

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MASKELİ HİPERTANSİYON
HASTALARINDA SERUM SDMA,
L-NMMA VE ADMA
DÜZEYLERİ**

Müşerref HOŞAF

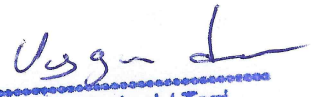
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ali ÜNLÜ

KONYA-2016


Tez Projesi / Tezi
Kontrol Edilmiştir
Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MASKELİ HİPERTANSİYON HASTALARINDA SERUM SDMA,
L-NMMA VE ADMA DÜZEYLERİ**

Müşerref HOŞAF

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ali ÜNLÜ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14202014 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2016

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Müşerref HOŞAF tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof.Dr. ALİ ÜNLÜ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya

İmza



Danışman: Prof.Dr. ALİ ÜNLÜ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya

İmza



Üye: Yrd.Doç.Dr. SEDAT ABUŞOĞLU
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya

İmza



Üye: Doç.Dr. SAİT SAMİ ERDEM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Biyokimya

İmza



ONAY:

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

Prof.Dr. HASAN HÜSEYİN
DÖNMEZ

Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Bölüm Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali ÜNLÜ hocamıza, Mikrobiyoloji Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Duygu FINDIK hocamıza, Doç.Dr. Uğur ARSLAN hocamıza, çalıŐmam boyunca her konuda destek ve yardımlarından dolayı Doç.Dr. Ahmet Avcı hocamız ve Yrd. Doç. Dr. Sedat ABUŞOĞLU hocamıza, yardım ve destekleri için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Bölümü ile Mikrobiyoloji Bölümü alıŐanları ve Sağlık Tek. Oėuzhan TOK arkadaşımıza; maddi manevi desteklerinden ötürü ailem ve niŐanlıma teŐekkürlerimi sunarım.

MÜŞERREF HOŞAF
KONYA-2016



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin

AKBM: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

DDAH: Dimetilarjinin Dimetil Aminohidrolaz

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

IMT: İntima-Media Kalınlığı

KAT: Katyonik Aminoasit Taşıyıcıları

KB: Kan Basıncı

KV: Kardiyovasküler

L : Litre

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LNMA: N-monometil-L-arjinin

M : Molarite

MHT: Maskeli Hipertansiyon

ml: Mililitre

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

OH: Organ Hasarı

PRMT: Protein Arjinin Metil Transferaz

SAH: S-Adenozil Homosistein

SAM: S-Adenozil Metiyonin

SDMA: Simetrik Dimetil Arjinin

SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

μ : Mikro

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Maskeli Hipertansiyon Hastalarında Serum SDMA, L-NMMA ve Düzeyleri

Müşerref Hoşaf

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2016

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), metillenmiş bir arjinin analogu olup; NO sentezinin anahtar enzimi olan NO sentazın (NOS) endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Metillenen arjinin rezidülerinin proteinlerden hidrolizi sonucu açığa çıkar. Hücrede meydana gelen ve dolaşıma verilen net ADMA seviyesi, arjinin türevlerine sahip proteinlerin yıkımı, ADMA'nın DDAH enzimleriyle ve hücreden salınım oranları arasındaki dengeyle alakalıdır. Yükselmiş ADMA seviyesi neredeyse bütün bilinen KV risk faktörleri ile ilişkilidir ve metabolik hastalıklar tanısı olan hastalarda görülmektedir. ADMA konsantrasyonu bu hasta popülasyonları arasında bile oldukça değişiklik göstermektedir. Dolaşımdaki ADMA konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazladır. SDMA ise biyolojik olarak inaktif bir moleküldür. Maskeli hipertansiyon tanısında AKBM yönteminin önemi giderek artmaktadır. Maskeli hipertansiyonun popülasyondaki prevalansı, hemen hemen izole muayenehane hipertansiyonunki ile aynıdır.

Kontrol ve maskeli ve hipertansiyon gruplarımız 24 saatlik ambulatuar kan basıncı holteri takılarak tespit edilmiştir. 104 katılımcının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı holter sonuçlarına göre sistemden taranarak gruplar oluşturulmuştur. ADMA, SDMA, LNMMA ve Arjinin ile Sitrulin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmamızı yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile LC-MS/MS cihazında ESI ile pozitif iyon modda yaptık.

Maskeli hipertansiyon grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında ADMA sonuçları anlamlı olarak yüksek bulundu sırasıyla ADMA, SDMA ve LNMMA p değerleri sırasıyla (p=0,008, p= 0,970, p=0,032). Maskeli hipertansiyon hipertansiyon ile kıyaslandığında SDMA anlamlı olarak yüksek bulunurken ADMA ve LNMMA istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Sırası ile ADMA SDMA ve LNMMA p değerleri (p=0,383 p=0,001 p=0,236)

Sonuç olarak klinik olarak bulgu vermeyen maskeli hipertansif hastalarda metil arjinin türevleri arjinin ile birlikte tedrici bir artış göstermekle birlikte SDMA sadece aşikar hipertansiyonu olan hastalarda belirgin artış göstermektedir.

Anahtar kelimeler maskeli hipertansiyon ; ADMA; LNMMA; SDMA

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Masked Hypertension In Patients ADMA, SDMA And L-NMMA Levels

Müşerref Hoşaf

Department of Medical Biochemistry

MASTER THESIS / KONYA-2015

ADMA is a methyl analogue of arginin and it inhibits competitively Nitric Oxide Synthase (NOS) enzyme which is the key enzyme for the synthesis of NO. Methylated arginin residues on proteins were hydrolysed and free ADMA occurs. Net ADMA balance is dependent on hydolisation of methylated proteins, DDAh enzyme activity. High ADMA levels are correlated with increased risk of cardiovascular disease. Therefore cardiovascular disease is called a metabolic disease. ADMA levels are different even in this patients. ADMA in addition to SDMA, LNMMA, sitrulin and arginin levels are also important in cardiovascular disease. Masked hypertension importance is getting increasing in recent years. However there are limited study in the literatüre related with masked hypertension and methylated arginins level. Therefore we aimed to study if there is any relation between masked hypertension and methylated arginins level.

Fort his purpose we monitored 24 hours blood pressure with the normal beginning blood pressure of 104 participants. After monitorisation ,25% of them were classified as masked hypertension patients. In addition to that diagnosed and under medication high blood pressure patients were also included in the study. All patients and control serum level of methylated arginines were measured by liquid chromatograpy followed by mass spectrometer.

ADMA, LNMMA and arginin levels were higher in masked hypertension. In obvious hypertension patients SDMA was laso to be found higher in addition to other methyl arginin. Total methyl arginin levels were higher in hypertension group when compared to masked hypertension patients.

Keywords : Masked Hypertesion; ADMA; LNMMA; SDMA

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1.1. Arginin metilasyonu. Arjinin rezidülerinin metilasyonunda S-Adenosil metil vericisidir. S-Adenosil bu işlemde sonra homosisteine dönüşür.(McBride and Silver 2001)	2
Şekil 1.2. L-Arjinin, NMMA (NG-monometil-L-arjinin), ADMA (asimetrik dimetilarjinin) ve SDMA (Simetrik dimetilarjinin) 'in moleküler formülleri. (Eroğlu Altınova ve Arslan 2009).....	4
Şekil 1.3. ADMA oluşumu ve metabolizmasının şematik gösterimi. (SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozil homosistein, KAT: katyonik aminoasit taşıyıcıları (Erdem ve Ünlü 2009).....	6
Şekil 2.1. ADMA, SDMA, LNMMA ve Arjinin ile sitrulin ölçümlerinde LC-MS/MS yönteminde MDS SCIEX(USA) API 3200 cihazında ayarlanan akış gradienti.....	22
Şekil 2.2. ADMA standart piki, retansiyon zamanı 0,95 dk.	23
Şekil 2.3. ADMA-D ₇ internal standart piki SDMA pikinin çıkış zamanı 0,95.dk olarak belirlendi.	24
Şekil 2.4. SDMA standart piki LNMMA pikinin çıkış zamanı 0,88.dk.olarak belirlendi.	24
Şekil 2.5. LNMMA standart piki Arjinin pikinin çıkış zamanı 0,88.dk. ve sitrulin pikinin çıkış zamanı 1,69.dk. olarak belirlendi.	25
Şekil 2.6. Arjinin standart piki	25
Şekil 2.7. Sitrulin standart piki.....	26
Şekil 2.8. Numune örneğinin kromatogramı	26
Şekil 3.1. Gruplararası ADMA değerleri	31
Şekil 3.2. Gruplararası SDMA değerleri.....	32
Şekil 3.3. Gruplararası L-NMMA değerleri.....	32
Şekil 3.4. Gruplararası Sitrullin değerleri	34
Şekil 3.5. Gruplararası Arjinin/ADMA değerleri	34
Şekil 3.6. Serum Arjinin ve Sistol Toplam basınç arası korelasyon grafiği	36
Şekil 3.7. Serum L-NMMA ve Sistol Toplam basınç arası korelasyon grafiği	37

1. İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vi
SUMMARY	vii
ŞEKİLLER TABLOSU	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Metil Arjininler.....	1
1.1.1. Genel Bilgi	1
1.1.2. Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri	1
1.2. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)	3
1.2.1. ADMA SDMA ve LNMMA'nın Yapısal Özellikleri	3
1.3. ADMA'nın Dolaşıma Geçişi ve Dolaşımdaki ADMA	4
1.4. ADMA'nın Metabolizması.....	6
1.5. Hipertansiyon ile İlgili Genel Bilgiler.....	9
1.5.1. Esansiyel Hipertansiyonun Tanımı	9
1.5.2. Beyaz Önlük Hipertansiyonu	13
1.6. Maskeli Hipertansiyon Tanımı	15
1.6.1. Maskeli Hipertansiyonda Organ Hasarı ve Prognoz	16
2.MATERYAL VE METOD.....	17
2.1.Kullanılan Kimyasal ve Çözeltiler	17
2.2. Kullanılan Cihazlar.....	17
2.3. Hasta Grubunun Oluşturulması	17
2.4. Örneklerin Toplanması.....	18
2.5. ADMA, SDMA ve LNMMA Testlerinin Çalışma Prosedürü	19
2.5.1. ADMA Standart Hazırlanması	19
2.5.2. SDMMA Standart Hazırlanması	19
2.5.3. LNMMA Standart Hazırlanması	19
2.5.4. Arginin Standart Hazırlanması.....	20
2.5.5. Sitrulin Standart Hazırlanması	20
2.5.6.Türevleştirici Reaktifin (% 5 Asetilklorid içeren Bütanol) Hazırlanması..	20
2.5.7.Çözdürücü Reaktifin Hazırlanması	20
2.5.8. Mobil Faz Solüsyonlarının Hazırlanması.....	21
2.6.Kütle spektrometre (LC-MS/MS) Prensip ve Yöntem.....	22
2.7.İstatistiksel Analiz:	27
3.BULGULAR	28
3.1. Maskeli Hipertansiyon, Hipertansiyon ve Kontrol Gruplarının Kan Basıncı Değerlerine Göre Oluşturulması ve Değerlerin Karşılaştırılması.....	28
3.2. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	29
3.3. Hasta ve Kontrol Grubu Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması	30

3.3.1. Gruplararası ADMA Verilerin Karşılaştırılması.....	31
3.3.2. Gruplararası SDMA Verilerin Karşılaştırılması	31
3.3.3. Gruplararası L-NMMA Verilerin Karşılaştırılması	32
3.3.4. Gruplararası Arjinin Verilerin Karşılaştırılması	33
3.3.5. Gruplararası Sitrullin Verilerin Karşılaştırılması	33
3.3.6. Gruplararası Arjinin/ADMA Verilerin Karşılaştırılması	34
3.3.7. Gruplararası total metilarjinin yükü Verilerin Karşılaştırılması	35
3.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Kan Basıncı Parametreleri ile Biyokimyasal Parametrelerin Korrelasyonu	35
4. TARTIŞMA	38
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	42
5.1 Sonuçlar.....	42
5.2 Öneriler.....	42
6. KAYNAKLAR	43
7.ÖZGEÇMİŞ.....	47

1. GİRİŞ

Nitrik oksit (NO), NO-sentaz (NOS) ile katalize edilen bir reaksiyonda, L-arginin'den sentez edilen serbest moleküldür. NO; kardiovasküler sistemin düzenleyici reaksiyonu ile alakalıdır. Endotel hücreleri tarafından üretilen NO akım aracılı vazodilatasyon, trombosit aktivasyon inhibisyonu da dahil olmak üzere pek çok endotel fonksiyonlara sahip olup çok yönlü bir aracı olarak ortaya çıkmıştır (Alpoim, Godoi ve ark 2013).

NO; vazodilatasyonu uyarmasının yanı sıra trombositlerin adezyon ve agregasyonunu da engeller. Bununla birlikte monosit ve lökositlerin endotele adezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu azaltır (Boger 2003).

Son yıllardaki çalışmalar, endotelial nitrik oksit (NO) üretim ve salınımının, fizyolojik vasküler yapı ve tonus açısından çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Endotelial disfonksiyon gelişiminin altında, nedeni her ne olursa olsun biyoaktif endotelial NO kaybı yatmaktadır.

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), metillenmiş bir arjinin analogu olup; NO sentezinin anahtar enzimi olan NO sentazın (NOS) endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Patofizyolojik durumlardaki ADMA konsantrasyonları, vasküler NO üretimini inhibe etmektedir ve intraarteryel infüzyonlarında lokal vazokonstrüksiyona ve hipertansiyona neden olmaktadır (Selcuk ve ark 2008).

