleri ve dokuları etkilemektedir. Oto-inflamatuvar, enfeksiyöz, otoimmün ve dejeneratif hastalıklarda görülen IL-1 önemli bir sitokindir. Sitokinler içerisinde IL-1, nötrofillerin ve makrofajların etkinliğini oldukça artıran bir sitokindir. İnflamasyonun ana düzenleyicisi olan IL-1 farklı doğal immün süreçlerini de kontrol etmektedir. İnflamasyonda ana düzenleyici görevi gören IL-1, bir aile olarak tanımlanmaktadır. Bu ailenin alt üyeleri farklı genler tarafından kodlanır ve aynı reseptöre bağlanabilme yeteneğine sahiptirler. IL-1'in ailesinin üyesi olan ve mononükleer fagositlerden üretilen IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  iki temel polipeptidden oluşur ve en çok çalışanlarıdır (Mursalova, 2022; Mammad-zada, 2015). Bu iki üyenin yanı sıra bir de IL-1Ra (reseptör antagonisti) vardır. İnflamasyonda en büyük araç IL-1 $\beta$ 'dir. IL-1 $\beta$ , çoğunlukla doku hasarının, mikrobiyal invazyona konakçının oluşturduğu cevabın, doğal bağışıklık cevabını başlatmayı ve cevabın etkisini artırmaktadır. IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-1Ra genleri insanlarda kromozom 2q14'te lokalizedir (Öztaş, 2013).

IL-1 $\beta$  prohormon (hormon öncü maddesi) olarak monositler, B lenfositler, nötrofiller, doku makrofajları, mikroglialar ve endotel hücreler gibi pek çok hücreden üretilmektedir. IL-1 ailesinin üyeleri farklı polipeptitlerden oluşmaktadır. IL-1 $\beta$ , inflamatuvar yanıtta, hücre proliferasyonuna, apoptoza ve hücre farklılaşması dahil çeşitli hücresel faaliyetlere katılmaktadır (Mursalova, 2022).

Dolaşım sisteminde, en çok etkin olan sitokin IL-1 $\beta$ 'dir. Düşük yoğunlukta salgılanan IL-1 bölgesel inflamatuvar olaylarda aracılık görevi görmektedir. Aynı zamanda IL-1, endotel hücreleri etkisi ile pıhtılaşmanın artmasını sağlamaktadır. IL-1 steroidlerin sentezini artırmaktadır. Üretimi artan steroidler, IL-1 salınımını inhibe etmektedir (Mammad-zada, 2015).

Sitokinlerden IL-1, vazodilatasyonda, ağrıya karşı hassasiyette, ateş ve hipotansiyon gibi durumlarda rol oynamaktadır. IL-1 $\beta$ , koagulasyon ve trombozun desteklenmesini gerçekleştiren farklı biçimlerde aterosklerozun patogenezinin katkı sağlamaktadır ve endotel hücrelerinin fonksiyonunu artırmaktadır. İnsulin üretiminin gerçekleştiği pankreas  $\beta$  hücreleri için IL-1 $\beta$  toksik özellik göstermektedir (Öztaş, 2013).

IL-1 $\beta$ 'nin salınması kan basıncının yükselmesine ve HT oluşumuna katkı sağlamaktadır (Rothman ve ark., 2020). HT hastası bireylerde ve HT hayvan modellerinde, dolaşımda yüksek düzeylerde IL-1 $\beta$  görülmektedir (de Miguel ve ark., 2021).

### **3.2. İnterferon- $\gamma$ ve Hipertansiyon**

IFN- $\gamma$  yaklaşık 60 yıl önce keşfedilen tip II interferon ailesinin tek üyesidir. IFN- $\gamma$ , antiparalel ilişkili iki polipeptit zincirinden oluşan bir proteindir. İnsanlarda farklı moleküler kütleyle sahip üç parça halinde bulunmaktadır. Bir parça, IFN- $\gamma$ 'nin aktif serbest formunu temsil etmektedir. Diğer iki parça ise olgun IFN- $\gamma$  olarak kabul edilmektedir. IFN- $\gamma$ , biyolojik açıdan bakıldığında antiviral, antitümör ve immünomodülatör fonksiyonlara sahip bir sitokindir. İnflamatuvar geliştiğinde IFN- $\gamma$  bağışıklığı tetiklemektedir ve patojenleri yok etmek için uyarıda bulunmaktadır. Bununla birlikte bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunu gerçekleştirmektedir ve doku hasarını önlemektedir (Jorgovanovic ve ark., 2020). Dolaşımda bulunan IFN- $\gamma$ , kalp hücrelerine, pıhtılaşmaya, kan damarına, inflamasyona, hücre apoptozuna ve tromboza katkıda bulunmaktadır (Phoksawat ve ark., 2020).

T ve B lenfositleri inflamatuvar süreçleri kontrol ederek immün yanıt

oluşturmaktadırlar. T lenfositleri sitokin üretirken B lenfositleri antikorlar üretirler. Bu lenfositler immün yanıtları artırarak otoimmün veya kronik hastalıkların gelişimine katkı sağlayabilmektedir. T lenfositleri Tfh (T foliküler yardımcı hücreler), Th1, Th2, Th9, Th17 veya Treg (T düzenleyici hücre) hücrelere farklılaşabilmektedirler. Th1 hücreleri tarafından salgılanan IFN- $\gamma$  hücre içi mikroorganizmalara karşı savunmada rol oynamaktadırlar. Ayrıca otoimmün ve kronik hastalıklarda da yer almaktadırlar. HT'da vasküler yaralanmada rol oynayan NK (Natural Killer/Doğal Öldürücü) hücreleri IFN- $\gamma$  üretebilir. Th1'den salgılanan IFN- $\gamma$  mikroorganizmalara ve protozoaya karşı savunmada rol oynamaktadır ve aynı zamanda kronik ve otoimmün hastalıklarda da üretimi artmaktadır (Caillon ve ark., 2019).

HT patogeneğinde inflamatuvar süreçler önemli bir rol oynamaktadır. B ve T lenfositleri gibi bağışıklık sisteminde yer alan hücreler HT'a, kardiyovasküler hastalıklara ve böbrek hasarına neden olmaktadır. T hücrelerinden salgılanan IFN- $\gamma$  vasküler inflamasyonun ve kan basıncının artmasını tetiklemektedir. T hücrelerinden sitokin üretimi ve salımı HT'nun özelliklerindedir. Bu nedenle HT hastalarında IFN- $\gamma$  düzeyleri yüksek olmaktadır (Caillon ve ark., 2019).

SIRT-3'ün HT ile olan ilişkisi ve HT oluşumunda vücutta meydana gelen inflamasyon artışı sebebi ile IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin ülkemiz Kars populasyonundaki HT hastalarında bu üç parametrenin düzeylerinin bağımsız olarak taranması amaçlandı.

#### **4. ELISA Metodu**

Enzim kullanılarak antijen-antikor reaksiyonlarını görebilmek amacıyla enzymlerle linked immunosorbent assay (enzim bağlı immunosorbent deneyi) (ELISA) testi yapılmaktadır. ELISA testinde bir enzim ile bağlanmış olan antikor ya da antijen substratı ile etkileşim göstererek renkli bir ürün meydana getirir. Bu sayede ELISA testi antijen veya antikor varlığını veya miktarını ölçmek için kullanılmaktadır. Genellikle ELISA'nın altı farklı protokolünden bahsedilir. Kompetitif (yarışmacı olan) ve kompetitif olmayan testleri mevcuttur. ELISA testinde, aranan antijene özgül antikor plate adı verilen katı faza bağlanır. Enzimle belirlenen test örneği aynı zamanda katı fazda bulunan antikora eklenir ve bu ekleme sonucunda antijenin ve antikorun bağlanma bölgelerine bağlanması için

inkübasyona bırakılır. İnkübasyon tamamlandıktan sonra yıkama işlemi gerçekleştirilerek ortamda bağlanmamış olan antijenler uzaklaştırılır. İşlemin ardından enzim substratı eklenerek tekrar inkübasyona bırakılır. Bağlanmış olan enzim, plate içerisinde yer alan substrat ile reaksiyon vererek renk oluşturur ve ardından spektrofotometrede absorbans okuması gerçekleştirilerek optical density (OD) elde edilmiş olur. ELISA testinde meydana gelen renk değişimi antijen varlığını göstermektedir. Eğer test sırasında herhangi bir renk değişimi meydana gelmezse ortamda hiç antijen olmadığını bizlere gösterir (Çırak, 1999).



## **5. MATERYAL VE METOD**

Çalışmamız Nisan 2020 - Eylül 2022 zaman aralığında gerçekleştirildi. Yaptığımız çalışmanın aşamaları, etik kurul işlemlerinin tamamlanması, hastaların klinik tanılarının uzman hekimlerce yapılması, ELISA testi için kan örneklerinin toplanması ve ELISA testlerinin yapılması basamaklarından oluşmaktadır. Kan örneklerinin toplama işlemi tamamlandıktan sonra elde ettiğimiz örnekleri Kafkas Üniversitesi Mühendislik – Mimarlık Fakültesi Biyomühendislik Bölümü Laboratuvarı'nda muhafaza edildi ve ELISA testleri için gerekli deneysel aşamalar Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı'nda tamamlandı.