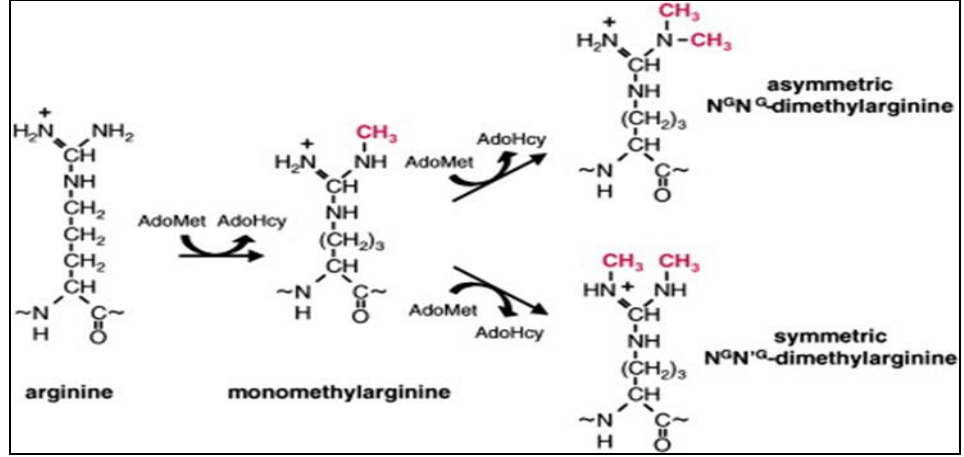
1.1. Metil Arjininler

1.2. Genel Bilgi

Arjinin aminoasiti bir veya iki kez metillenebilmektedir. Metilasyon/metillenme spesifik olarak bir hidrojen atomunun bir metil grubuyla yer değiştirmesidir.

1.3. Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri

Arjinin türevleri, proteinlerde yer alan bazı arjinin parçacıklarının metillenmesi ile meydana gelirler. Bu olay proteinlerde yer alan arjininin guanidino azotlarına 1 veya 2 metil gruplarını bağlayıp, posttranslasyonel modifikasyonla olur. Canlılarda proteinlerin metilasyonunu Protein Arjinin Metil Transferaz (PRMT) enzimleri gerçekleştirir. Oluşan ürünler; asimetrik dimetil arjinin (ADMA), simetrik dimetil arjinin (SDMA) N-monometil-L-arjinin (L-NMMA)'dir (McBride ve Silver 2001).



Şekil 1.1. Arginin metilasyonu. Arjinin rezidülerinin metilasyonunda S-Adenosil metil vericisidir. S-Adenosil bu işlemten sonra homosisteine dönüşür. (McBride and Silver 2001)

Bu metillenmiş proteinler, ağırlıklı olarak çekirdek içinde bulunan I. tip ve RNA işleme ve transkripsiyonel kontrolünde bir rol oynamaktadır. Bu proteinler böylece protein döngüsü zorunlu bir ürünü olup, hidroliz olduğunda ADMA sitozole salınır. Bu nedenle, ADMA'nın miktarı üretilen proteinler ve protein devir hızına arginin metilasyonuna bağlıdır. Böbrek, idrar içine salgılayan tarafından vücuttan ADMA'nın ortadan kaldırılması önemli bir rol oynamasına rağmen, sitrulin ve dimetilamin içine dimetilargininin dimetilaminohidrolaz (DDAH I ve II) ile ADMA'nın dönüşümünde en önemli metabolik yoldur (Alpoim, Godoi ve ark 2013).

PRMT'nin iki geniş tipi PRMT I ve PRMT II'dir. Tip I; guanidino grubundaki azotlardan sadece birini metillerken, tip II ise iki azotu da metillemektedir. Böylece PRMT-I; ADMA ve L-NMMA'yı sentezlerken, PRMT-2 ise SDMA ve L-NMMA'yı sentezler (Vallance ve Leiper 2004).

PRMT'nin en sık karşılaşılan tipi, tip I dir ve çok sayıda proteine spesifik farklı tipleri vardır ve kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Artan LDL ile birlikte artmış tip I PRMT ekspresyonu ile ADMA düzeylerinin LDL ile pozitif korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir (Lentz 2003, Rodionov ve ark 2003).

Endotelyal ekspresyon ile ilgili detaylı bilgi mevcut olmamakla PRMT-I'in bütün tipleri (1,3,4 ve 6) vasküler hücrelerde ekspresse edilir. Ürünleri olan ADMA ve L-NMMA'in NOS'u inhibe etme özellikleri vardır.

Tip II PRMT ise SDMA (simetrik dimetilarjinin) oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur.

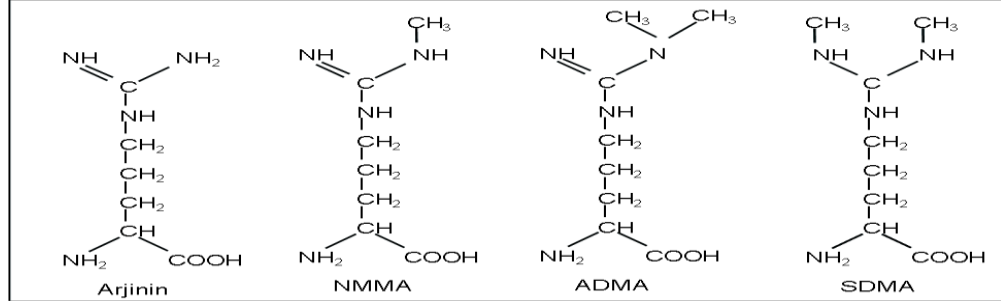
Proteinler hidrolize uğradığında onların metillenmiş arjinin rezidüleri serbest kalır, sonrasında metillenmiş arjininler idrarla atılır. Renal yetmezlik hastalarında metillenmiş arjininler idrarla atılamaz ve seviyeleri yükselir. Metil arjininler böbrekte dimetilarjinin metil transferaz ile karaciğerde asetilasyonla metabolize edilebilir.

PRMT'ler protein metilasyonunda metil vericisi olarak S-Adenozil Metionini (SAM) kullandıkları için SAM artışı PRMT aktivasyonunu artırırken, S- Adenozil Homosistein (SAH) artışı PRMT'yi inhibe eder (Lentz, Rodionov ve ark 2003).

1.4. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)

1.5. ADMA SDMA ve LNMMA'nın Yapısal Özellikleri

Asimetrik NG, NG dimetilarjinin (C₈H₁₈N₄O₂), L-Arjininin guanidino analogu; endojen olarak sentezlenen, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin protein arjinin metil transferazlarıyla (PRMT I) metillenmesiyle meydana gelen bir türev aminoasittir (Şekil 2). NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik NG, NG-dimetil-L-arjinin (ADMA) olmak üzere iki tip endojen NO sentetaz inhibitörü vardır. Dolaşan konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür. ADMA metile nükleer proteinlerin proteolizi sırasında ortaya çıkan aktif bir moleküldür. Simetrik dimetilarjinin (SDMA) ise biyolojik olarak inaktiftir (Eroğlu Altınova ve Arslan 2009).



Şekil 1.2. L-Arjinin, NMMA (NG-monometil-L-arjinin), ADMA (asimetrik dimetilarjinin) ve SDMA (Simetrik dimetilarjinin) 'in moleküler formülleri. (Eroğlu Altınova ve Arslan 2009).

ADMA oldukça stabil bir moleküldür. Hücreler arasında rahatça dolaşabilmekte ve etkisini serbest olarak gösterebilmektedir. Bir hücrede üretildikten sonra etkinliğini rahatlıkla başka bir hücre üzerinde gösterebilmektedir. Mesela damar düz kas hücresinde üretildikten sonra endotel hücresi üzerinde etkisini gösterebilir (Fickling ve ark 1999). ADMA'nın hücre içi miktarları protein metilasyonu, protein yıkım hızı ve ADMA'nın dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) tarafından yıkılma hızına bağlıdır. Hücre içerisinde oluşan ADMA daha sonra dolaşıma verilmektedir.

Salınan ADMA hem orijin yerinden dışarı çıkabilir hem de plazmadan uzak bölgelerden de alınabilmektedir. Bu olayı; arjinin ve diğer katyonik aminoasitler (CAAs) için değiş-tokuş ile "katyonik aminoasit taşıyıcılar (CATs)" adı verilen taşıyıcılar gerçekleştirmektedir (Baylis 2006).

Endotel kaynaklı NO endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. NO'nun vazodilatasyon, antitrombotik işlev ve inflamasyonun kontrolünde kritik rolleri vardır. NO biosentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler hadiseyle birliktedir. ADMA arjininden NO sentezini kompetitif olarak inhibe eder (Alacam ve ark 2011).

1.6. ADMA'nın Dolaşıma Geçişi ve Dolaşımdaki ADMA

ADMA'nın çoğunluğu hücre içinde DDAH tarafından yıkılmaktadır. Yıkıma uğramayan az kısımdaki ADMA, katyonik amino asit taşıyıcıları KAT ile hücreden plazmaya ulaşır (Şekil 1.3.1). KAT, ADMA'nın hem hücreden dışarıya verilmesinde ve hücreye girmesinde etkindir. Konjestif kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve septik şok gibi bazı klinik durumlarda KAT ekspresyonunun değişmiş olduğu bildirilmiştir

(Kaye ve ark 2000, Reade ve ark 2002) KAT tarafından dolaşıma taşınan ADMA'nın, biyolojik olarak aktif olup olmadığı veya yüksek plazma konsantrasyonunun yüksek hücre içi seviyelerin bir belirteci olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak sağlıklı kişilerde (0,5-1,2 $\mu\text{mol/L}$) veya hastalardaki (ortalama 3 $\mu\text{mol/L}$) ADMA seviyelerinin biyolojik olarak aktif olamayacak kadar düşük olduğu düşünülmektedir (Wu ve Morris 1998).

Hücrelerdeki ADMA seviyeleri, dolaşımdaki ADMA düzeyinden 5-10 kat daha çoktur. Fizyolojik şartlar altında hücre içi miktarı yaklaşık 3,6 $\mu\text{mol/L}$ olan ADMA'nın endotelial NO üzerine etkisi yalnız % 10 iken, plazma ADMA seviyeleri 3 ile 9 kat yükseldiği patolojik durumlarda NO üretimini azaltma etkisi % 30-70'lere çıkabilmektedir (Wilcken ve ark 2007).

Dolaşımdaki ADMA idrar ile atılan miktarı dışında farklı organlarda yine hücreye girer ve DDAH enzimi ile metabolize olur. Yıkıma uğradığı organlar karaciğer ve böbrektir. Böbrek yetmezliğinde ADMA'nın biriktiği ve yüksek ADMA seviyesinin son dönem böbrek hastalığındaki kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zoccali ve ark 2001). Bu hastalarda plazma ADMA konsantrasyonu mortalite için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Bu bulgulara dayanarak ADMA birikiminin, fizyolojik fonksiyonları çok önemli olan NO üretimini azaltarak, çoklu organ yetmezliği gelişiminde sebepsel bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Nijveldt ve ark 2003).

Hücrede meydana gelen ve dolaşıma verilen net ADMA seviyesi, arjinin türevlerine sahip proteinlerin yıkımı, ADMA'nın DDAH enzimleriyle ve hücreden salınım oranları arasındaki dengeyle alakalıdır. Her bir komponentin, ADMA seviyelerine ne oranda etki ettiği henüz bilinmemektedir. Fakat yüksek metabolik kapasiteli DDAH enzimi, hücredeki ADMA miktarını belirleyen mühim bir faktör olduğu söylenebilir. ADMA'nın meydana gelişi karışık ve protein yıkım basamağının ADMA oluşumuyla ne denli bir ilişki içinde olduğu net olarak bilinmemektedir. Patolojik vakalara sebep olmamak için DDAH enzimi tarafından hemen yok edilmesi gereken ADMA protein yıkımının bir yan ürünü olmaktan yana proteinlerin yıkımı ile NO basamağı arasında biyolojik bağlantıların anahtar kilit ögesidir.

Klinik hastalıklarda ADMA

Artmış ADMA düzeyleri, azalmış NO senteziyle ilişkilidir ve bu yüzden ADMA birçok bilinen ve gelişmekte olan kardiyovasküler risk faktörleri ve vasküler hastalıkların progresyonu arasında bir köprü vazifesi görebilmektedir (Zoccali 2006).

İlk defa Vallance ve arkadaşları, 1992 yılında ADMA'nın NO sentazın endojen bir inhibitörü olduğunu belirtmişlerdir (Vallance, Leone ve ark 1992). Onların ilk yorumlarının ardından birçok çalışmada ADMA düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Zoccali, Mallamaci ve ark 2003). Yüksek ADMA konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Artmış ADMA konsantrasyonu hiperhomosisteinemi, diabetes mellitus, tıkaçıcı periferik arter hastalığı, hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı ve hiperkolesterolemi oldukça yaygındır (Çizelge 1.1). ADMA'yı daha geniş kullanıma sunmak için testin kimlere uygulanacağı belirlenmelidir. Yükselmiş ADMA konsantrasyonu neredeyse bütün bilinen KV risk faktörleri ile ilişkilidir ve KV metabolik hastalıklar tanısı olan hastalarda görülmektedir. Ancak ADMA konsantrasyonu bu hasta popülasyonları arasında bile oldukça değişiklik göstermektedir. Bütün geleneksel ve bazı yeni risk faktörleri değerlendirildiğinde multivariate regression analizleri ADMA'nın KV risk veya total mortalite ile bağımsız ilişkisinin gerekli düzenlemeler de yapıldıktan sonra bile devam ettiğini göstermektedir (Boger 2004).

Çizelge 1.1. ADMA konsantrasyonunun yükseldiği hastalıklar¹.

HASTALIK	ADMA SEVİYELERİNDEKİ ARTIŞ
Çocuk hipertansiyon	2-3
Kronik kalp yetmezliği	2-3
Kronik böbrek yetmezliği	2-7
Koroner arter hastalığı	~2
Diabetes mellitus tip II	2-3
Karaciğer yetmezliği	2-3
Hiperkolesterolemi	~2
Hiperhomosisteinemi	~2
Hipertansiyon	~2
Hipertroidizm	~2
Periferel arter hastalığı	2-3
Preeklampsi	2-3
Gebeliğin indüklediği hipertansiyon	~2
Pulmoner hipertansiyon	~2,5
İnme	~2

¹: Hastalıklarda ADMA seviyelerinin normal seviyeye göre kaç kat arttığını gösteren değerdir. (Boger 2004).

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, “Beyaz Önlük Hipertansiyonu” olan hastalarda ve gebeliğin indüklediği hipertansiyonu olan kadınlarda da artmış ADMA düzeyleri gözlenmiştir (Pettersson, Hedner ve ark 1998).

Günümüzde ADMA kardiyak olaylar için düzenlenmiş risk faktörlerin arasında yer almaktadır. Birçok araştırmacı grubu tarafından da insanlarda in vivo patofizyolojik çalışmalar uygulanmaktadır. Bulunan veriler ADMA ve vasküler hastalık arasındaki ilişkiye ışık tutmaktadır (Reade, Clark ve ark 2002).

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

Klinik olarak genelde bulgu vermeyen ama uzun vadede hipertansiyon gelişimine yol açan maskeli hipertansiyon hastalarında ADMA, SDMA, LNMMA

düzeylerini araştırmayı amaçladık. Literatürde yüksek düzeylerini ADMA, SDMA, LNMMA yüksek kan basıncı ile birlikte olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu amaçla fizik muayenede normotansif olan kişilerde 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı holteri takarak maskeli hipertansiyon olgularını tespit etmeyi ve bu hastaların serum ADMA, SDMA, LNMMA düzeylerini normotansif hastalarla karşılaştırmayı planladık.

Bu çalışmayla hem belli bir hasta grubunda bulunan maskeli hipertansiyonlu hastaların serum ADMA seviyelerini, hem de maskeli hipertansiyonun gelişiminde varsa ADMA'nın önemini değerlendirmeye çalıştık. Çalışma ayrıca incelediğimiz popülasyonda maskeli hipertansiyon sıklığını göstermesi açısından da önemlidir.

1.11. Hipertansiyon ile İlgili Genel Bilgiler

1.11.1. Esansiyel Hipertansiyonun Tanımı

Sistemik arter basıncının 140/90 mm Hg'nin üstünde olduğu ve buna neden olabilecek herhangi bir patolojinin saptanamadığı durumlar “esansiyel (primer, idiopatik) hipertansiyon” olarak adlandırılır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde hastayı hekime götüren sebeplerin başında sistemik arter kan basıncındaki artış gelmektedir.

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).

Yıllardan beri hipertansiyonun teşhisinde ve tedavisinde kan basıncının civalı manometre ile ölçümü önemli yöntemdir. Fakat bu alışılmış yöntemle kan basıncının 24 saatlik takibi hakkında bilgi edinmek mümkün değildir.

Suboptimal kan basıncının serebrovasküler hastalıkların % 62'sinden, iskemik kalp hastalıklarının % 49'undan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde her üç kişiden birini etkileyen hipertansiyonun erken tanısı, uygun tedavisi, yeterli takibinin büyük önem taşıdığı açıktır. Kan basıncı (KB) ölçüm yöntemi olarak 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) altın standart olmakla birlikte, evde

KB monitörizasyonu özellikle son yıllarda giderek daha fazla tavsiye edilmektedir. Bununla beraber günümüzde KB değerlendirilmesi için genellikle ofiste KB ölçümünde yapılmaktadır. Fakat ofiste KB ölçümünün hipertansiyon teşhis ve tedavisinin değerlendirilmesinde yetersiz olduğu görülmektedir (Kozan ve ark 2012).

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonunun Önemi

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 öne sürülmektedir (Parati ve Valentini 2007).

Yapılan araştırmalarda hipertansif kişilerde yükselen karotis IMT (intima-media kalınlığı), SVH (sol ventrikül hipertrofisi ve diğer OH (organ hasarı) belirteçlerindeki artışın ofis kan basıncına oranla ambulatuvar KB'la yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Başlıca 24 saatlik ortalama KB'nin ofis KB'ye oranla morbid veya ölümcül vakalarla bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (Mancia ve ark 2013). Doğru ölçülmüş KB'nin ambulatuvar KB hemen hemen aynı prediktif değerlerde olduğu görülmüştür (Sega ve ark 2005). Yapılan araştırmalarda gözlemlenmiş sonuçlarla beraber verilerin meta-analizleri genellikle ambulatuvar KB'nin ofis KB'ye oranla, koroner morbidite veya ölümcül vakalar ve inme gibi KV sonuçlar için riskleri göz önünde bulundurularak daha duyarlı olduğu söylenebilir (Mancia ve ark 2013).

Ambulatuvar KB'nin üstünlüğü genel toplumda, gençlerde, yaşlılarda, erkeklerde ve kadınlarda, tedavi görmüş ve görmemiş hipertansif hastalarda, yüksek riskli hastalarda ve KV ve renal hastalık bulunan kişilerde gösterilmiştir (Mancia ve ark 2013). Aynı istatistiksel modelde gündüz ve gece KB'nin dikkate alındığı çalışmalarda gece KB'nin gündüz KB'ye kıyasla riskin öngörülmesi açısından daha güçlü olduğu saptanmıştır (Fagard ve ark 2008, Hansen ve ark 2011). Gece-gündüz oranı sonucun öngörülmesi açısından önemli olmakla birlikte 24 saatlik KB'ye ilave olarak çok az prognostik bilgi sağlar (Fagard ve ark 2009, Hansen ve ark 2011). Dipping paterni açısından en tutarlı bulgu; KV olay insidansının, gece KB düşüşünü yüksek yaşayanlara

kıyasla daha az gece KB düşüşü yaşayan veya gece KB düşüşü gerçekleşmeyen hastalarda daha yüksek olduğu yönündedir (Mancia ve ark 2013).

Ambulatuvar kan basıncı ilk olarak 1960'larda hasta günlük aktivitelerini yaparken 24 saatlik kan basıncını non invaziv olarak ölçmek amaçlı kullanılmıştır (Hinman, Engel ve Bickford, 1962). Civalı sfingomanometrelere göre AKBM'da ölçümler daha düşük olarak saptanmaktadır (Marchiando ve Elston, 2003).

Ambulatuvar kan basıncı ölçüm sistemleri son 30 yılda geliştirilmiştir. Son yıllarda, otomatik, küçük, taşınabilir ve tekrarlanan ölçümlerle 24 saatlik kan basıncının izlenmesine olanak tanıyan makinaların geliştirilmesiyle klinik hipertansiyonun değerlendirilmesi kolaylaşmıştır (Özduran ve Cemri 2001).

AKBÖ kişilerin, çoğunlukla az kullandığı koluna takılarak taşınabilir bir KB ölçüm cihazı ile 24-25 saat arasında KB ölçümü yapılır. Böylelikle, gün içinde ve gece uyku sırasında KB hakkında bilgi sağlanmış olunur. Holter takılırken alınan ilk değer ile sağlık personelinin yaptığı KB ölçümü arasında fark en fazla 5 mmHg olmalıdır. Farkın daha çok olması halinde AKBÖ manşonu kontrol edilip tekrar takılmalıdır. Kişilere günlük etkinliklerini yapmaları fakat zorlayıcı egzersizleri yapmamaları, manşon ölçüm yaparken hareket etmemesi, konuşmaması ve kolunu hareketsiz tutarak manşonu kalp seviyesinde getirilmesi anlatılır. Holter takılan kişilere; öğünlerin saati, ilacını aldığı saat, uyanma ve yatma saatleriyle beraber KB'yi etkileyebilecek belirtiler ve olaylar konusunda not olarak bilgi sağlanması söylenir. Klinik uygulamada ölçümler gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılır; 24 saatlik KB hesaplamalarının doğruluğunu azalttığından KB ölçümleri arasında çok fazla aralıklar olmamalıdır (Di Rienzo ve ark 1983).

Ölçümlerin gündüz ve gece aynı sıklıkta yapılması da (örneğin, gün boyunca 20 dakikada bir) önerilebilir. Ölçümler bir bilgisayara yüklenir ve çeşitli analizler yapılır. Gündüz ve gece yapılan KB ölçümlerinin en az %70'inin usulüne uygun olması ve gündüz en az 14 ve gece en az 7 geçerli ölçüm olması gerekir. Aksi takdirde KB ölçümü tekrarlanmalıdır. Manuel yapılan ölçümlerin saptanması ve aykırı değerlerin işlenmesi konusunda tartışmalar mevcuttur ancak yeterli ölçüm bulunması halinde düzenleme yapılması gerekmez ve yalnızca çok büyük hatalı ölçümlerin silinmesi gerekir. Kardiyak ritmi belirgin şekilde düzensizse alınan ölçümlerin doğru olmayabileceği unutulmamalıdır (Stergiou ve ark 2012).

Çizelge 1.2. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı.

Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diastolik KB (mmHg)
Ofis KB	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Ambulatuvar KB			
Gündüz (veya uyanık)	≥ 135	ve/veya	≥ 85
Gece (veya uykuda)	≥ 120	ve/veya	≥ 70
24 saat	≥ 130	ve/veya	≥ 80
Ev KB	≥ 135	ve/veya	≥ 85

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu (AKBM) Endikasyonları

AKBM' nun birçok değişik endikasyonları bulunmaktadır.

- 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(Özduran ve Cemri 2001, Parati ve Valentini 2007).

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 tartişmaların 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 kuşkulanılan 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 muayenehanede 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 (Parati ve Valentini 2007, Pickering ve ark 2007).

1.11.2. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Beyaz önlük hipertansiyonu terimi, muayenehanede veya klinik ölçümlerde hastanın tıbbi personelle karşılaşmasının kan basıncını yükseltmesine rağmen, günün

diğer saatlerinde klinik dışında veya evde ölçülen kan basıncının normal bulunduğu hastaları tanımlama için kullanılır. Primer hipertansiyonlu olgularda muayenehanede kan basıncı ölçümlerinin günlük yaşamdaki ölçümlerden daha yüksek olması ise “Beyaz Önlük Etkisi” olarak bilinmektedir.

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).

Populasyonda yapılan araştırmalara dayanarak beyaz önlük hipertansiyonunun genel görülme oranı ortalama %13’tür ve yapılan çalışmalara göre bu oran hipertansif kişilerde yaklaşık % 32’ye yükselmiştir (Fagard ve Cornelissen 2007).

Beyaz önlük hipertansiyonunun görülme orandaki artış ile ilişkili faktörler şunlardır:

- Sigara kullanmama
- Yaş
- Kadın cinsiyet

Bu görülme sıklığı hedef organ hasarı bulunduğu veya ofis KB tekrarlı ölçümlere dayandığında veya bir hemşire veya başka bir sağlık çalışanı tarafından ölçüldüğünde daha düşüktür. Görülme sıklığı ayrıca ofis KB düzeyi ile de ilişkilidir. Örneğin, beyaz önlük hipertansiyonu oranı 1. derece hipertansiyonda %55 olurken 3. derece hipertansiyonda yalnızca %10’dur. Organ hasarı uzun süreli hipertansiyona kıyasla beyaz önlük hipertansiyonunda daha düşük prevalansa sahip olup prospektif çalışmalar bu durumun kardiyovasküler olaylar için de tutarlı şekilde geçerli olduğunu göstermiştir (Mancia ve ark 2013). Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan hastalar sıklıkla tedavi gördüğünden klinik KB’deki azalmanın KV olay insidansında azalmaya neden olması mümkündür (Pierdomenico ve Cuccurullo 2011).

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).

1.12. Maskeli Hipertansiyon Tanımı

Beyaz gömlek hipertansiyonunun 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 ve ark 2004, Sega ve ark 2001).

Maskeli hipertansiyonun görülme sıklığı popülasyona dayalı araştırmalarda ortalama %13 civarındadır (Aralık: %10-%17). Genç yaş, erkek cinsiyeti, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, egzersiz kaynaklı hipertansiyon, anksiyete, iş stresi, obezite, diyabet, KBH ve ailede hipertansiyon öyküsü gibi birçok faktör ofis dışı KB’yi ofis KB’ye göre artırabilir (Bobrie ve ark 2008).

Maskeli hipertansiyon sıklıkla diğer risk faktörleri, klinik belirti göstermeyen organ hasarı ve artan diyabet ve uzun süreli hipertansiyon riski ile ilişkilendirilir. Prospektif çalışmaların meta-analizleri KV olayların insidansının gerçek normotansiyona kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek ve uzun süreli hipertansiyon insidansına benzer olduğunu göstermektedir. Maskeli hipertansiyonun çoğunlukla tespit edilmediği ve tedavi uygulanmadan kaldığı bilgisi bu bulguya katkıda bulunmuş olabilir. Diyabetik hastalarda maskeli hipertansiyon özellikle gece KB artışı oluyorsa daha yüksek nefropati riskiyle ilişkilidir (Mancia ve ark 2013).