### **5.1. Hasta Grubu Bireylerin Seçimi**

Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde, Eylül 2021 – Mart 2022 tarihleri arasında müracaat eden bireylerden EKG (elektrokardiyografi) ve tansiyon ölçümleri ile HT tanısı alan ya da tansiyon hastası olup kontrol amacıyla gelen HT hastalarından 8 ml jelli tüplere kan örnekleri alındı. Alınan tüm kan örneklerin serumları izole edildi. Bu süreçte HT hastası olan 50 kişiden (N=50) örnek alımı gerçekleştirildi. Hastaların gönüllü olarak çalışmamıza katılmak istediklerine dair ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ imzalatıldı ve etik kurulda belirtilen anket formundaki sorular cevaplandırıldı.

### **5.2. Kontrol Grubu Bireylerin Seçimi**

Kontrol grubu bireylerin seçiminde, Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde, Eylül 2021 – Mart 2022 tarihleri arasında EKG ve tansiyon ölçümleri ile HT tanısı konulmayan bireyler seçildi. Ayrıca ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ imzalatıldı. 50 kişiden (N=50) 8 ml jelli tüplere kan örnekleri alındı.

### **5.3. Kan Örneklerinden Serum İzolasyonu ve Saklanması**

Alınan kan örnekleri aynı gün +4°C sıcaklıkta 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları izole edildi. Bu serumlar -20°C de ependorf tüplere alınarak muhafaza edildi.

#### 5.4. Hastalar ve Demografi

Çalışmamıza katılan HT hasta sayısı 50 olup bunların 30'u kadın ve 20'si erkektir. Çalışmamıza katılan sağlıklı birey sayısı 50 olup bunların 11'i kadın ve 39'u erkektir. Çalışmamıza katılan kontrol ve HT hasta gruplarındaki kişilerin cinsiyetlerine göre dağılımları Tablo 2' de verilmiştir.

**Tablo 2.** HT hasta grubunun ve kontrol grubunun demografik dağılımları.

	Gruplar	Kadın (%)	Erkek (%)
<b>Cinsiyet</b>	Kontrol grubu (n=50)	11 (%22)	39 (%78)
	Hasta grubu (n=50)	30 (%60)	20 (%40)

Çalışmamıza katılan kontrol ve hasta gruplarındaki kişilerin yaşlara ait veriler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** HT hasta grubunun ve kontrol grubunun yaş ve tansiyon değerleri.

	Gruplar	Ortalama
<b>Yaş</b>	Kontrol grubu (n=50)	37,24
	Hasta grubu (n=50)	62,70

#### 5.5. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kitlerin marka ve katalog numaraları Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Kullanılan ELISA kitlerinin marka ve katalog numarası.

Kullanılan ELISA Kitleri	Marka	Katalog Numarası
<b>SIRT-3 ELISA Kiti</b>		
-Biyotinlenmiş SIRT-3 antikoru 1 ml x1		
-Standart solüsyonu (48ng/ml) 0.5 ml x1		
-Standart dilüent 3 ml x1		
-Streptavidin-HRP 6 ml x1	NEPENTHE	NE010255901
-Durdurma solüsyonu 6 ml x1		
-Substrat solüsyon A 6 ml x1		
-Substrat solüsyon B 6 ml x1		

-25x konsantrasyon yıkama tamponu 20 ml x1

---

IL-1 $\beta$  ELISA Kiti

-Biyotinlenmiş IL-1 $\beta$  antikoru 1 ml x1

-Standart solüsyonu (48ng/ml) 0.5 ml x1

-Standart dilüent 3 ml x1

-Streptavidin-HRP 6 ml x1

NEPENTHE

NE010486701

-Durdurma solüsyonu 6 ml x1

-Substrat solüsyon A 6 ml x1

-Substrat solüsyon B 6 ml x1

-25x konsantrasyon yıkama tamponu 20 ml x1

---

IFN- $\gamma$  ELISA Kiti

-Biyotinlenmiş IFN- $\gamma$  antikoru 1 ml x1

-Standart solüsyon (32ng/ml) 0.5 ml x1

-Standart diluent 3 ml x1

-Streptavidin-HRP 6 ml x 1

NEPENTHE

NE010397601

-Durdurma solüsyonu 6 ml x1

-Substrat solüsyonu A 6 ml x1

-Substrat solüsyonu B 6 ml x1

-25x konsantrasyon yıkama tamponu 20 ml x1

## 5.6. Kullanılan Cihaz ve Gereçler

Çalışmamızda kullanılan cihaz ve sarf malzemelerin isim ve modelleri sırasıyla Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Kullanılan cihazların marka ve modelleri.

Kullanılan Cihazlar	Marka/Model
Santrifüj cihazı	Nüve NF 800R
Mikrosantrifüj cihazı	Beckman Coulter / Microfuge 16
Vorteks	Benchmark Scientific
Derin dondurucu (-20°C)	Arçelik
Etüv	Esco / CelCulture CO2 Incubator
Yıkama cihazı	BioTech / ELx50 Microplate Strip
Spektrofotometre	Thermo Scietific / Mualtiskan GO Microplate

**Tablo 6.** Kullanılan gereçler.

Kullanılan Gereçler
Jelli kan tüpü (10 ml)
Eppendorf tüp (1,5 ml)
Pipet uçları (100 µl, 200 µl)
Mezür (1000 ml)
Beher (100 ml)

### 5.7. Sirtuin-3 İçin ELISA Analizinin Yapılması

Daha önce toplanan ve -20°C de muhafaza edilen serum örnekleri kitimizin protokolünde belirtildiği gibi oda sıcaklığında 10-20 dakika bekletildi. Daha sonra 2000-3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen örneklerin ELISA testi için süpernatantları atıldı. Ardından protokolün sırasıyla hazırlıkları yapıldı.

Yıkama solüsyonunu hazırlamak için; (NEPENTHE) SIRT-3 (NE010255901), ELISA kitleri içerisinde çıkan 20 ml 25x konsantrasyonunda yıkama tamponu, 500 ml distile su ile karıştırılarak BioTek ELx50 Microplate Strip Washer cihazının yıkama haznesine eklendi.

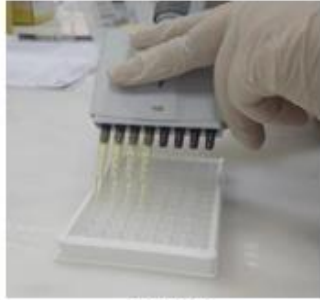
Çalışmamızda SIRT-3 ELISA testi için standart solüsyonu hazırlamak için; 8 adet eppendorf tüpleri alındı. Tüpleri S0, S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7 olarak isimlendirildi. S0 numaralı tüp boş bırakıldı. İlk S1 olarak isimlendirilen tüpün içerisine, Standart Solüsyon'dan (48ng/ml) (0,5 ml) 120 µl alınıp eklendi. Ardından S1'den S7'ye kadar numaralı tüplerin hepsine sırasıyla SIRT-3 ELISA kitinin içerisinde bulunan Standart Diluent'ten (3 ml) 120 µl alıp eklendi. S1 tüpü içerisinde 240 µl miktarında 24 ng/ml seyreltilmiş çözelti elde edildi. S1 tüpü içerisinden 240 µl'lik çözeltiden 120 µl alıp S2 tüpü içerisine eklendi. S2'deki çözeltiden 120 µl alıp S3'e eklendi. S3'teki çözeltiden 120 µl alıp S4'e eklendi. S4'teki çözeltiden 120 µl alıp S5'e eklendi. S5'teki çözeltiden 120 µl alıp S6'ya eklendi. S6'daki çözeltiden 120 µl alıp S7'ye eklendi. S7'den 120 µl alıp çöpe atıldı. Böylelikle Standart Solüsyonu hazırlanmış oldu. Hazırlanan bu standart solüsyonlar plate üzerindeki A1-H1 kuyucuklarına sırasıyla aktarıldı.

Çalışmamızın bir sonraki basamağında SIRT-3 ELISA kitinin protokolüne uygun

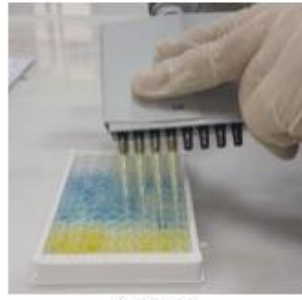
olarak, santrifüj edilen serum örneklerinden 40 µl alınarak A2 kuyucuğundan H12 kuyucuğuna kadar sırasıyla eklendi. Serum örnekleri konulmuş olan A2-H12 kuyucuklarının her birine ELISA kiti içerisinde yer alan SIRT-3 antikorundan (1 ml) 10 µl eklendi. Antikor ekleme işleminden sonra Streptavidin-HRP (6 ml) 50 µl bütün kuyucuklara ekleyerek bir kez pipetaj yapıldı. Ardından 37 °C etüvde 60 dakikalık inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrasında BioTek ELx50 Microplate Strip Washer cihazında otomatik olarak 5 kez yıkama yaptırıldı. Yıkama sonrasında tüm kuyucuklara kit içerisinde bulunan Substrat Solüsyonu A (6 ml) 'dan 50 µl eklendi. Substrat Solüsyonu A ekledikten sonra tüm kuyucuklara Substrat Solüsyonu B'den 50 µleklendi. Oluşan yeni kuyucuk 37°C etüv içerisinde 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.