Maskeli hipertansiyonun popülosyondaki prevalansı, hemen hemen izole muayenehane hipertansiyonunki ile aynıdır (Mancia ve ark 2007). Ambulatuvar ve evde KB seviyeleri, muayenehane sırasında kan basıncında bariz artış olmasa bile, genellikle birden çok risk faktörü ve organ hasarı bulunan kişilerde faydalı bilgiler sağlayabilir (Kozan ve ark 2012). Japonya’da yapılan bir çalışmada normal kan basıncı deneklerin % 10,4’ünde maskeli hipertansiyon oldukları rapor edilmiştir (Pickering ve ark 2007).

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

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, Facchetti, Bombelli, Grassi, Sega 2006).

1.12.1. Maskeli Hipertansiyonda Organ Hasarı ve Prognoz

Yapılan bir Japon çalışmasında, karotis intima-media kalınlığı diğer normal tansiyonlu hastalara olanla daha yüksek bulunmuştur. Osahama popülasyonunun geniş bir örnekleminde maskeli hipertansiyon tespit edilen gruplarda hem kardiyovasküler mortalite hem de inme morbiditesi riskinin önemli derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (Pickering ve ark 2007).

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).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Kullanılan Kimyasal ve Çözeltiler

- ADMA standart(Sigma®:D4268; Lot:MFC00270857)
- Arjinin standart (Sigma®:A5006; Lot:MFC00002635)
- SDMA standart(Sigma®:D0390; Lot:MFC00070085)
- L-NMMA standart(Sigma®:M7033; Lot:MFC00069311)
- Sitrulin standart(Sigma®:C7629; Lot:MFC00064397)
- Metanol (Sigma: 34885-2,5L-R (lot: S2BD126SV))
- HPLC grade su { Chemsolute,(Bach no: Q2A085192A) Almanya)
- Formik asit (HCOOH)(Sigma Aldrich, Lot no: 81420 (ABD))
- Bütanol (Sigma® Katalog No: W217808-1KG-K)
- [D7]- ADMA (Medical Isotopes Katalog No: DLM-7476-5, A.B.D)

2.2. Kullanılan Cihazlar

- Santrifüj (Beckman Coulter Allegra™ X-2212) (ABD)
- Vortex (Heidolph, Almanya)
- Evaporator (Teknosem TEB 40-WEL WT, Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Almanya)
- Phenomenex Luna C18 50 x 2.1 mm (5 µm) kolon (HPLC Brand Katalog No: 00A-4040-B0 A.B.D).
- Shimadzu LC-20AD (Japonya) yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile eşlenmiş Applied Biosystems MDS SCIEX(USA) API 3200 marka kütle spektrometre (LC-MS/MS) cihazı

2.3. Hasta Grubunun Oluşturulması

Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 19.11.2013 tarih ve 2013/345 numaralı etik kurul kararı ile tez projesi olarak onaylanmış; sonrasında Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 4202014 numarası ile desteklenmesine karar verildikten sonra vaka oluşturulmaya başlanmıştır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kontrol ve çalışma grupları şu şekilde oluşturulmuştur:

Kontrol ve maskeli ve hipertansiyon gruplarımız 24 saatlik ambulatuar kan basıncı holteri takılarak tespit edilmiştir. 260 katılımcının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı holter sonuçlarına göre sistemden taranarak gruplar oluşturulmuştur. 24 saatlik takip sonrası %80 altında geçerlilik değerine sahip kayıdı olan hastalar, dışlanma kriteri olanlar ve data kaybı olanlar (toplam 69) dışlandı. Halihazır da hipertansiyon tanısı almış olan ve tedavi altında olan 46 hastadan 10 tanesi data eksikliği, dışlama kriteri sonucunda çalışma dışı bırakıldı.

24 saatlik ambulatuar kan basınç holter sonucu; gündüz (veya uyanık) ≥ 135 ve/veya ≥ 85 , gece (veya uykuda) ≥ 120 ve/veya ≥ 70 değerlerinden düşük ve herhangi başka hastalığı olmayan katılımcılar kontrol grubunu oluşturdu. 24 saatlik ambulatuar kan basınç holter sonucu; gündüz (veya uyanık) ≥ 135 ve/veya ≥ 85 , gece (veya uykuda) ≥ 120 ve/veya ≥ 70 değerlerinden büyük olan ve şuna kadar hipertansiyon tanısı almamış, hipertansiyon ilacı kullanmamış ve başka kronik hastalığı olmayan katılımcılar maskeli ht grubunu oluşturdu. 24 saatlik ambulatuar kan basınç holter sonucu; gündüz (veya uyanık) ≥ 135 ve/veya ≥ 85 , gece (veya uykuda) ≥ 120 ve/veya ≥ 70 değerlerinden büyük olan ve hipertansiyon tanısı almış ve hipertansiyon ilacı kullanan başka hastalığı olmayan katılımcılar aşikar hipertansiyon grubunu oluşturmuştur. Herhangi bir diğer hastalığı olan (kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp yetmezliği, diabetes mellitus hastalığı gibi) katılımcılar çalışmaya alınmamıştır. Kontrol grubu değerlerine uygun olan 117 hastadan rastgele şekilde 40 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir.

Buna göre Kontrol grubu normal kan basıncına sahip 40 kişiden aşikar hipertansiyonu olan 36 kişi ve 28 maskeli ht katılımcı ile toplamda 104 kişi ile çalışmaya devam edilmiştir.

2.4. Örneklerin Toplanması

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler bilgilendirilip onayları alındıktan sonra her birinin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet boy, vücut ağırlığı, aldıkları medikasyon vs.) kaydedildi. Bu hastalardan alınan kanlardan istenen testler çalışıldıktan sonra kalan

atık serumlardan metil arjininler (ADMA, SDMA, LNMMA) ve Arjinin ile Sitrulin düzeyleri ölçülmüştür.

Bireylerden 8 saatlik açlığı takiben sabah açlık kan örnekleri alındı ve santrifüj ile 2000 x g devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere aktarılıp biyokimyasal analizler gerçekleştirilinceye kadar -80°C’de saklandı.

Tüm 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.

2.5. ADMA, SDMA ve LNMMA Testlerinin Çalışma Prosedürü

2.5.1. ADMA Standart Hazırlanması

ADMA stok standart solüsyonu (5mg) 5ml metanol içinde hazırlanıp buzdolabında saklandı. Stok solüsyonunun 1000 mg/L ile dilüsyonuyla standart solüsyonu (50 µM) hazırlandı. Hazırlanan 50 µM standart solüsyondan seri dilüsyonlarla sırasıyla 25, 12,5, 6,25, 3,1, 1,56, 0,78, 0,39 ve 0,18 µM olmak üzere standart çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan standartlar derivatizasyon işleminden sonra otomatik örnekleme cihazına konularak 40 µl enjekte edildi. Alınan pik alanlarıyla ADMA standart grafiği oluşturuldu.

2.5.2. SDMMA Standart Hazırlanması

SDMA stok standart solüsyonu (5mg) 5ml metanol içinde hazırlanıp buzdolabında saklandı. Stok solüsyonunun 1000 mg/L ile dilüsyonuyla standart solüsyonu (50 µM) hazırlandı. Hazırlanan 50 µM standart solüsyondan seri dilüsyonlarla sırasıyla 25, 12,5, 6,25, 3,1, 1,56, 0,78, 0,39 µM olmak üzere standart çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan standartlar derivatizasyon işleminden sonra otomatik örnekleme cihazına konularak 40 µl enjekte edildi. Alınan pik alanlarıyla SDMA standart grafiği oluşturuldu.

2.5.3. LNMMA Standart Hazırlanması

LNMMA stok standart solüsyonu (5mg) 5ml metanol içinde hazırlanıp buzdolabında saklandı. Stok solüsyonunun 1000mg/L ile dilüsyonuyla standart solüsyonu (50 µM) hazırlandı. Hazırlanan 50 µM standart solüsyondan seri

dilüsyonlarla sırasıyla 25, 12,5, 6,25, 3,1, 1,56, 0,78, 0,39 μM olmak üzere standart çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan standartlar derivatizasyon işleminden sonra otomatik örnekleme cihazına konularak 40 μl enjekte edildi. Alınan pik alanlarıyla LNMMA standart grafiği oluşturuldu

2.5.4. Arginin Standart Hazırlanması

Arjinin stok standart solüsyonu (1 mM) 0.1 M metanol içinde hazırlanıp buzdolabında saklandı. Stok solüsyonunun 0.1 M metanol ile dilüsyonuyla standart solüsyonu (500 μM) hazırlandı. Hazırlanan 500 μM standart solüsyondan 0.1 M metanol ile dilüsyonla sırasıyla 250, 125, 62,5, 31, 15,56, 7,78, 1,945 μM olmak üzere standart çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan standartlar derivatizasyon işleminden sonra otomatik örnekleme cihazına konularak 40 μl enjekte edildi. Alınan pik alanlarıyla arjinin standart grafiği oluşturuldu.

2.5.5. Sitrulin Standart Hazırlanması

Sitrulin stok standart solüsyonu (1 mM) 0.1 M metanol içinde hazırlanıp buzdolabında saklandı. Stok solüsyonunun 0.1 M metanol ile dilüsyonuyla standart solüsyonu (500 μM) hazırlandı. Hazırlanan 500 μM standart solüsyondan 0.1 M metanol ile dilüsyonla sırasıyla 250, 125, 62,5, 31, 15,56, 7,78, 1,945 μM olmak üzere standart çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan standartlar derivatizasyon işleminden sonra otomatik örnekleme cihazına konularak 40 μl enjekte edildi. Alınan pik alanlarıyla sitrulin standart grafiği oluşturuldu

2.5.6. Türevleştirici Reaktifin (% 5 Asetilklorid içeren Bütanol) Hazırlanması

Temiz bir behere 19 ml bütanol konuldu. Üzerine 1 ml asetilklorid eklendi. Bu reaktif taze olarak hazırlandı ve her bir örnek için 200 μl kullanıldı.

2.5.7. Çözdürücü Reaktifin Hazırlanması

Temiz bir behere 18 ml HPLC grade distile su alındı. Üzerine 2 ml metanol eklendi. Bu solüsyon karışımı 90:10 oranında su:metanoldür. Bu karışımdan 20 μl çekilip atılarak ve üzerine 20 μl formik asit eklendi. Bu reaktif taze olarak hazırlandı ve her bir örnek için 200 μl kullanıldı.

2.5.8. Mobil Faz Solüsyonlarının Hazırlanması

Mobil Faz A: 1 lt HPLC grade distile su içerisinde 1 ml çekilip atıldı ve üzerine 1 ml formik asit eklendi.

Mobil Faz B: 1 lt metanolün içerisinde 1 ml'si çekilip atıldı ve üzerine 1 ml formik asit eklendi.

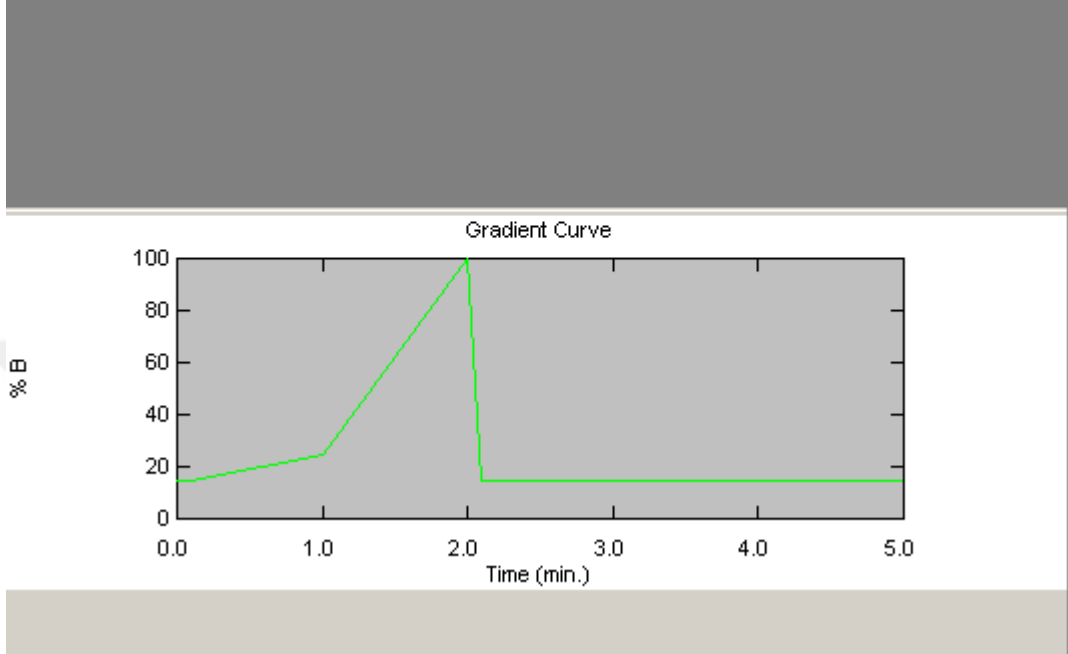
Gerekli reaktifler hazırlandıktan sonra her hasta için aşağıdaki prosedür uygulandı:

- Ependorflar sıralanıp hasta listesine göre numaralandırıldı.
- Hasta serumlarından 200 µl ependorflara sırasına uygun olarak konuldu.
- D7-ADMA izotoptan her numuneye 50 µl konuldu.
- Üzerine 1ml metanol eklendi.
- Hafifçe vorteksledikten sonra 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edildi.
- Süpernatant alttaki partiküllerden çekmemeye dikkat edilerek temiz cam tüpe alındı.
- 60°C'de azot gazı altında uçuruldu.
- 200 µl türevleştirici reaktiften eklendi.
- 60°C'de 20 dk inkübasyona bırakıldı.
- 20 dk sonra tekrar azot gazı altında uçurma işlemi yapıldı.
- 200 µl çözdürücü reaktif ile çözdürülerek viallere alındı ve HPLC cihazına yüklendi.

Kromatografik ayırma gradient elüsyonda (6 dakika) 1ml/dakika akışta mobil faz A olarak %0,1'lik formik asit içeren HPLC grade su mobil faz B olarak %0,1'lik formik asit içeren metanol kullanılarak gerçekleştirildi. Numune enjeksiyon volümü 40µl olarak belirlendi.

Akış gradientini belirlemek için yapılan deneme çalışması sonucunda total akış hızı 1mL/dk olarak belirlendi. Total akışta pompa B'nin yüzdesini belirlemek için %20, %40, %60 ve %80 ile deneme çalışmaları gerçekleştirildi. Toplam çalışma süresi 6 dk. olarak belirlendi. Yöntemde kullanılan akış gradienti şekil 2.5.4.1'de gösterilmiştir.

	Time	Module	Event	Parameter
1	0.10	Pumps	Pump B Conc.	15
2	1.00	Pumps	Pump B Conc.	25
3	2.00	Pumps	Pump B Conc.	100
4	2.10	Pumps	Pump B Conc.	15
5	3.50	Pumps	Pump B Conc.	15
6	5.00	Controller	Stop	
7				



Şekil 2.1. ADMA, SDMA, LNMMA ve Arjinin ile sitrulin ölçümlerinde LC-MS/MS yönteminde MDS SCIEX(USA) API 3200 cihazında ayarlanan akış gradienti.

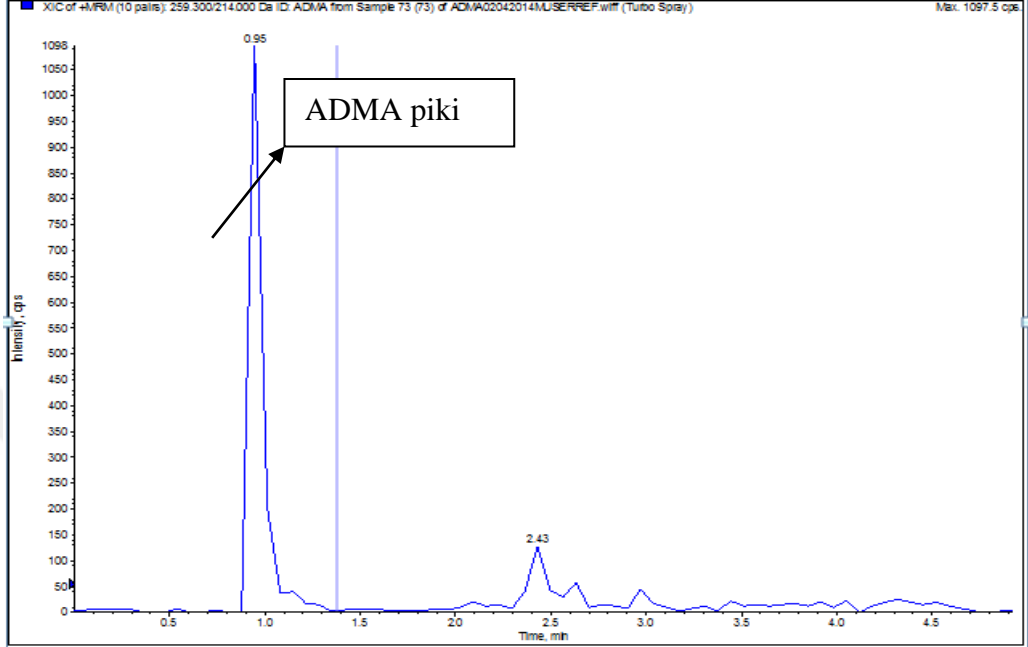
2.6. Kütle spektrometre (LC-MS/MS) Prensi ve Yöntem

Bu yöntem ADMA ve diğer parametrelerin serumdan ekstraksiyondan sonra kantitatif olarak ölçülmesine dayanır.

Bu çalışmada yöntemin doğrusallığını kanıtlamak, analitik ölçüm aralığı belirlemek ve kalibrasyon grafiğini çizmek planlandı. Bunun için 1000µg/L'lik ADMA, SDMA, LNMMA ve Arjinin ile Sitrulin standartlarından metanolle ile 200 µg/L'lik standartlar hazırlandı. Hazırlanan 200 µg/L'lik standartından metanol kullanarak seri dilüsyonla 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3.125 µM standartlar elde edildi. Metanolle hazırlanmış standartlar okutulmak üzere LC-MS/MS yönteminde örnek hazırlama prosedürüne uygun numuneler hazırlandı. LC-MS/MS cihazında her bir standardın kaçınıcı dakikada pik verdikleri tespit edilip pik alanları hesaplandı.

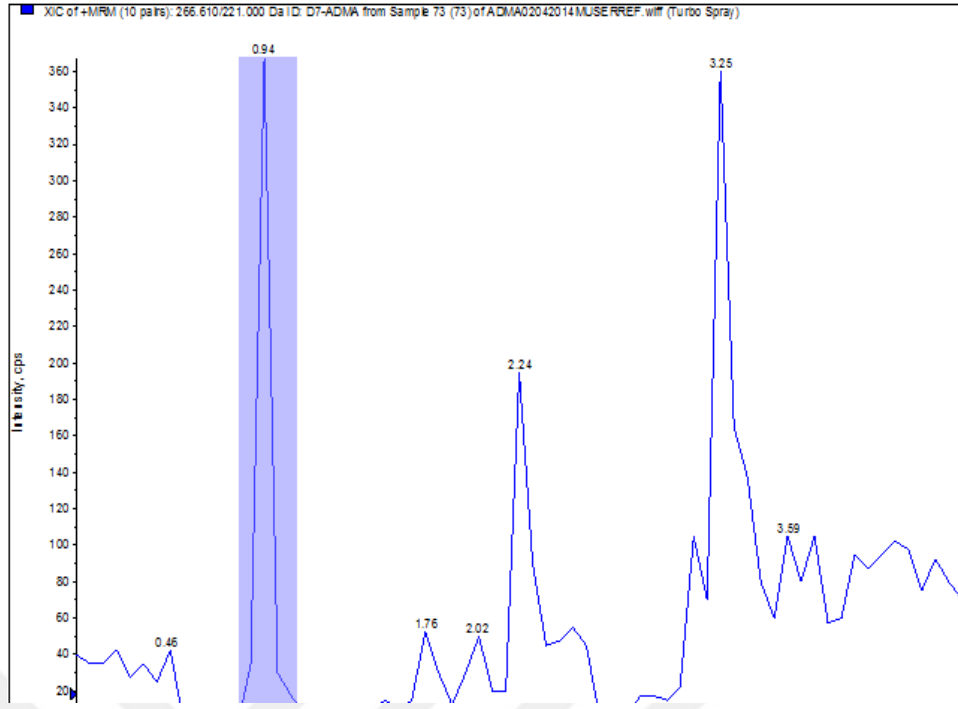
Metodun son halinde standartlar saf metanolle çözdürüldü. LC-MS/MS cihazına ESI ile pozitif iyon modda çalışıldı. ADMA, SDMA, LNMMA ve Arjinin ile Sitrulin'e ait standart pikleri aşağıda verilmiştir.

ADMA pikini çıkış zamanı 0,95. Dk olarak gözlemlendi

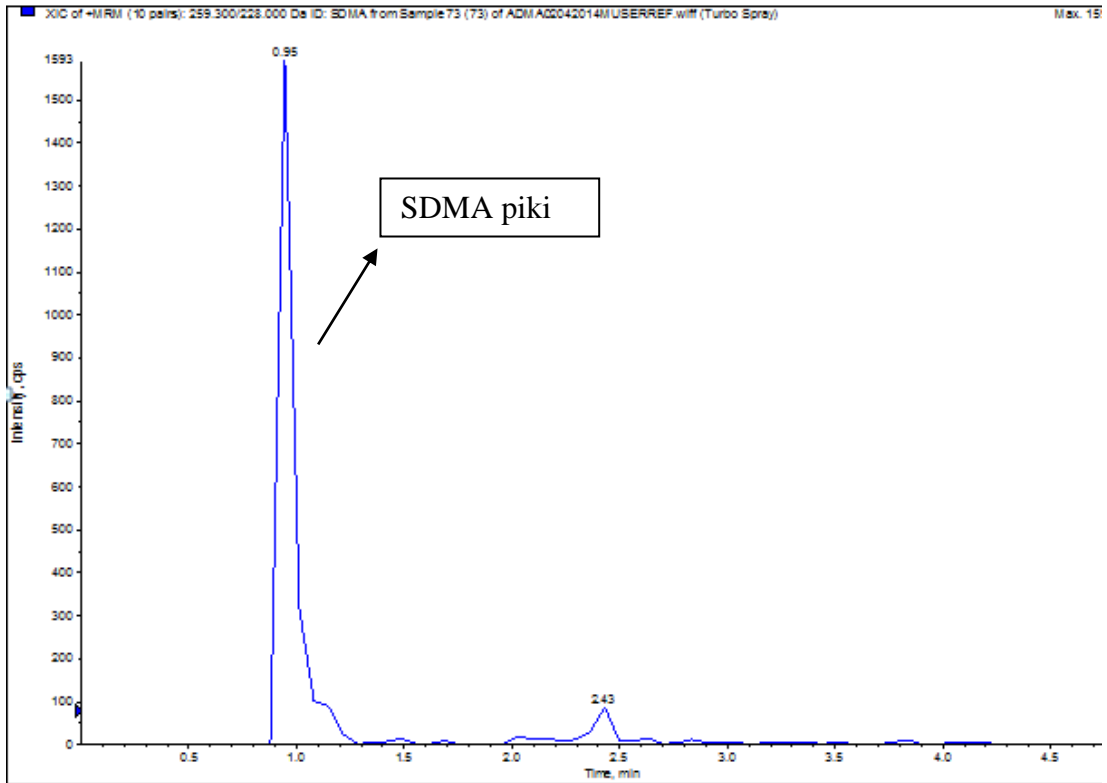


Şekil 2.2. ADMA standart piki, retansiyon zamanı 0,95 dk.

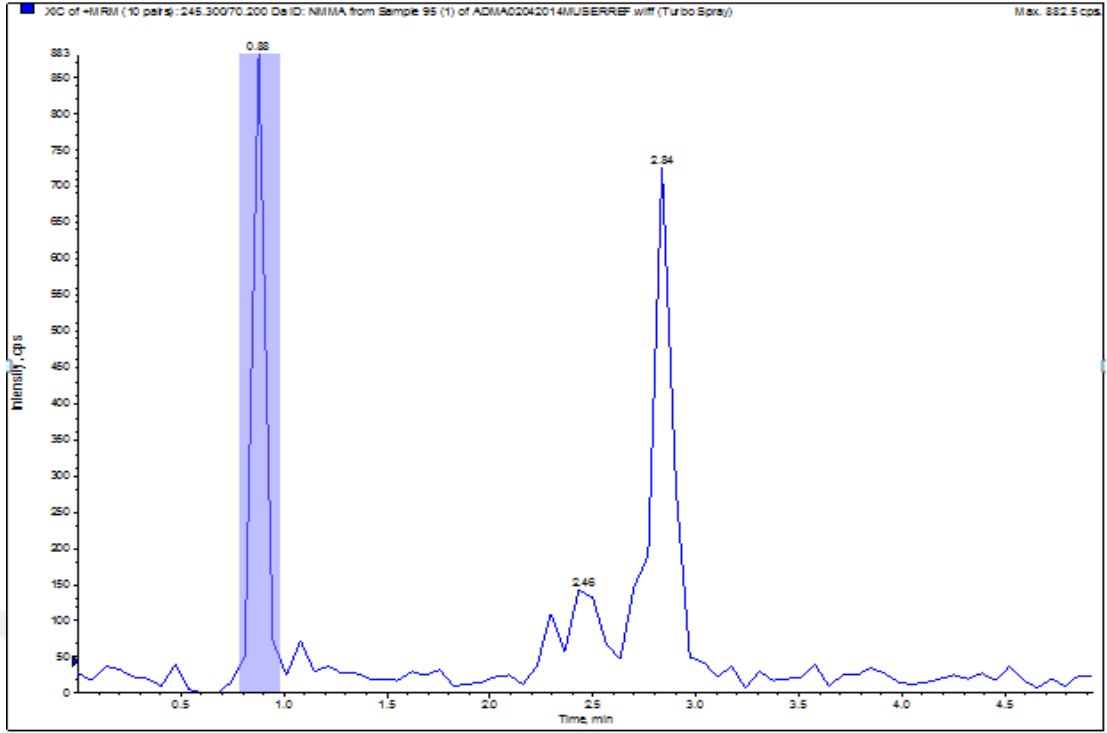
ADMA- D₇ internal standart pikinin çıkış zamanı ise 0,94. dk. olarak bulundu.