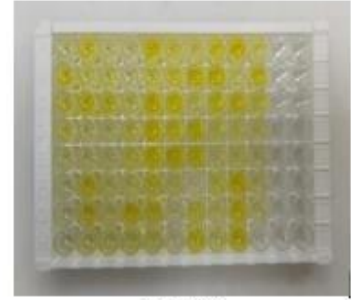
10 dakikalık inkübasyon sonrası platedeki tüm kuyucuklara kitimiz içerisinde yer alan Durdurma Solüsyonu'ndan 50 µl eklendi ve Thermo Scientific Multiskan GO Microplate Spectrophotometer cihazına yerleştirilerek 450 nm'de okuma yaptırılarak OD değerleri elde edildi. Elde ettiğimiz OD'leri protokolda belirtildiği gibi excel üzerinden hesaplanarak protein konsantrasyonları elde edildi.



Resim 1



Resim 2



Resim 3

**Resim 1:** Örneklerin plate üzerine eklenmesi.  
**Resim 2:** Durdur solüsyonunun eklenmesi.  
**Resim 3:** SIRT-3 ELISA deneyinin sonlandığı aşama.

## 5.8. İnterlökin-1β İçin ELISA Analizinin Yapılması

Toplanan ve -20°C de muhafaza edilen serum örnekleri, kitimizin protokolünde belirtildiği gibi oda sıcaklığında 10-20 dakika bekletildi. Daha sonra 2000-3000 rpm'de

15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen örneklerin ELISA testi için süpernatantları atıldı. Ardından protokolün sırasıyla hazırlıkları yapıldı.

Yıkama solüsyonunu hazırlamak için; (NEPENTHE) IL-1 beta (NE010486701) ELISA kiti içerisinde çıkan 20 ml 25x konsantrasyonunda yıkama tamponu, 500 ml distile su ile karıştırılarak BioTek ELx50 Microplate Strip Washer cihazının yıkama haznesine eklendi.

Çalışmamızda IL-1 $\beta$  için standart solüsyonu hazırlamak için; 8 adet ependorf tüpleri alındı. Tüpleri S0, S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7 olarak isimlendirildi. S0 numaralı tüp boş bırakıldı. İlk olarak S1 olarak isimlendirilen tüpün içerisine, Standart Solüsyon'dan (1600ng/L) (0,5 ml) 120  $\mu$ l alınıp eklendi. Ardından S1'den S7'ye kadar numaralı tüplerin hepsine sırasıyla IL-1 $\beta$  ELISA kitinin içerisinde bulunan Standart Diluent'ten (3 ml) 120  $\mu$ l alıp eklendi. S1 tüpü içerisinde 240  $\mu$ l miktarında 800 ng/L seyreltilmiş çözelti elde edilmiş oldu. S1 tüpü içerisinden 240  $\mu$ l'lik çözeltilerden 120  $\mu$ l alıp S2 tüpü içerisine eklendi. S2'deki çözeltilerden 120  $\mu$ l alıp S3'e eklendi. S3'teki çözeltilerden 120  $\mu$ l alıp S4'e eklendi. S4'teki çözeltilerden 120  $\mu$ l alıp S5'e eklendi. S5'teki çözeltilerden 120  $\mu$ l alıp S6'ya eklendi. S6'daki çözeltilerden 120  $\mu$ l alıp S7'ye eklendi. S7'den 120  $\mu$ l alıp çöpe atıldı. Böylelikle Standart Solüsyonu hazırlanmış oldu. Hazırlanan bu standart solüsyonlar plate üzerindeki A1-H1 kuyucuklarına sırasıyla aktarıldı.

Çalışmamızın bir sonraki basamağında IL-1 $\beta$  ELISA kitinin protokolüne uygun olarak, santrifüj edilen serum örneklerinden 40  $\mu$ l alınarak A2 kuyucuğundan H12 kuyucuğuna kadar sırasıyla eklendi. Serum örnekleri konulmuş olan A2-H12 kuyucuklarının her birine ELISA kiti içerisinde yer alan IL-1 $\beta$  antikorundan (1 ml) 10  $\mu$ l eklendi. Antikor ekleme işleminden sonra Streptavidin-HRP (6 ml) 50  $\mu$ l bütün kuyucuklara ekleyerek bir kez pipetaj yapıldı. Ardından 37 °C etüvde 60 dakikalık inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrasında BioTek ELx50 Microplate Strip Washer cihazında otomatik olarak 5 kez yıkama yaptırıldı. Yıkama sonrasında tüm kuyucuklara kit içerisinde bulunan Substrat Solüsyonu A (6 ml) 'dan 50  $\mu$ l ekledik. Substrat Solüsyonu A eklendi. Sonra tüm kuyucuklara Substrate Solüsyonu B'den 50  $\mu$ l eklendi. Oluşan yeni

seal 37°C etüv içerisinde 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.

10 dakikalık inkübasyon sonrası platedeki tüm kuyucuklara kitimiz içerisinde yer alan Durdurma Solüsyonu'ndan 50 µl eklendi ve Thermo Scientific Multiskan GO Microplate Spectrophotometer cihazına yerleştirilerek 450 nm'de okuma yaptırılarak OD'leri elde edildi. Elde ettiğimiz OD'leri protokolda belirtildiği gibi excel üzerinden hesaplanarak protein konsantrasyonları elde edildi.

### **5.9. İnterferon-γ İçin ELISA Analizinin Yapılması**

Daha önce toplanan ve -20°C de muhafaza edilen serum örnekleri kitimizin protokollerinde belirtildiği gibi oda sıcaklığında 10-20 dakika bekletildi. Daha sonra 2000-3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen örneklerin ELISA testi için süpernatantları atıldı. Ardından protokolün sırasıyla hazırlıkları yapıldı.

Yıkama solüsyonunu hazırlamak için; (NEPENTHE) IFN-gamma (NE010397601) ELISA kiti içerisinde çıkan 20 ml 25x konsantrasyonda yıkama tamponu, 500 ml distile su ile karıştırılarak BioTek ELx50 Microplate Strip Washer cihazının yıkama haznesine eklendi.

Çalışmamızda IFN-γ için standart solüsyonu hazırlamak için; 8 adet ependorf tüpleri alındı. Tüpleri S0, S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7 olarak isimlendirildi. S0 numaralı tüp boş bırakıldı. İlk olarak S1 olarak isimlendirilen tüpün içerisine, Standart Solüsyon'dan (32ng/ml) (0,5 ml) 120 µl alınıp eklendi. Ardından S1'den S7'ye kadar numaralı tüplerin hepsine sırasıyla IFN-γ ELISA kitinin içerisinde bulunan Standart Diluent'ten (3 ml) 120 µl alınıp eklendi. S1 tüpü içerisinde 240 µl miktarında 16 ng/ml seyreltilmiş çözelti elde edilmiş oldu. S1 tüpü içerisinden 240 µl'lik çözülden 120 µl alınıp S2 tüpü içerisine eklendi. S2'deki çözülden 120 µl alınıp S3'e eklendi. S3'teki çözülden 120 µl alınıp S4'e eklendi. S4'teki çözülden 120 µl alınıp S5'e eklendi. S5'teki çözülden 120 µl alınıp S6'ya eklendi. S6'daki çözülden 120 µl alınıp S7'ye eklendi. S7'den 120 µl alınıp çöpe atıldı. Böylelikle Standart Solüsyonu hazırlanmış oldu. Hazırlanan bu standart solüsyonlar plate üzerindeki A1-H1 kuyucuklarına sırasıyla aktarıldı.

Çalışmamızın bir sonraki basamağında IFN-γ ELISA kitinin protokolüne uygun

olarak, santrifüj edilen serum örneklerinden 40 µl alınarak A2 kuyucuğundan H12 kuyucuğuna kadar sırasıyla eklendi. Serum örnekleri konulmuş olan A2-H12 kuyucuklarının her birine ELISA kiti içerisinde yer alan IFN-γ antikorundan (1 ml) 10 µl eklendi. Antikor ekleme işleminden sonra Streptavidin-HRP (6 ml) 50 µl bütün kuyucuklara ekleyerek bir kez pipetaj yapıldı. Ardından 37 °C etüvde 60 dakikalık inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrasında BioTek ELx50 Microplate Strip Washer cihazında otomatik olarak 5 kez yıkama yaptırıldı. Yıkama sonrasında tüm kuyucuklara kit içerisinde bulunan Substrat Solüsyonu A (6 ml) 'dan 50 µl ekledik. Substrat Solüsyonu A ekledikten sonra tüm kuyucuklara Substrate Solüsyonu B'den 50 µl eklendi. Oluşan yeni seal 37°C etüv içerisinde 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.

10 dakikalık inkübasyon sonrası platedeki tüm kuyucuklara kitimiz içerisinde yer alan Durdurma Solüsyonu'dan 50 µl eklendi ve Thermo Scientific Multiskan GO Microplate Spectrophotometer cihazına yerleştirilerek 450 nm'de okuma yapılarak absorbans (OD) değerleri elde edildi. Elde ettiğimiz OD değerlerini protokolde belirtildiği gibi excel üzerinden hesaplanarak protein konsantrasyonları elde edildi.

#### **5.10. İstatistiksel Yöntem**

Hasta ve Kontrol gruplarının elde edilen sonuçların istatistiksel anlamlılık düzeyleri SPSS® Statistic Version 25 (IBM®, ABD) ile belirlendi. Independent Sample T Test ile verilerimizin numerik ve normal dağılmadığı belirlendi. Bu nedenle sonuçların istatistiksel analizleri Mann Whitney-U testi kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçların yorumlanmasında  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Hipertansiyon Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Tansiyon Değerleri

Çalışmamıza katılan HT hastası ve kontrol grubu bireylerinde ölçülen tansiyon değerlerinin gruplar arasında yapılan Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık görüldü ( $p < 0,05$ ). Grupların büyük ve küçük tansiyon ölçümlerinin minimum, maksimum, ortalama değerleri ile Mann Whitney-U test sonuçları Tablo 7’de verildi.

**Tablo 7.** HT hastalarında ve kontrol grubu bireylerdeki tansiyon değerlerinin minimum, maksimum, ortalama değerleri ve Mann Whitney-U test sonuçları.

(p: Mann Whitney-U test sonucunu belirtmektedir.)

Ölçümler	Gruplar	Minimum	Maksimum	Ortalama	p değeri
<b>Büyük Tansiyon</b>	Kontrol grubu	10	13	11,77	<b>0,004</b>
	Hasta grubu	10	17	12,90	
<b>Küçük Tansiyon</b>	Kontrol grubu	6	8	7,02	<b>0,041</b>
	Hasta grubu	5	12	7,96	

Grupların vücut kitle indeksinin (VKİ) ortalama, standart sapma ve Mann Whitney-U test sonuçları Tablo 8’de verildi.

**Tablo 8.** HT hastalarının ve sağlıklı bireylerin vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalama, standart sapma değerleri ile Mann Whitney-U test sonuçları.

(p: Mann Whitney-U test sonucunu belirtmektedir.)

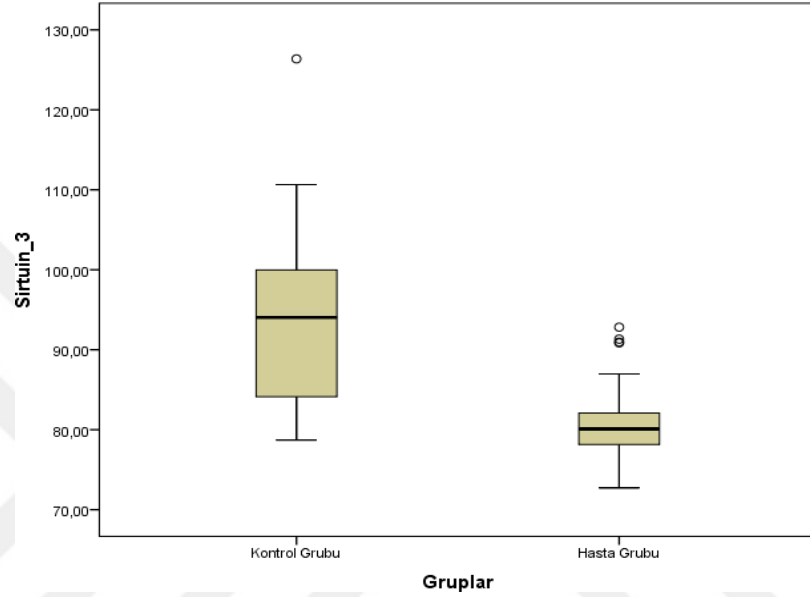
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,22 ± 4,94	27,32 ± 5,85	<b>0,000</b>

### 6.2. Hipertansiyon Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Protein Düzeyleri

Yapmış olduğumuz çalışmamızda, HT hasta ve kontrol gruplarında serum SIRT-3, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeyleri araştırıldı. Yaptığımız ölçümler sonucunda hasta grubunda SIRT-3, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin düşük olduğu, kontrol grubunda ise yüksek olduğu görüldü.

### 6.2.1. Sirtuin-3 Protein Düzeyleri

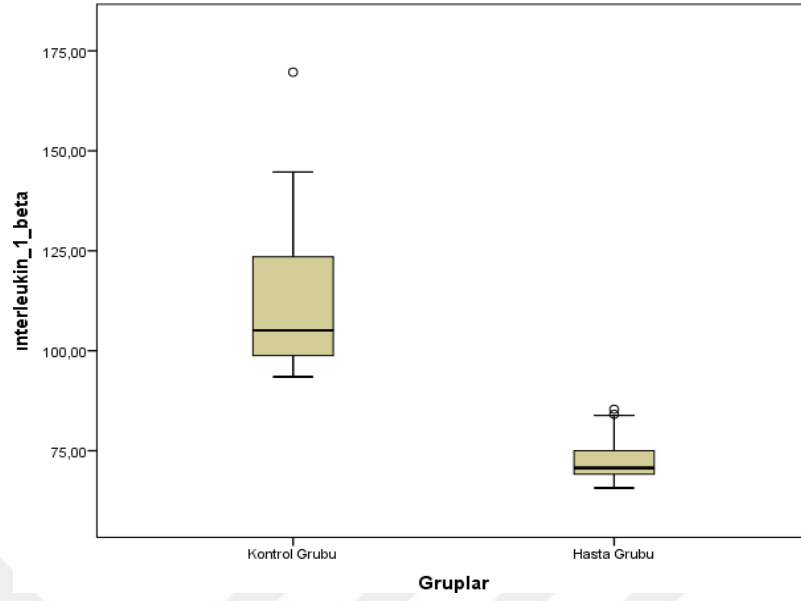
Kontrol ve hasta gruplarına ait SIRT-3 ELISA düzeylerinin ortalama ve standart sapma (SD) değerleri; kontrol grubunda  $93,16 \pm 10,00$  ng/ml ve hasta grubunda  $80,05 \pm 4,78$  ng/ml olarak belirlendi. Kontrol grubu kişilerde en yüksek düzey  $126,37$  ng/ml, hasta grubunda ise  $92,82$  ng/ml olarak belirlendi. Gruplara göre sonuçların dağılımları Grafik 1’de verildi.



**Grafik 1.** SIRT-3 ELISA sonuçlarının gruplara göre kutu grafiği.

### 6.2.2. İnterlökin-1 $\beta$ Protein Düzeyleri

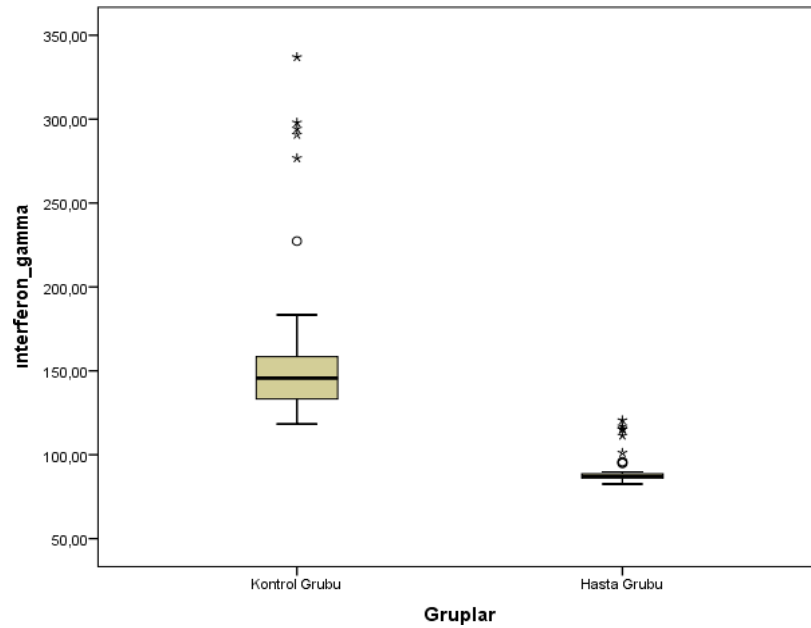
Kontrol ve hasta gruplarına ait IL-1 $\beta$  ELISA düzeylerinin ortalama ve SD değerleri; kontrol grubunda  $112,03 \pm 17,368$  ng/L ve hasta grubunda  $71,94 \pm 4,99$  ng/L olarak belirlendi. Kontrol grubunda kişilerde en yüksek düzey  $169,67$  ng/L, hasta grubunda ise  $85,37$  ng/L olarak belirlendi. Gruplara göre sonuçların dağılımları Grafik 2’de verildi.



**Grafik 2.** IL-1β ELISA sonuçlarının gruplara göre kutu grafiği.

### 6.2.3. İnterferon-γ Protein Düzeyleri

Kontrol ve hasta gruplarına ait IFN-γ ELISA düzeylerinin ortalama ve SD değerleri; kontrol grubunda  $161,27 \pm 50,16$  ng/ml ve hasta grubunda  $90,95 \pm 9,82$  ng/ml olarak belirlendi. Kontrol grubunda kişilerde en yüksek düzey  $336,96$  ng/ml, hasta grubunda ise  $120,55$  ng/ml olarak belirlendi. Gruplara göre sonuçların dağılımları Grafik 3'te verildi.



**Grafik 3.** IFN-γ ELISA sonuçlarının gruplara göre kutu grafiği.

Gruplar arasında yapılan Mann Whitney-U test analizleri sonucunda SIRT-3, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  ELISA düzeylerinde istatistiksel anlamlılık görüldü ( $p < 0,05$ ). Bu analiz sonuçları Tablo 10'da verildi.

**Tablo 9.** HT hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki SIRT-3, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  ELISA düzeylerinin Mann Whitney-U analiz sonuçları.

(p: Mann Whitney-U test sonuçlarını belirtmektedir.)