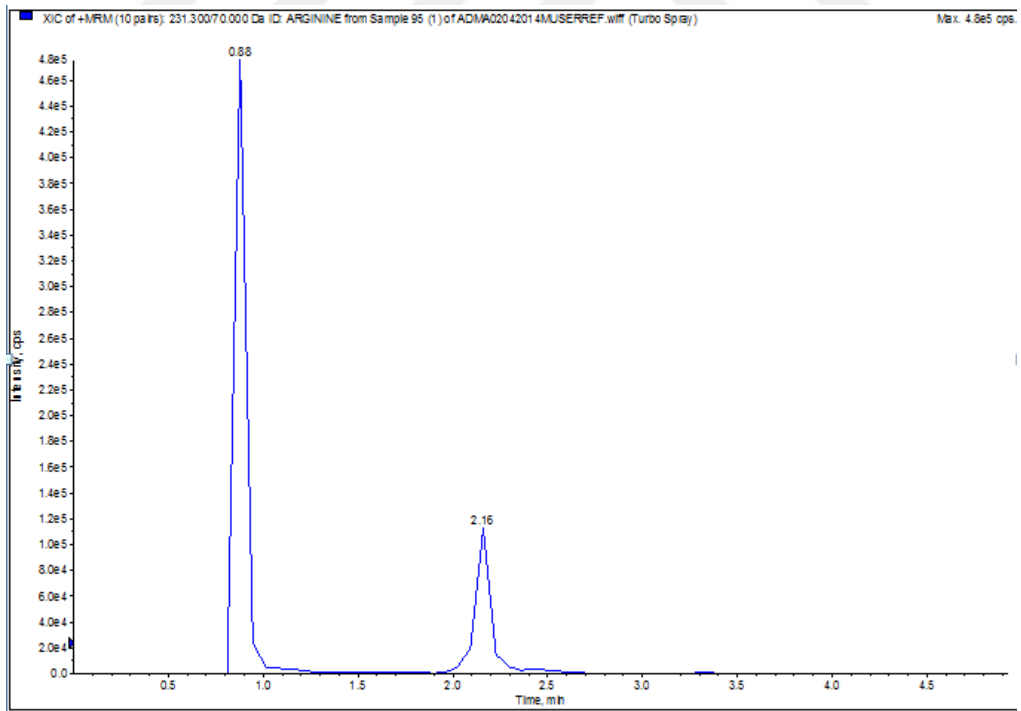
Şekil 2.3. ADMA-D₇ internal standart piki SDMA pikinin çıkış zamanı 0,95.dk olarak belirlendi.



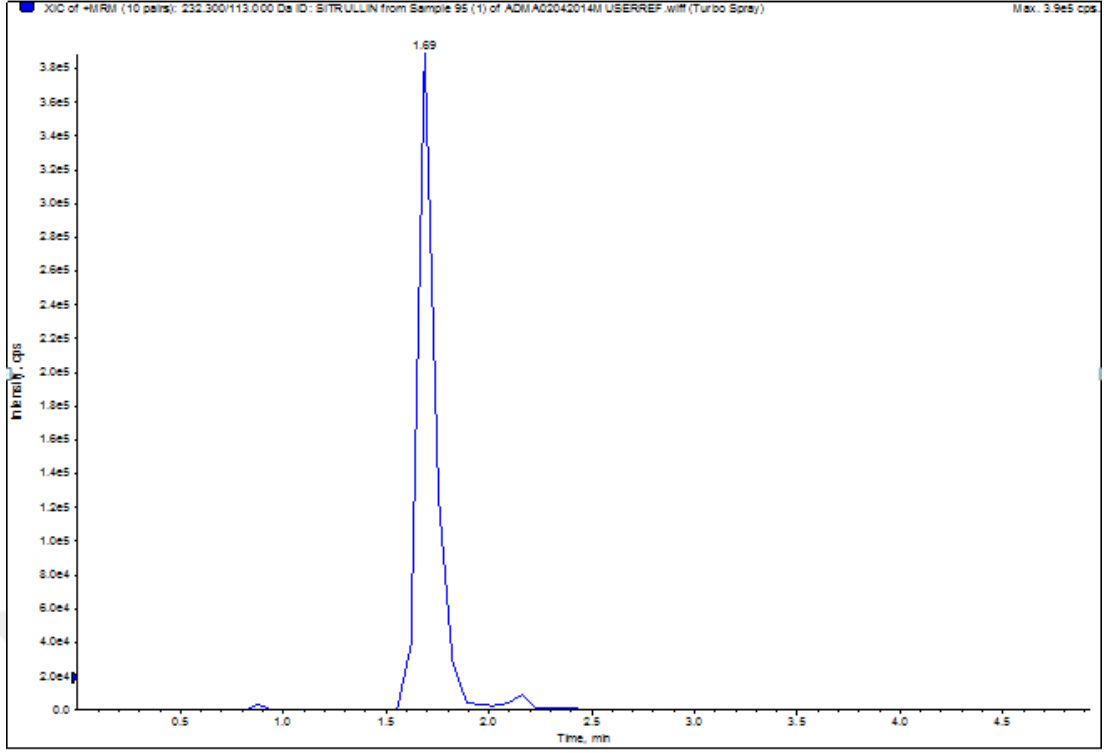
Şekil 2.4. SDMA standart piki LNMMA pikinin çıkış zamanı 0,88.dk.olarak belirlendi.



Şekil 2.5. LNMMA standart piki Arjinin pikinin çıkış zamanı 0,88.dk. ve sitrulin pikinin çıkış zamanı 1,69.dk. olarak belirlendi.

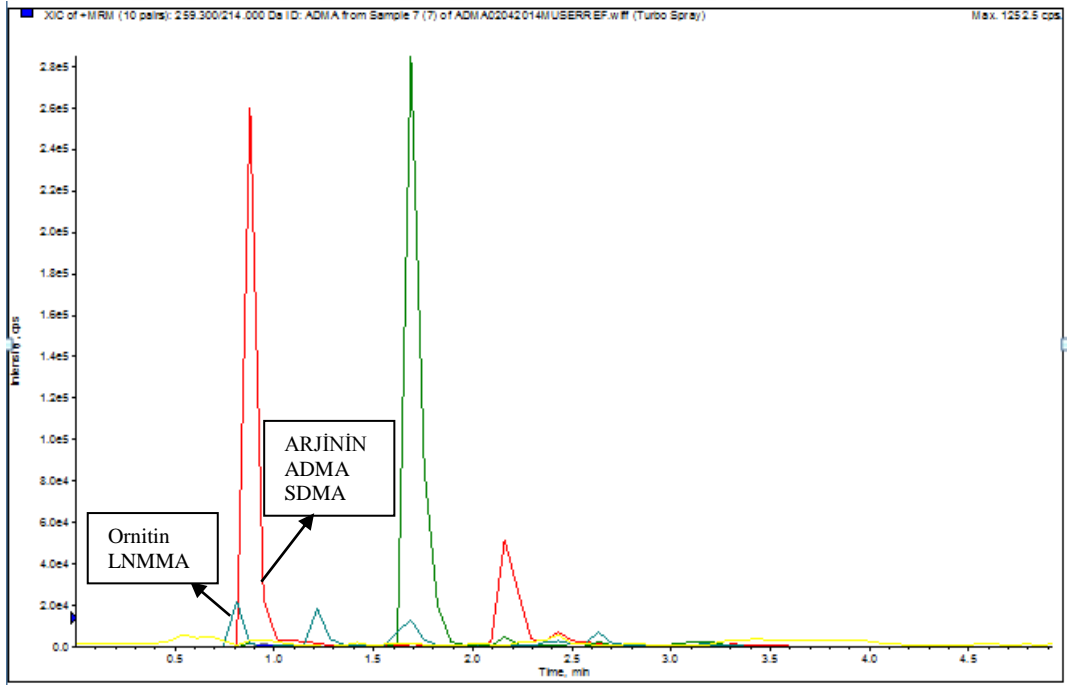


Şekil 2.6. Arjinin standart piki



Şekil 2.7. Sitrulin standart piki.

Yaptığımız çalışmaya ait bir numune örneğinin kromotogram grafiği şekil 2.6.7 'de verilmiştir.



Şekil 2.8. Numune örneğinin kromotogramı

Total metilarjinin yükü, ADMA,SDMA ve L-NMMA değerlerinin toplamı olarak hesaplandı

2.7. İstatistiksel Analiz:

Veriler IBM SPPS v21 ile değerlendirildi. Verilerin dağılımını One-Sample Kolmogrov Smirnov ile incelendi. Dağılımın non-parametrik olduğu ve örnek sayısının yetersizliği dikkate alınarak Kruskal Wallis testi ile gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde serum ADMA, SDMA, L-NMMA, Arjinin ve tüm kan basıncı değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu. Mann Whitney U testi ile gruplar arasında parametrelerin ilişkileri tek tek bakıldı. Korelasyonlar için spearman testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlılık derecesi olarak kabul edildi.



3. BULGULAR

3.1. Maskeli Hipertansiyon, Hipertansiyon ve Kontrol Gruplarının Kan Basıncı Değerlerine Göre Oluşturulması ve Değerlerin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan başlangıçta normal veya yüksek kan basıncına sahip 104 bireyden 24 saatlik kan basıncını takiben 28 maskeli hipertansiyon hastası saptandı. Çalışmaya katılan normotansif bireylerde maskeli hipertansiyon sıklığı %27 olarak bulundu (çizelge 3.1). Çalışmamıza aşikar hipertansiyon tanısı alan 36 hasta dahil edilmiştir.

Normotansif, maskeli hipertansiyonu olan ve hipertansiyon hastalardaki 24 saatlik kan basıncı monitörizasyon sonuçları çizelge 3.1’de verilmiştir. Kontrol ile maskeli hipertansiyon ve hipertansiyon gruplar arasında hem gündüz kan basıncı değerlerinde hem de gece kan basınçlarında istatistiksel olarak önemli farklılıklar olduğu görülmüştür

Çizelge 3.1. Maskeli hipertansiyon, hipertansif ve kontrol grubu kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n:40) median (min-max)	Maskeli HT (n:28) median (min-max)	Hipertansiyon (n:36) median (min-max)	P
Toplam sistolik (mm/Hg)	117 (104-134)	137 (130-154)	134 (98-162)	a:0.001 b:0.001 c:0.319
Toplam diastolik (mm/Hg)	74 (59-88)	83 (69-106)	82 (49-105)	a:0.001 b:0.001 c:0.386
Gündüz sistolik (mm/Hg)	118 (105-136)	138 (128-164)	135 (98-166)	a:0.001 b:0.001 c:0.313
Gündüz diastolik (mm/Hg)	75 (60-93)	83 (69-111)	84 (51-105)	a:0.001 b:0.001 c:0.409
Gece sistolik (mm/Hg)	113 (96-133)	134 (122-154)	131 (98-168)	a:0.001 b:0.001 c:0.486
Gece diastolik (mm/Hg)	70 (51-89)	81 (65-99)	78 (47-107)	a:0.001 b:0.001 c:0.247

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

Maskeli hipertansiyon grubunda gündüz sistolik basınç değerleri, gece sistolik basınç değerleri, toplam sistolik basınç değerleri, gündüz diastolik basınç değerleri, gece diastolik basınç değerleri, toplam diastolik basınç değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu (Her biri için $p<0.001$).

Hipertansiyon grubunda gündüz sistolik basınç değerleri, gece sistolik basınç değerleri, toplam sistolik basınç değerleri, gündüz diastolik basınç değerleri, gece diastolik basınç değerleri, toplam diastolik basınç değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Her biri için $p<0.001$).

Hipertansiyon grubunda gündüz sistolik basınç değerleri, gece sistolik basınç değerleri, toplam sistolik basınç değerleri, gündüz diastolik basınç değerleri, gece diastolik basınç değerleri, toplam diastolik basınç değerleri maskeli hipertansiyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Her biri için $p>0,05$).

3.2. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan katılımcıların grupları belirlendikten sonra sınıflandırıldığı kontrol grubu, hipertansiyon ve maskeli hipertansiyon hastalarına ait demografik veriler çizelge 3.2.de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, kilo ve VKI açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Kontrol grubunda yaş ortalaması 48.6 ± 13.1 yıl, maskeli hipertansiyon grubunda 50.9 ± 11.7 ve hipertansiyon grubunda 54.4 ± 12.3 yıl olarak saptanmıştır. Her 3 grupta yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0.690$). Kontrol grubunda boy ortalaması 162 ± 14.4 cm, maskeli hipertansiyon grubunda 164 ± 11.9 ve hipertansiyon grubunda 162 ± 9.87 olarak saptanmıştır ($p=0.163$). Kontrol grubunda ağırlık ortalaması 84.3 ± 17.1 kg, maskeli hipertansiyon grubunda 86.6 ± 16.8 ve hipertansiyon grubunda 84.5 ± 16.4 olarak saptanmıştır ($p=0.166$). Kontrol grubunda BMI 32.2 ± 6.7 kg/m², maskeli hipertansiyon grubunda 31.8 ± 4.5 ve hipertansiyon grubunda 31.8 ± 5.2 olarak saptanmıştır ($p=0.478$).

Çizelge 3.2. Çalışma katılımcılarına ait demografik veriler.

	Kontrol (n:40) Ort ±SD	Maskeli HT (n:28) Ort ±SD	Hipertansif (n:36) Ort ±SD	P
Yaş (yıl)	48,6±13,1	50,9±11,7	53 ±12,3	P=0,690
Boy (cm)	162±14,4	164±11,9	162±9,87	P=0,163
Kilo (kg)	84,3±17,1	86,6±16,8	84,5±16,4	P=0,166
VKI (kg/m ²)	32,2±6,7	31,8±4,5	31,2±5,2	P=0,478

3.3. Hasta ve Kontrol Grubu Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan kontrol, hipertansiyon ve maskeli hipertansiyon hastalarına ait ADMA, LNMMA, SDMMA, ARJİNİN, ARJİNİN/ADMA ve SİTRULİN total metil arjinin yükü parametrelerine ait veriler Çizelge 3.3’de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Kontrol, maskeli hipertansiyon ve hipertansiyon gruplarına ait arjinin, sitrülün ve metil arjinin türevleri düzeyleri.