	SIRT-3 (Ortalama $\pm$ SD)	IL-1 $\beta$ (Ortalama $\pm$ SD)	IFN- $\gamma$ (Ortalama $\pm$ SD)
Kontrol Grubu	93,16 $\pm$ 10,00	112,03 $\pm$ 17,68	161,27 $\pm$ 50,16
Hasta Grubu	80,05 $\pm$ 4,78	71,94 $\pm$ 4,99	90,95 $\pm$ 9,82
p Değeri	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada mortalitesi en yüksek hastalıkların başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıkları tetikleyen en önemli haberci HT olarak bilinmektedir. HT, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır ve kalp, böbrek, göz, beyin ve periferik damarlar gibi farklı organ ve dokularda ciddi sorunlara neden olabilmektedir. SIRT-3 lipid ve glikoz metabolizmasını düzenler. Ayrıca mitokondriyal ATP seviyelerini ve kalbi metabolik hastalıklardan korur (Karayığit ve ark., 2021). SIRT-3, enerji metabolizması, hücre sağkalımı, stres tepkileri, mitokondriyal lizin asetilasyonunun düzenlenmesi ve mitokondriyal fonksiyonların korunmasında görev yapan bir deasetilazdır ve sirtuinler bağışıklık sisteminin yeni düzenleyicileri olarak tanımlanmaktadır (Li ve ark., 2021). Klinik çalışmalar, SIRT-3 düzeyinin azalmasının HT hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Dikalova ve ark., 2020). Vücutta inflamasyonun artması durumunda sitokinlerin üretimi artar ve bu sitokinler kan basıncını yükseltmeye yönelik eğilim gösterebilirler. Böylece sitokin düzeylerindeki artış HT oluşumuna neden olabilir (Wen ve Crowley, 2018). Ayrıca SIRT-3 düzeyindeki azalmanın inflamasyon belirteçlerinden IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerini arttırdığı belirtilmiştir (Dikalova ve ark., 2020). Son zamanlarda yayınlanan bilimsel makalelerde benzer araştırmalar bize HT hastalarında seçtiğimiz üç parametrede bağımsız tarama yapılabileceği fikri vermiştir. Bu bilgiler ışığında ülkemizin Kars ilinde sağlıklı ve HT hastalığı bulunan bireylerin SIRT-3, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin belirlenmesi amacıyla bağımsız tarama testi yapılmıştır.

Dikalova ve arkadaşları (2020) yapmış oldukları deneysel ve klinik çalışmalarda HT tanısı konulmuş fare ve insanlarda SIRT-3 düzeylerinin azalmış olduğunu ve IFN- $\gamma$  ile IL-1 $\beta$  düzeylerinin artarak inflamasyonun arttığını belirtmişlerdir (Dikalova ve ark., 2020). Wu ve arkadaşları (2019) ile Dai ve arkadaşlarının (2012) yapmış oldukları araştırmalarında SIRT-3 proteinin baskılanması sonucu oluşan mitokondriyal işlevsel bozuklukların çeşitli kardiyovasküler hasarların gelişimine katkı sağladığını ve kardiyovasküler hastalık riski olan bireylerdeki SIRT-3 ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre önemli seviyelerde azalmış olduğunu ifade etmişlerdir. Aynı çalışma grubu SIRT-3 ekspresyonu eksikliğinde meydana gelen mitokondriyal ve endotel disfonksiyona ek olarak kalp yetmezliği, HT ve kardiyak hipertrofi gibi birçok kardiyovasküler

hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol üstlendiklerini bildirmişlerdir (Wu ve ark., 2019; Dai ve ark., 2012). Ren ve arkadaşları (2022) damar hastalıkları üzerine yaptıkları bir çalışmada SIRT-3 ekspresyonundaki artışın HT oluşumunu baskıladığını ve SIRT-3 ekspresyonunda meydana gelen azalmanın HT oluşumuna neden olduğunu raporlamışlardır (Ren ve ark., 2022). Carbone ve arkadaşları (2020) yaşlanma ve yaşa bağlı patolojilerin potansiyel biyobelirteçleri olarak sirtuinleri araştırdıkları bir çalışmada HT hastalarında SIRT-3 gen ekspresyonunun sağlıklı kişilere göre belirgin bir şekilde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Carbone ve ark., 2020). Castrejon-Tellez ve arkadaşlarının (2019) HT hastalığı oluşturulan sıçanlar üzerindeki deneysel bir çalışmada HT oluşumunun SIRT-3 ekspresyonunu azalttığını aktarmışlardır (Castrejon-Tellez ve ark., 2019). Zhang ve arkadaşları (2021) yaptıkları çalışmalarında azalmış SIRT-3 düzeylerinin HT hastalığına sebep olduğunu ve aşırı eksprese edilen SIRT-3'ün kardiyak hasarı azalttığını ve hipertansif kalp hasarını azalttığını bulmuşlardır (Zhang ve ark., 2021). Dikalov ve Dikalova (2021) klinik ve deneysel yapmış oldukları bir başka çalışmada, HT hastalarındaki SIRT-3 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre %30 oranında azalmış olduğunu belirtmişlerdir (Dikalov ve Dikalova, 2021). Dikalova ve arkadaşlarının (2017) yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise, artan SIRT-3 ekspresyonunun, HT ve vasküler disfonksiyon oluşumunu önlediğini bildirmişlerdir (Dikalova ve ark., 2017). Dikalov ve Dikalova (2016) yapmış oldukları araştırmalarında yaşlanmanın SIRT-3 ekspresyonunu azalttığını aktarmışlardır. Ayrıca 65 yaşına kadar SIRT-3 ekspresyonunun %40 oranında azaldığını gözlemlemişlerdir (Dikalov ve Dikalova, 2016). Silaghi ve arkadaşlarının (2021) yapmış oldukları çalışmalarında SIRT-3'ün HT ve kardiyak hasara karşı koruma sağladığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada obezitesi bulunan kişilerin obezitesi olmayan kişilere göre SIRT-3 ekspresyonunun %46 oranında azaldığını aktarmışlardır (Silaghi ve ark., 2021). Araştırmamızda, HT hastası bireylerin SIRT-3 düzeyleri kontrol grubu bireylere göre %14,07 oranında azalma gözlenmiştir. Bizim bulgularımız SIRT-3 açısından yukarıda verilen çalışmalar ile paraleldir. Seravalle ve Grassi (2017) yapmış oldukları çalışmalarında obezitesi bulunan bireylerde HT oluşumunun 3,5 kat arttığı raporlamışlardır (Seravalle ve Grassi, 2017). Bizim çalışmamızda SIRT-3 düzeyleri kontrol grubunda  $93,16 \pm 10,00$  ng/ml ve HT hasta grubundaise  $80,05 \pm 4,78$  ng/ml olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulara göre diğer çalışmalarla benzer şekilde HT hastalığı

bulunan bireyler ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. HT hastası bireylerin SIRT-3 düzeyleri kontrol grubu bireylere göre %14,07 oranında azalma gösterdi. Kontrol grubu bireylerin yaş ortalamaları 37,24 iken HT hastası bireylerin 62,7 olarak hesaplandı. Ayrıca kontrol grubu bireylerin VKİ 27,32 kg/m<sup>2</sup> iken HT hastası bireylerde 32,22 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. VKİ değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında HT hastalığı bulunan kişilerdeki ileri yaş ortalaması ve obezite sınırının (>30 kg/m<sup>2</sup>) aşılmış olduğunu görüyoruz. VKİ arttıkça SIRT-3 düzeylerini azalttığını ve HT oluşumunu tetiklediği düşüncemiz artmaktadır.

Dikalova ve arkadaşları (2020) yapmış oldukları deneysel ve klinik çalışmalarda IL-1 $\beta$  salınımının SIRT-3 eksikliğinde artmış olduğunu belirtmişlerdir (Dikalova ve ark., 2020). Deussen ve Kopaliani (2022) yapmış oldukları çalışmalarında HT hastalığı olan bireylerde IL-1 $\beta$  düzeylerinin kontrol grubu bireylerden yüksek olduğunu bulmuşlardır (Deussen ve Kopaliani, 2022). Melton ve Qiu (2021) yaptıkları bir çalışmada HT hastalığı olan bireylerin IL-1 $\beta$  düzeylerinin kontrol grubu bireylerden yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (Melton ve Qiu, 2021). De Miguel ve arkadaşları (2021) yaptıkları klinik ve deneysel çalışmalarda HT hastalığı olan insan ve hayvanlarda yüksek düzeylerde IL-1 $\beta$  olduğunu bildirmişlerdir (De Miguel ve ark., 2021). Koçyiğit ve arkadaşları (2019) araştırmalarında HT hastalarında IL-1 $\beta$  gen ekspresyonunun artmış olduğunu tespit etmişlerdir (Koçyiğit ve ark., 2019). Jayedi ve arkadaşları (2019) bir araştırmalarında IL-1 $\beta$  ile HT arasında önemli bir ilişki bulunmadığını ve HT'nin IL-1 $\beta$  düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir (Jayedi ve ark., 2019). Khocht ve arkadaşlarının (2017) Afro-Amerikalılar üzerinde yapmış oldukları bir araştırmada IL-1 $\beta$  ile HT arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını aktarmışlardır (Khocht ve ark., 2017). Yu ve arkadaşları (2019) ise yaptıkları bir çalışmalarında HT hastalarındaki IL-1 $\beta$  düzeylerinin azaldığını ortaya koymuşlardır (Yu ve ark., 2019). Pouvreau ve arkadaşlarının (2018) insanlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada HT hastalığı olan bireylerde, IL-1 $\beta$  düzeylerinin azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir (Pouvreau ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda IL-1 $\beta$  düzeyleri kontrol grubunda  $112,03 \pm 17,68$  ng/L ve HT hasta grubunda ise  $61,94 \pm 4,99$  ng/L olduğu belirlenmiştir. Bulgularımız HT hastalığı bulunan bireylerdeki IL-1 $\beta$  düzeylerinin kontrol grubu bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük

olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda yapılmış diğer çalışmalar doğrultusunda farklı yaşam koşullarının, etnik köken ve çevresel faktörler gibi dış etkenlerin IL-1 $\beta$  düzeylerinde değişimler olabileceği, IL-1 $\beta$  ile HT ilişkisinin tam olarak anlamak için farklı araştırmalar (genomik, proteomik ve metaomik) yapılması gerektiği kanısındayız.