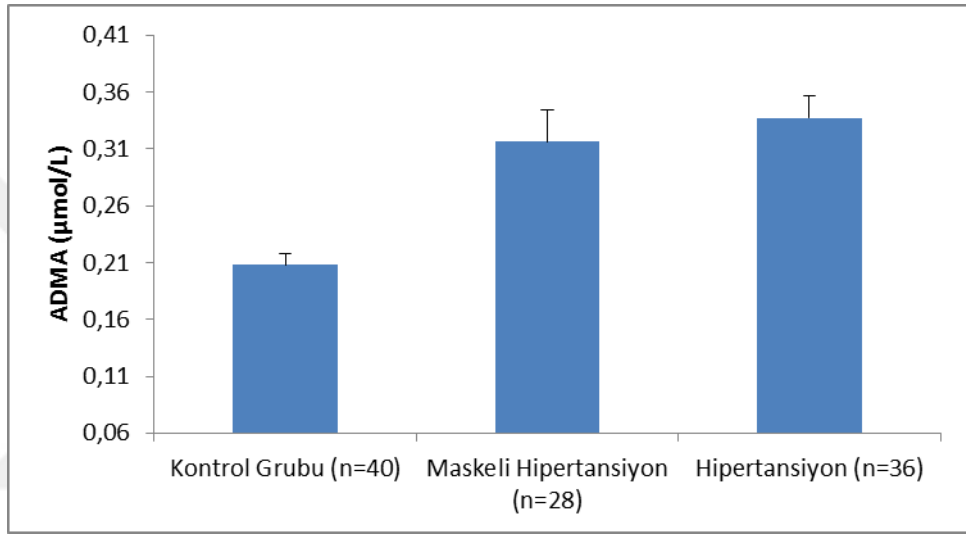
	Kontrol (n:40) median (min-max)	Maskeli HT (n:28) median (min-max)	Hipertansiyon (n:36) median (min-max)	P
ADMA (µmol/L)	0,215 (0,06-0,29)	0,326 (0,13-0,64)	0,301 (0,13-0,57)	a:0,008 b:0,001 c:0,383
LNMMA(µmol/L)	0,0196 (0,005-0,118)	0,0269 (0,002-0,071)	0,034 (0,008-0,083)	a:0,032 b:0,001 c:0,236
SDMA(µmol/L)	0,147 (0,03-0,29)	0,144 (0,05-0,42)	0,251 (0,07-0,54)	a:0,970 b:0,025 c:0,001
ARJİNİN(µmol/L)	78.1 (11.9-181)	112 (35.8-235)]	103 (39.9-218)	a:0,002 b:0,002 c:0,588
SİTRULİN(µmol/L)	24.9 (3.87-66.6)	22.4 (2.6-58.3)	20.4 (7.4-48)	a:0,397 b:0,025 c:0,234
ARJİNİN/ADMA	368.5 (199.2-1601)	388.1 (102.4-1175)	342.8 (111.9-1043)	a:0,881 b:0,399 c:0,333
TOTAL METİL ARJİNİN YÜKÜ	0.38 ± 0.13	0.49 ±0.16	0,63 ±0.23	a:0.006 b:0.001 c:0.008

a:kontrol ile maskeli hipertansiyon kıyaslandığında b:kontrol ile hipertansiyon kıyaslandığında

c: maskeli hipertansiyon ile hipertansiyon kıyaslandığında

3.3.1. Gruplararası ADMA Verilerin Karşılaştırılması

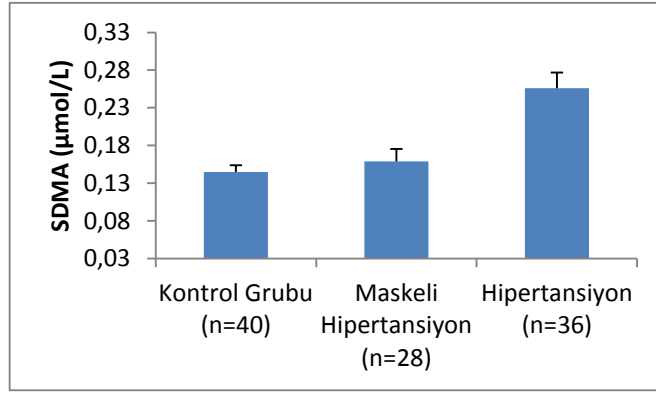
Gruplara göre ADMA değerlerinin kıyaslanması şekil 3.1’de verilmiştir. Maskeli hipertansiyon grubunda serum ADMA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p=0.008$). Hipertansiyon grubunda serum ADMA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hipertansiyon grubunda serum ADMA maskeli hipertansiyon grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.383$).



Şekil 3.1. Gruplararası ADMA değerleri

3.3.2. Gruplararası SDMA Verilerin Karşılaştırılması

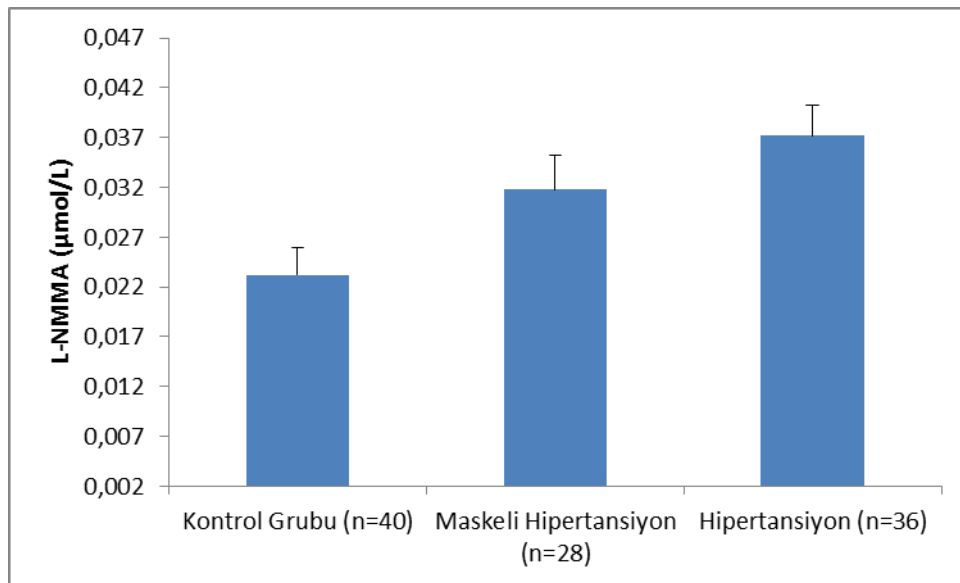
Gruplara göre SDMA değerlerinin kıyaslanması şekil 3.2’de verilmiştir. Maskeli hipertansiyon grubunda serum SDMA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.970$). Hipertansiyon grubunda serum SDMA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.025$). Hipertansiyon grubunda serum SDMA düzeyleri maskeli hipertansiyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$).



Şekil 3.2. Gruplararası SDMA değerleri

3.3.3. Gruplararası L-NMMA Verilerin Karşılaştırılması

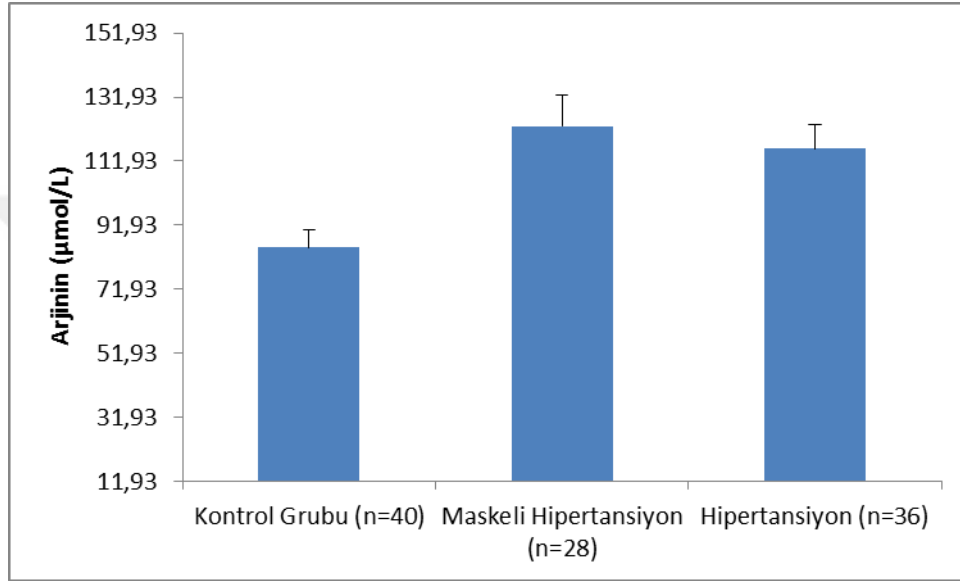
Maskeli hipertansiyon grubunda serum L-NMMA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.032$). Hipertansiyon grubunda serum L-NMMA düzeyleri kontrol grubuna $\mu\text{mol/L}$ kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hipertansiyon grubunda serum LNMMA maskeli hipertansiyon grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.236$). Gruplara göre LNMMA değerlerinin kıyaslanması şekil 3.3.'de verilmiştir.



Şekil 3.3. Gruplararası L-NMMA değerleri

3.3.4. Gruplararası Arjinin Verilerin Karşılaştırılması

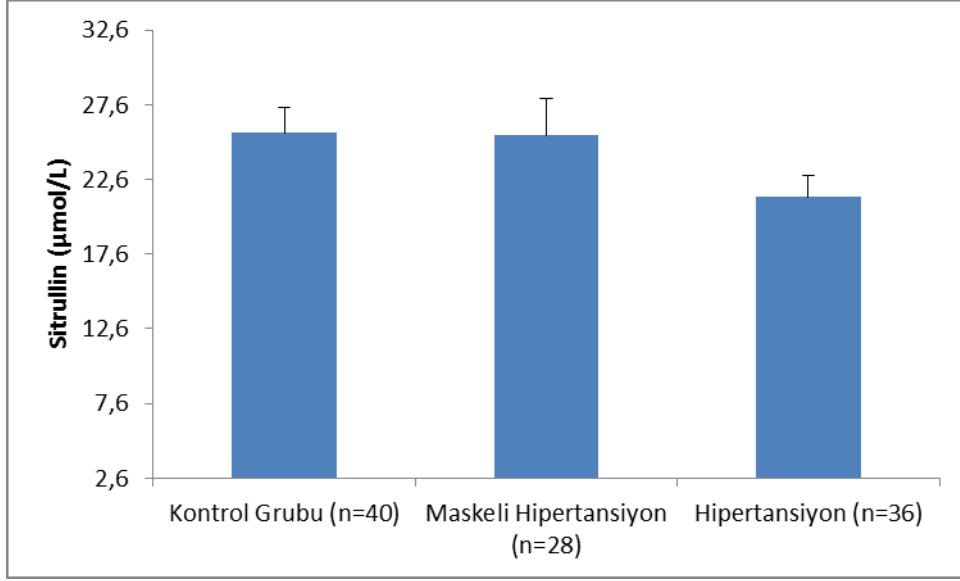
Maskeli hipertansiyon grubunda serum arjinin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$). Hipertansiyon grubunda serum arjinin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$). Hipertansiyon grubunda serum arjinin maskeli hipertansiyon grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.588$). Gruplara göre Arjinin değerlerinin kıyaslanması şekil 3.4'de verilmiştir.