Asadikaram ve arkadaşlarının (2019) yapmış oldukları bir araştırmada pro-inflamatuvar bir sitokin olan IFN- $\gamma$  düzeylerinin HT patogenezinde artmış olduğunu ve önemli bir rolü olduğunu bildirmişlerdir (Asadikaram ve ark., 2019). Caillon ve arkadaşlarının (2019) yapmış oldukları bir çalışmada IFN- $\gamma$  düzeyinin HT oluşumunda kritik bir öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir. IFN- $\gamma$  ekspresyonundaki artışın kan basıncını artırarak HT oluşumuna neden olduğunu aktarmışlardır (Caillon ve ark., 2019). Thangaraj ve arkadaşları (2021) yapmış oldukları çalışmalarında HT hastalığı bulunan bireylerde IFN- $\gamma$  düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlardır (Thangaraj ve ark., 2021). Çalışmamızda IFN- $\gamma$  düzeyleri kontrol grubunda  $161,27 \pm 50,16$  ng/ml ve HT hasta grubunda ise  $90,95 \pm 9,89$  ng/ml olduğu belirlenmiştir. Bu verilere göre, HT hastalığı bulunan bireylerdeki IFN- $\gamma$  düzeylerinin kontrol grubu bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular ışığında yapılmış diğer çalışmalarla çalışmamızdaki farklılıkların hasta popülasyonu farklılıklarından kaynaklandığını düşünebiliriz.

Sonuç olarak ülkemizin Kars ili popülasyonunda yapmış olduğumuz bu çalışmada, HT hasta grubunda SIRT-3, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  protein düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu bireylerde aynı parametrelerin her üçüde HT hastalarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Obezitenin ve ileri yaşın SIRT-3 düzeylerini azaltarak HT oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir. Bu anlamda SIRT-3 bulgularımız evrensel çalışmalar ile uyum göstermektedir. IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$ 'da bizim bulgularımızın tersi yönünde fazla miktarda çalışmalara rastlanmıştır. IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  inflamatuvar sitokinler olup HT hastalarında protein düzeylerinin sağlıklı bireylere göre artması yönünde beklentimiz vardı. Ancak bulgularımız tam tersi yönde olmuştur. Bunun sebebini bilimsel olarak açıklamak için; genomik, proteomik ve metabolik düzeyde çok fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç olabilir. Biz yaptığımız çalışmaya eleştirel yönden bakarsak belki seçtiğimiz popülasyonun farklı

etnik kökenleri, çevresel faktörler, yaşam koşulları, beslenme alışkanlıkları ve popülasyonun genomik farklılıklar gibi çeşitli etkenlerin HT ile ilişkisi olabileceğini söyleyebiliriz. HT hastalarında IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$ 'nin metabolik yollarda hangi moleküller ile nasıl bir etkileşim gösterdiğini tam olarak bilmediğimiz için biyokimyasal etkileşimlerin varlığını deneysel çalışmalarla aranması gerektiği kanısındayız. Pro-inflamatuvar sitokinlerin IL-1 $\beta$ 'nin ve IFN- $\gamma$ 'nin hangi iletim yollarıyla, SIRT-3 etkileşimde oldukları gelecek araştırma konularından olabilir. Diğer sirtuin ailesini üyeleriyle ilişkileri ve bilhassa HT hastaları ile ilişkisinin tam olarak belirlenebilmesi için farklı popülasyonlar üzerinde daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.



## 8. KAYNAKÇA

- Afsar, B., Covic, A., Ortiz, A., Afsar, R. E., and Kanbay, M., (2018). The Future Of Il-1 Targeting In Kidney Disease. *Drugs*, 78(11), 1073–1083. <https://doi.org/10.1007/S40265-018-0942-2>
- Arıkan, A., Aydın, A., Ekerbiçer, H., Karaayaç, R., Zeytinoğlu, Y., Muratdağı, G., Sezer, M. N., Etçioğlu, E., Karadeniz, F., ve Kurban, A., (2020). Hipertansiyon Tanısı Olan Hastaların Hastalıkları Hakkındaki Bilgi Düzeyleri Ve İlişkili Faktörler. *Sakarya Medical Journal*. <https://doi.org/10.31832/Smj.745870>
- Asadikaram, G., Ram, M., Izadi, A., Sheikh Fathollahi, M., Nematollahi, M. H., Najafipour, H., Shahoozahi, B., Mirhoseini, M., Masoumi, M., Shahrokhi, N., and Arababadi, M. K., (2019). The Study Of The Serum Level Of Il-4, Tgf-B, Ifn- $\Gamma$ , And Il-6 In Overweight Patients With And Without Diabetes Mellitus And Hypertension. *Journal Of Cellular Biochemistry*, 120(3), 4147–4157. <https://doi.org/10.1002/Jcb.27700>
- Bernal-Ramírez, J., Silva-Platas, C., Jerjes-Sánchez, C., Ramos-González, M. R., Vázquez-Garza, E., Chapoy-Villanueva, H., Ramírez-Rivera, A., Zarain-Herzberg, Á., Garcı́a, N., and Garcı́a-Rivas, G., (2021). Resveratrol Prevents Right Ventricle Dysfunction, Calcium Mishandling, And Energetic Failure Via Sirt3 Stimulation In Pulmonary Arterial Hypertension. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2021/9912434>
- Caillon, A., Paradis, P., and Schiffrin, E. L., (2019). Role Of İmmune Cells In Hypertension. In *British Journal Of Pharmacology* (Vol. 176, Issue 12, Pp. 1818–1828). John Wiley And Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/Bph.14427>
- Carbone, A., Linkova, N., Polyakova, V., Mironova, E., Hashimova, U., Gadzhiev, A., Safikhanova, K., Kvetnaia, T., Krylova, J., Tarquini, R., Mazzocchi, G., and Kvetnoy, I., (2020). Melatonin And Sirtuins In Buccal Epithelium: Potential Biomarkers Of Aging And Age-Related Pathologies. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(21), 1–12. <https://doi.org/10.3390/Ijms21218134>
- Carrick, D., Haig, C., Maznyczka, A.M., Carberry, J., Mangion, K., Ahmed, N., May, V.T.Y., Mcentegart, M., Petrie, M.C., Eteiba, H., Lindsay, M., Hood, S., Watkins, S., Davie, A., Mahrous, A., Mordi, I., Ford, I., Radjenovic, A., Welsh, P., Sattar, N., Wetherall, K., Oldroyd, K.G. and Berry, C., (2018). Hypertension, Microvascular Pathology And Prognosis After An Acute Myocardial İnfarction. *Hypertension*, (72): 720-730, 2018.
- Castrejón-Téllez, V., Villegas-Romero, M., Pérez-Torres, I., Zarco, G., Rubio-Ruiz, M. E., Carreón-Torres, E., Díaz-Dı́az, E., Grimaldo, O. E., and Guarner-Lans, V., (2019). Effect Of Sucrose İngestion At The End Of A Critical Window That İncreases Hypertension Susceptibility On Peripheral Mechanisms Regulating Blood Pressure In Rats. Role Of Sirtuins 1 And 3. *Nutrients*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/Nu11020309>

- Cipolla, M. J., Liebeskind, D. S., and Chan, S. L., (2018). The Importance Of Comorbidities In Ischemic Stroke: Impact Of Hypertension On The Cerebral Circulation. In *Journal Of Cerebral Blood Flow And Metabolism* (Vol. 38, Issue 12, Pp. 2129–2149).
- Çakır, B., ve Kandemir, H., (2022). Metamfetamin Kullanım Bozukluğu Olan Ergenlerde Bilişsel İşlevlerin; Tafa5/Fam19a5, Pro-İnflamatuvar Sitokinler, S100b, Bdnf Ve Oksidatif Stres Düzeyleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa.*
- Çırak, M.Y., (1999) Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (Elsa) Sistemleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, (19): 242-248
- Dai, D. F., Rabinovitch, P. S., and Ungvari, Z., (2012). Mitochondria And Cardiovascular Aging. In *Circulation Research* (Vol. 110, Issue 8, Pp. 1109–1124). <https://Doi.Org/10.1161/Circresaha.111.246140>
- Dale, B. L., and Madhur, M. S., (2016). Linking İnflammation And Hypertension Via Lnk/Sh2b3. In *Current Opinion İn Nephrology And Hypertension* (Vol. 25, Issue 2, Pp. 87–93). Lippincott Williams And Wilkins. <https://Doi.Org/10.1097/Mnh.0000000000000196>
- De Miguel, C., Pelegrín, P., Baroja-Mazo, A., and Cuevas, S., (2021). Emerging Role Of The İnflammasome And Pyroptosis İn Hypertension. In *International Journal Of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 3, Pp. 1–22). Mdpı Ag. <https://Doi.Org/10.3390/İjms22031064>
- Deussen, A. and Kopaliani, I., (2022). Targeting İnflammation İn Hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2023, 32:111–117 [Doi:10.1097/Mnh.0000000000000862](https://doi.org/10.1097/Mnh.0000000000000862)
- Dikalov, S. I. and Dikalova, A. E., (2016). Contribution Of Mitochondrial Oxidative Stress To Hypertension. In *Current Opinion İn Nephrology And Hypertension* (Vol. 25, Issue 2, Pp. 73–80). Lippincott Williams And Wilkins. <https://Doi.Org/10.1097/Mnh.0000000000000198>
- Dikalov, S. I. And Dikalova, A. E., (2019). Crosstalk Between Mitochondrial Hyperacetylation And Oxidative Stress İn Vascular Dysfunction And Hypertension. *Antioxidants And Redox Signaling*, 31(10), 710–721. <https://Doi.Org/10.1089/Ars.2018.7632>
- Dikalov, S. I. and Dikalova, A. E., (2021). Mitochondrial Deacetylase Sirt3 İn Vascular Dysfunction And Hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022, 31:151–156 [Doi:10.1097/Mnh.0000000000000771](https://doi.org/10.1097/Mnh.0000000000000771)
- Dikalova, A. E., Itani, H. A., Nazarewicz, R. R., McMaster, W. G., Flynn, C. R., Uzhachenko, R., Fessel, J. P., Gamboa, J. L., Harrison, D. G. and Dikalov, S. I.,

- (2017). Sirt3 İmpairment And Sod2 Hyperacetylation İn Vascular Oxidative Stress And Hypertension. *Circulation Research*, 121(5), 564–574. <https://Doi.Org/10.1161/Circresaha.117.310933>
- Dikalova, A. E., Pandey, A., Xiao, L., Arslanbaeva, L., Sidorova, T., Lopez, M. G., Billings, F. T., Verdin, E., Auwerx, J., Harrison, D. G. and Dikalov, S. I., (2020). Mitochondrial Deacetylase Sirt3 Reduces Vascular Dysfunction And Hypertension While Sirt3 Depletion İn Essential Hypertension İs Linked To Vascular İnflammation And Oxidative Stress. *Circulation Research*, 439–452. <https://Doi.Org/10.1161/Circresaha.119.315767>
- D'onofrio, N., Servillo, L. and Balestrieri, M. L., (2018). Sirt1 And Sirt6 Signaling Pathways İn Cardiovascular Disease Protection. In *Antioxidants And Redox Signaling* (Vol. 28, Issue 8, Pp. 711–732). Mary Ann Liebert Inc. <https://Doi.Org/10.1089/Ars.2017.7178>
- Escaned, J. and Lerman, L.O., (2020). Coronary Microcirculation And Hypertensive Heart Failure. *European Society Of Cardiology*, 41, 2376-2378. <https://Doi.Org/10.1093/Eurheartj/Ehaa437>
- Fan, L., Gao, W., Nguyen, B.V., Jefferson, J.R., Liu, Y., Fan, F. and Roman, R. J., (2020). Impaired Renal Hemodynamics And Glomerular Hyperfiltration Contribute To Hypertension-Induced Renal Injury. *Am J Physiol Renal Physiol*.2020, 319(4):F624-F635. doi: 10.1152/ajprenal.00239.2020
- Feng, R., Ullah, M., Chen, K., Ali, Q., Lin, Y. and Sun, Z., (2020). Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Mitigate Ageing-Associated Arterial Stiffness And Hypertension. *Journal Of Extracellular Vesicles*, 9(1). <https://Doi.Org/10.1080/20013078.2020.1783869>
- Jayedi, A., Rahimi, K., Bautista, L. E., Nazarzadeh, M., Zargar, M. S. And Shab-Bidar, S. (2019). İnflammation Markers And Risk Of Developing Hypertension: A Meta-Analysis Of Cohort Studies. *Heart*, 105(9), 686–692. <https://Doi.Org/10.1136/Heartjnl-2018-314216>
- Jorgovanovic, D., Song, M., Wang, L. and Zhang, Y., (2020). Roles Of Ifn- $\Gamma$  in Tumor Progression And Regression: A Review. In *Biomarker Research* (Vol. 8, Issue 1). Biomed Central Ltd. <https://Doi.Org/10.1186/S40364-020-00228-X>
- Kaleler, İ., (2018). Endometriozisli Hastalarda Sirtuin3' Ün Enerji Metabolizması Ve Oksidatif Stresle İlişkinin İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Karayiğit, O., Çelik, M. C., Kiziltunç, E., Çiçekçioğlu, H., Topçuoğlu, C., Doğanay, B. and Çetin, M., (2021). The Association Between Left Ventricular Mass İndex And Serum Sirtuin 3 Level İn Patients With Hypertension. *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism*, 10(2), 99–105. <https://Doi.Org/10.1097/Xce.0000000000000231>

- Karayigit, O., (2019). Hipertansiyonu Olan Hastalarda Sol Ventrikül Kitle İndeksi İle Serum Sirtuin 3 Düzeyi Arasındaki İlişki, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.
- Kızıltunç, E., Kösem, A., Özkan, C., Ilgın, B.U., Kundi, H., Çetin, M. ve Ornek, E. (2019). Serum Sirtuin 1, 3 And 6 Levels İn Acute Myocardial Infarction Patients. *Arq Bras Cardiol.* 10;113(1):33-39. doi: 10.5935/abc.20190114.
- Kocuyigit, I., Taheri, S., Eroglu, E., Sener, E. F., Zararslz, G., Uzun, I., Tufan, E., Mehmetbeyoglu, E., Korkmaz Bayramov, K., Sipahioglu, M. H., Ozkul, Y., Tokgoz, B., Oymak, O. ve Axelsson, J., (2019). Systemic Succinate, Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha, And Il-1 $\beta$  Gene Expression İn Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease With And Without Hypertension. *Cardiorenal Medicine*, 9(6), 370–381. <https://Doi.Org/10.1159/000500478>
- Kong, D., Wan, Q., Li, J., Zuo, S., Liu, G., Liu, Q., Wang, C., Bai, P., Duan, S. Z., Zhou, B., Gounari, F., Lyu, A., Lazarus, M., Breyer, R. M. and Yu, Y., (2020). Dp1 Activation Reverses Age-Related Hypertension Via Nedd41-Mediated T-Bet Degradation İn T Cells. *Circulation*, 141(8), 655–666. <https://Doi.Org/10.1161/Circulationaha.119.042532>
- Kumar, S., and Lombard, D. B., (2015). Mitochondrial Sirtuins And Their Relationships With Metabolic Disease And Cancer. In *Antioxidants And Redox Signaling* (Vol. 22, Issue 12, Pp. 1060–1077). Mary Ann Liebert Inc. <https://Doi.Org/10.1089/Ars.2014.6213>
- Khocht, A., Rogers, T., Janal, M. N. And Brown, M., (2017). Gingival Fluid İnflammatory Biomarkers And Hypertension İn African Americans. *Jdr Clinical And Translational Research*, 2(3), 269–277. <https://Doi.Org/10.1177/2380084417694335>
- Liu, G., Chen, H., Liu, H., Zhang, W. and Zhou, J., (2021). Emerging Roles Of Sirt6 İn Human Diseases And Its Modulators. In *Medicinal Research Reviews* (Vol. 41, Issue 2, Pp. 1089–1137). John Wiley And Sons Inc. <https://Doi.Org/10.1002/Med.21753>
- Li, X., Liu, L., Li, T., Liu, M., Wang, Y., Ma, H., Mu, N. and Wang, H., (2021). Sirt6 İn Senescence And Aging-Related Cardiovascular Diseases. In *Frontiers İn Cell And Developmental Biology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://Doi.Org/10.3389/Fcell.2021.641315>
- Li, Y., Yu, C., Shen, G., Li, G., Shen, J., Xu, Y. and Gong, J., (2015). Sirt3-Mnsod Axis Represses Nicotine-İnduced Mitochondrial Oxidative Stress And Mtdna Damage İn Osteoblasts. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 47(4), 306–312. <https://Doi.Org/10.1093/Abbs/Gmv013>
- Mammad-Zada, A., (2015). Pelvik İnflamatuar Hastalık Tanısı Olan Hastalarda Endoservikal-Endometriyal Dokuda Il-1 $\beta$ , Il-6, Il-10 Düzeylerinin Belirlenmesi.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Melton, E. and Qui, H., (2021). Interleukin-1 $\beta$  İn Multifactorial Hypertension: Inflammation, Vascular Smooth Muscle Cell And Extracellular Matrix Remodeling, And Non-Coding Rna Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8639. <https://doi.org/10.3390/ijms22168639>

Mendiola, A. S. and Cardona, A. E., (2018). The Il-1 $\beta$  Phenomena İn Neuroinflammatory Diseases. In *Journal Of Neural Transmission* (Vol. 125, Issue 5, Pp. 781–795). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/S00702-017-1732-9>

Miller, F. J., (2020). Hypertension And Mitochondrial Oxidative Stress Revisited: Sirtuin 3, The Improved “Antioxidant.” In *Circulation Research* (Pp. 453–455). Lippincott Williams And Wilkins. <https://doi.org/10.1161/Circresaha.120.316567>

Mursalova, S., (2022). Dirençli Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Ve Sitokin Düzeylerinin Prognostik Değerleri, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Mutlu, Ç.Y., (2012). Yaşlanma Sürecinde Beyinde Sirtuin Aktivasyonu, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Önalın, E., (2015). Tıp 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Neurogenin 3 Ve Sirtuin 1 Gen Polimorfizmi Ve Gen Ekspresyonu'nun Patogenezdeki Rolünün İncelenmesi Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.

Özlu, C. ve Alpay, H., (2022). Hipertansiyona Multidisipliner Yaklaşım. 91-100. Akademisyen Kitap Portalı, 2022.

Öztaş, B., (2013). Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Tez Danışmanı Sevinç Kuşkay Doç Deniz Şahin Anabilim Dalı Başkanı Sevinç Kuşkay, B. (2013). Konvulsif Ve Nonkonvulsif Epilepsi Modellerinde Leptin, Ghrelin Ve Npy'nin Serum Tnf-A, Il-1 $\beta$ , Il-6, Fgf-2, Galanin Düzeyleri Ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kocaeli.

Pouvreau, C., Dayre, A., Butkowski, E. G., De Jong, B. and Jelinek, H. F., (2018). Inflammation And Oxidative Stress Markers İn Diabetes And Hypertension. *Journal Of Inflammation Research*, 11, 61–68. <https://doi.org/10.2147/Jir.S148911>

Pugh, D., Gallacher, P. J. and Dhaun, N., (2019). Management Of Hypertension İn Chronic Kidney Disease. *Drugs*, 79(4), 365–379. <https://doi.org/10.1007/S40265-019-1064-1>

- Phoksawat, W., Jumnainsong, A., Sornkayasit, K., Srisak, K., Komanasin, N. and Leelayuwat, C., (2020). Il-17 And Ifn- $\gamma$  Productions By Cd4<sup>+</sup> T Cells And T Cell Subsets Expressing Nkg2d Associated With The Number Of Risk Factors For Cardiovascular Diseases. *Molecular Immunology*, 122, 193–199. <https://Doi.Org/10.1016/J.Molimm.2020.04.003>
- Ren, S. C., Chen, X., Gong, H., Wang, H., Wu, C., Li, P. H., Chen, X. F., Qu, J. H. And Tang, X., (2022). Sirt6 In Vascular Diseases, From Bench To Bedside. In *Aging And Disease* (Vol. 13, Issue 4, Pp. 1015–1029). International Society On Aging And Disease. <https://Doi.Org/10.14336/Ad.2021.1204>
- Rothman, A. M. K., Macfadyen, J., Thuren, T., Webb, A., Harrison, D. G., Guzik, T. J., Libby, P., Glynn, R. J. and Ridker, P. M., (2020). Effects Of Interleukin-1 $\beta$  Inhibition On Blood Pressure, Incident Hypertension, And Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis Of Cantos. *Hypertension*, 477–482. <https://Doi.Org/10.1161/Hypertensionaha.119.13642>
- Sarwar, N., Gao, P., Kondapally Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D. A., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., Danesh, J., Tipping, R. W., Wormser, D., (2010). Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, And Risk Of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis Of 102 Prospective Studies. *The Lancet*, 375(9733), 2215–2222. [https://Doi.Org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://Doi.Org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Seravalle, G. and Grassi, G., (2017). Obesity And Hypertension. In *Pharmacological Research* (Vol. 122, Pp. 1–7). Academic Press. <https://Doi.Org/10.1016/J.Phrs.2017.05.013>
- Silaghi, C.N., Farcas, M. and Craciun, A.M., (2021). Sirtuin 3 (Sirt3) Pathways In Age-Related Cardiovascular And Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines* 2021, 9, 1574. <https://Doi.Org/10.3390/Biomedicines9111574>
- Sosnowska, B., Mazidi, M., Penson, P., Gluba-Brzózka, A., Rysz, J. And Banach, M., (2017). The Sirtuin Family Members Sirt1, Sirt3 And Sirt6: Their Role In Vascular Biology And Atherogenesis. In *Atherosclerosis* (Vol. 265, Pp. 275–282). Elsevier Ireland Ltd. <https://Doi.Org/10.1016/J.Atherosclerosis.2017.08.027>
- Tang, X., Chen, X. F., Chen, H. Z. and Liu, D. P., (2017). Mitochondrial Sirtuins In Cardiometabolic Diseases. In *Clinical Science* (Vol. 131, Issue 16, Pp. 2063–2078). Portland Press Ltd. <https://Doi.Org/10.1042/Cs20160685>
- Thangaraj, S. S., Oxlund, C. S., Da Fonseca, M. P., Svenningsen, P., Stubbe, J., Palarasah, Y., Ketelhuth, D. F. J., Jacobsen, I. A. and Jensen, B. L., (2022). Themineralocorticoid Receptor Blocker Spironolactone Lowers Plasma Interferon- $\gamma$  And Interleukin-6 In Patients With Type 2 Diabetes And Treatmentresistant Hypertension. *Journal Of Hypertension*, 40(1), 153–162. <https://Doi.Org/10.1097/Hjh.0000000000002990>

- Turan, Y., (2018). Uyku Apnesi, Hipertansiyon Ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Bozok Tıp Dergisi*, (8):1-8.
- Ulu, İ., (2019). Akciğer Kanseri Patogenezinde Sirtuinin Rolü. Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak.
- Wei, T., Huang, G., Gao, J., Huang, C., Sun, M., Wu, J., Bu, J. and Shen, W., (2017). Sirtuin 3 Deficiency Accelerates Hypertensive Cardiac Remodeling By Impairing Angiogenesis. *Journal Of The American Heart Association*, 6(8). <https://doi.org/10.1161/Jaha.117.006114>
- Wen, Y. and Crowley, S. D., (2018). Renal Effects Of Cytokines In Hypertension. In *Current Opinion In Nephrology And Hypertension* (Vol. 27, Issue 2, Pp. 70–76). Lippincott Williams And Wilkins. <https://doi.org/10.1097/Mnh.0000000000000385>
- Wu, J., Zeng, Z., Zhang, W., Deng, Z., Wan, Y., Zhang, Y., An, S., Huang, Q. and Chen, Z., (2019). Emerging Role Of Sirt3 In Mitochondrial Dysfunction And Cardiovascular Diseases. In *Free Radical Research* (Vol. 53, Issue 2, Pp. 139–149). Taylor And Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1549732>
- Xiong, Y., Wang, M., Zhao, J., Han, Y. and Jia, L., (2016). Sirtuin 3: A Janus Face In Cancer (Review). In *International Journal Of Oncology* (Vol. 49, Issue 6, Pp. 2227–2235). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3767>
- Yaylalı, A., (2012). Resveratrolün Diyabetik Sıçan Böbrek Dokusunda Leptin Ve Sirtuin Düzeyleri Üzerine Etkisi, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Aydın.
- Yeganeh-Hajahmadi, M., Necefipour, H., Rostamzadeh, F. And Masoumi-Ardakani, Y., (2021). SIRT1 And Klotho Expression In The Heart And Kidneys Of Rats With Acute And Chronic Renovascular Hypertension. *Croat Med J.* 62:504-12 <https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.504>
- Yıldırım, S., Demirel, R., İçen, M. ve Özden, Ö. (2022). Sirtuin1-3 Deasetilazlar: Biyolojik Fonksiyonları Ve Kanserde Terapötik Potansiyelleri. *Journal Of The Institute Of Science And Technology*, 1055–1069. <https://doi.org/10.21597/Jist.987658>
- Yu, X. J., Miao, Y. W., Li, H. B., Su, Q., Liu, K. L., Fu, L. Y., Hou, Y. K., Shi, X. L., Li, Y., Mu, J. J., Chen, W. S., Cui, W., Zhu, G. Q., Ebenezer, P. J., Francis, J. and Kang, Y. M., (2019). Blockade Of Endogenous Angiotensin-(1–7) In Hypothalamic Paraventricular Nucleus Attenuates High Salt-Induced Sympathoexcitation And Hypertension. *Neuroscience Bulletin*, 35(1), 47–56. <https://doi.org/10.1007/S12264-018-0297-4>
- Zhang, C., Li, N., Suo, M., Zhang, C., Liu, J., Liu, L., Qi, Y., Zheng, X., Xie, L., Hu, Y. and Bu, P., (2021). Sirtuin 3 Deficiency Aggravates Angiotensin I $\alpha$ -Induced

Hypertensive Cardiac Injury By The Impairment Of Lymphangiogenesis. Journal Of Cellular And Molecular Medicine, 25(16), 7760–7771. <https://Doi.Org/10.1111/Jcmm.16661>

Zhou, W., Brown, J. M., Bajaj, N. S., Chandra, A., Divakaran, S., Weber, B., Bibbo, C. F., Hainer, J., Taqueti, V. R., Dorbala, S., Blankstein, R., Adler, D., O’gara, P. and Di Carli, M. F., (2020). Hypertensive Coronary Microvascular Dysfunction: A Subclinical Marker Of End Organ Damage And Heart Failure. European Heart Journal, 41(25), 2366–2375. <https://Doi.Org/10.1093/Eurheartj/Ehaa191>

Zhu, W., Chen, P., Hu, L. and Deng, L., (2021). Serum Levels Of Sirt3 And Other Inflammatory Factors Are Associated With Clinical Outcomes And Prognosis In Severe Community-Acquired Pneumonia In Adults: A Prospective Study. Medicine, 100(32), E26721. <https://Doi.Org/10.1097/Md.00000000000026721>