Şekil: 3.4. Gruplararası Arjinin değerleri

3.3.5. Gruplararası Sitrullin Verilerin Karşılaştırılması

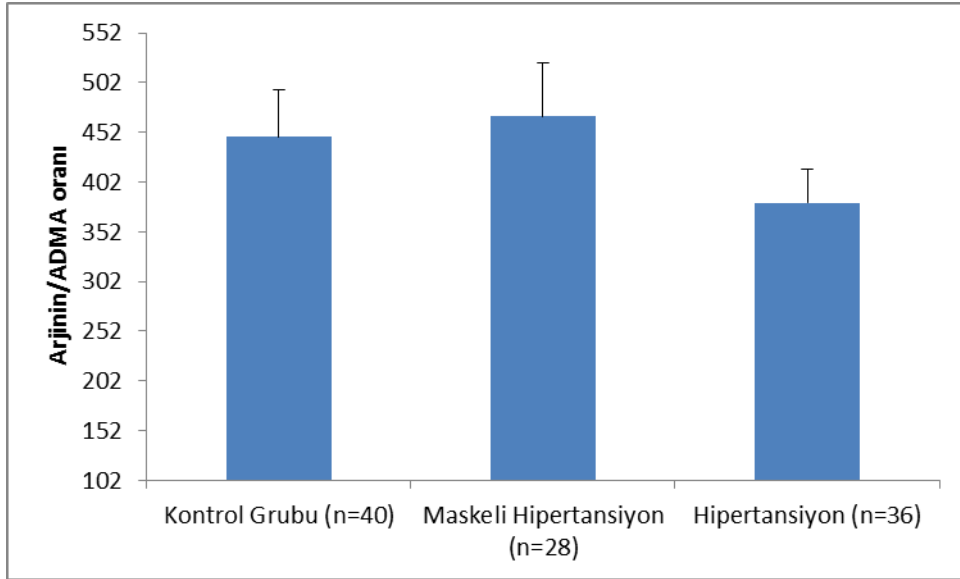
Maskeli hipertansiyon grubunda serum sitrullin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.397$). Hipertansiyon grubunda serum sitrullin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.025$). Hipertansiyon grubunda serum sitrullin maskeli hipertansiyon grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.234$). Gruplara göre Sitrullin değerlerinin kıyaslanması şekil 3.5'de verilmişti



Şekil 3.4. Gruplararası Sitrullin değerleri

3.3.6. Gruplararası Arjinin/ADMA Verilerin Karşılaştırılması

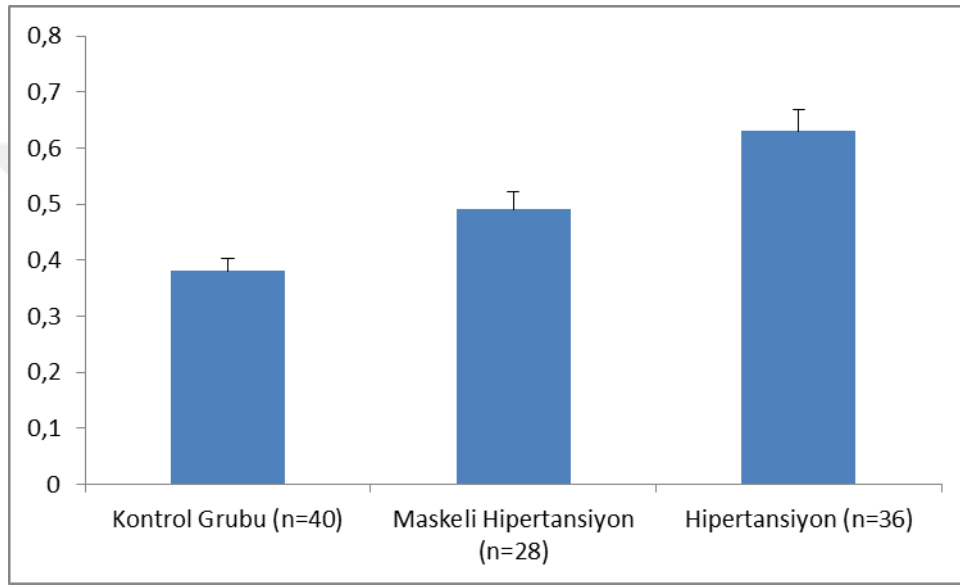
Maskeli hipertansiyon grubunda serum Arjinin/ADMA oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.881$). Hipertansiyon grubunda serum Arjinin/ADMA oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.399$). Hipertansiyon grubunda serum arjinin/ADMA oranı maskeli hipertansiyon grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.333$). Gruplara göre Arjinin/ADMA değerlerinin kıyaslanması şekil 3.6'de verilmiştir.



Şekil 3.5. Gruplararası Arjinin/ADMA değerleri

3.3.7. Gruplararası total metilarjinin yükü Verilerin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda total metilarjinin yükü (0.38 ± 0.13) maskeli hipertansiyon grubuna (0.49 ± 0.16) kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.006$). maskeli hipertansiyon grubunda total metilarjinin yükü (0.49 ± 0.16) hipertansiyon grubuna (0.63 ± 0.23) kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.008$). Kontrol grubunda total metilarjinin yükü (0.38 ± 0.13) hipertansiyon grubuna (0.63 ± 0.23) kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.001$). Gruplara göre total metilarjinin değerlerinin kıyaslanması şekil 3.7’de verilmiştir.



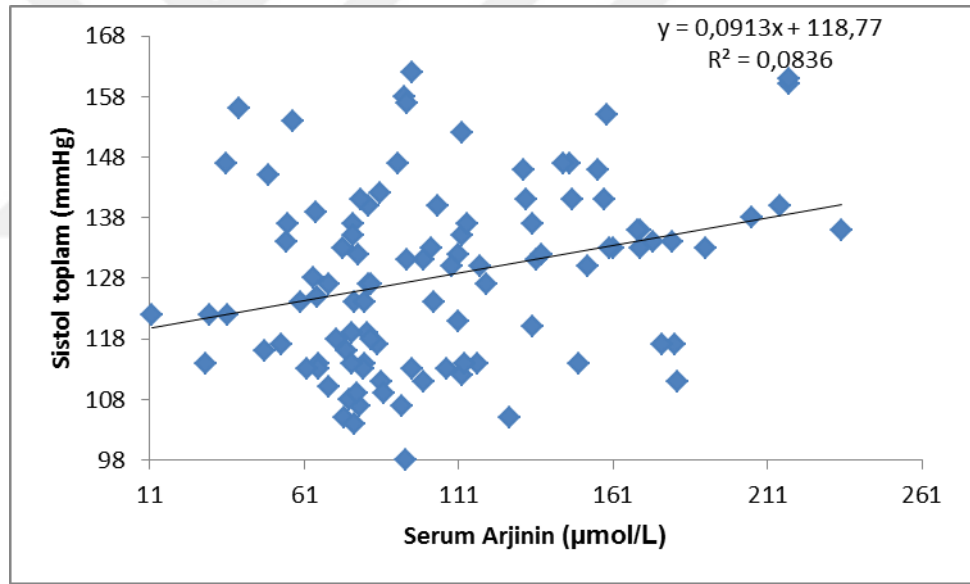
Şekil: 3.7. Total metilarjinin yükü değerleri

3.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Kan Basıncı Parametreleri ile Biyokimyasal Parametrelerin Korrelasyonu

Korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirildi. Buna göre serum ADMA konsantrasyonları SDMA ile ($r:0.552, p<0.001$), L-NMMA ile ($r:0.402, p<0.001$), arjinin ile ($r:0.315, p<0.001$), Arjinin/ADMA oranı ile ($r:-0.435, p<0.001$) kuvvetli korelasyon göstermiştir. Sitrullin, yaş, ağırlık, boy, sistol gündüz, sistol gece, sistol toplam, diastol gündüz, diastol gece, diastol toplam ve BMI ile herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. serum SDMA konsantrasyonları L-NMMA ile ($r:0.386, p<0.001$), arjinin ile ($r=0.330, p<0.001$) korele iken Sitrullin, yaş, ağırlık, boy, sistol gündüz, sistol gece, sistol toplam, diastol gündüz, diastol gece, diastol toplam, Arjinin/ADMA oranı ve BMI ile herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Serum L-NMMA konsantrasyonları arjinin ile ($r=0.593, p<0.001$) kuvvetli korelasyon

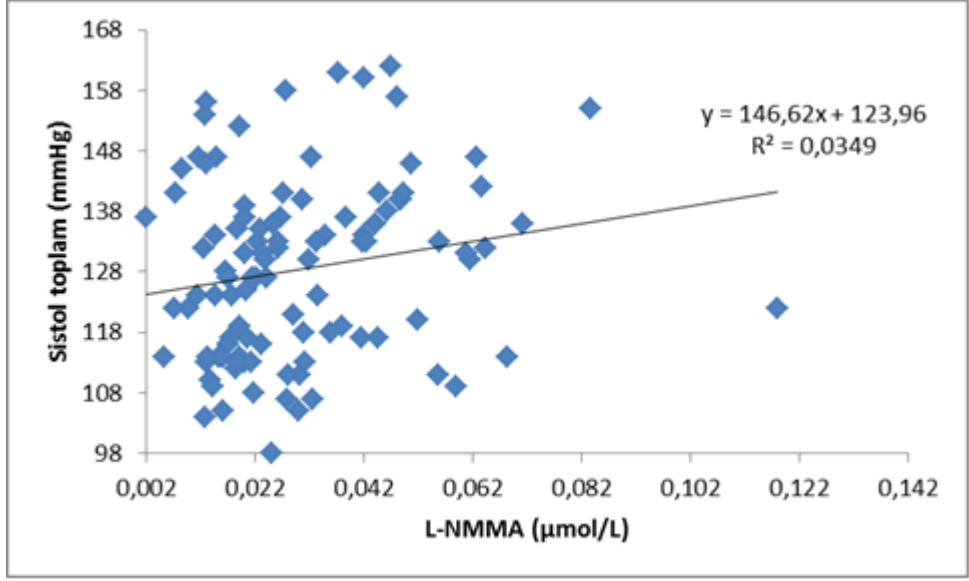
gösterirken sistol gündüz ile ($r=0.193, p=0.049$) ve sistol toplam ile ($r=0.195, p=0.047$) zayıf korele bulunmuştur. Sitrullin, yaş, ağırlık, boy, sistol gece, diastol gündüz, diastol gece, diastol toplam, Arjinin/ADMA oranı ve BMI ile herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Serum arjinin konsantrasyonları, Arjinin/ADMA oranı ile ($r=0.657, p<0.001$), sistol gündüz ile ($r=0.263, p=0.007$), sistol gece ile ($r=0.263, p=0.007$), sistol toplam ile ($r=0.267, p=0.006$) ile kuvvetli korele iken BMI ile ($r=-0.202, p=0.039$) zayıf korele bulunmuştur. Sitrullin, yaş, ağırlık, boy, diastol gündüz, diastol gece, diastol toplam ile herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Serum sitrullin konsantrasyonları hiçbir parametre ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Serum Arjinin/ADMA oranı, BMI ile ($r:-0.283, p:0.004$) kuvvetli negatif korele iken arjinin ve ADMA dışında diğer parametreler ile herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Şekil 3.8’de serum Arjinin ile sistol toplam basınç arasındaki korelasyon grafiği verilmiştir.



Şekil 3.6. Serum Arjinin ve Sistol Toplam basınç arası korelasyon grafiği

Şekil 3.9’da serum L-NMMA ile sistol toplam basınç arasındaki korelasyon grafiği verilmiştir.



Şekil 3.7. Serum L-NMMA ve Sistol Toplam basınç arası korelasyon grafiği

4. TARTIŞMA

Literatür vasküler endotelinden salınan NO damar tonusunu azaltarak vazodilatasyona neden olduğu ve kan basıncının regülasyonu gibi olaylarda önemli rol aldığını göstermektedir. NOS'un endojen yarışmalı bir inhibitörü olan ADMA, NO sentezini engellemektedir. Yüksek ADMA konsantrasyonları, vasküler NO üretimini engellemektedir. Deneysel olarak intravasküler ADMA infüzyonlarında lokal vazokonstrüksiyon ve kan basıncında artışa neden olmaktadır (Achan ve ark 2003). L-argininden sentezlenen ADMA'nın serum seviyelerinin bir çok kardiovasküler hastalıklarda yükselmiş olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Boger ve ark 1998). Yüksek kan basıncı günümüzde giderek artan önemli bir sağlık problemidir. Yaşlı popülasyonun genel popülasyona olan oranının her gün biraz daha artması ciddi şekilde hipertansif vakaların artışına neden olmaktadır. Kronik ve ilerleyici bir hastalık olan hipertansiyon etyopatolojisinde ADMA önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda popülasyon genelinde gizli seyreden yüksek kan basıncılı bireylerde Arjinin ve metil arjinin türevlerini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla kardiyoloji polikliniğine gelen bariz böbrek hastalığı, karaciğer problemi ve tip 2 diabeti olmayan görünürde normotansif olan katılımcılar 24 saatlik kan basıncı holter takibine alındı. Maskeli hipertansiyon hastası olarak kabul etmek için ortalama sistolik kan basıncı >135 mmHG, ortalama diyastolik kan basıncı değerlerini >85 mmHg olarak belirledik. Çalışmamıza katılan başlangıç kan basıncı seviyeleri normal olarak ölçülen 260 bireyle başladığımız çalışmada 46 hipertansif hasta çıkarıldığında kalan 214 hastadan 28'i maskeli hipertansiyon olarak saptandı. Çalışma grubumuzda MHT oranı % 13,08 olarak belirlendi. Maskeli hipertansiyonun görülme sıklığı popülasyona dayalı araştırmalarda ortalama %13 civarında olduğu gözlenmektedir (Baylis 2008). Yine yöremizde farklı bir hastanede yapılmış olan bir diğer çalışmada (Taner ve ark 2013). Tip 2 diabet hastalarında MHT prevalansını %25 olarak saptanmıştır. Bizim araştırmamıza dahil ettiğimiz popülasyonun hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran görünürde sağlıklı kişiler olması nedeni ile MHT prevalansımızın Konya yöresindeki diğer çalışmadan düşük olduğunu düşünüyoruz. Polikliniğe başvuru anında normotansifte olsa hastaların bir takım semptomlar ile başvurduğu düşünüldüğünde ilimiz 2 ayrı Tıp fakültesi kardiyoloji polikliniğine başvuranlarda %13 ve %25'lik bir oran saptanmış bulunmaktadır. Bağımsız gerçekleştirilen bizim çalışmamız ve Taner ve

arkadaşlarının çalışmasında iki farklı oranın çıkmasının nedeni Diabetik hastalarda MHT sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamıza hipertansiyon tanısı almış ve ilaç tedavisi alan 36 hasta da dahil edilmiştir. Kan basıncı değerleri tedavi alan hipertansif hastalarda maskeli hipertansiyon grubu ile benzer bulunmuştur. Çalışmamızda arjinin, sitrülün ve metil arjinin düzeyleri referans yöntem olarak kabul edilen LC-MS/MS cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

Kontrol grubu olarakta gerek ilk gerekse de 24 saatlik kan basıncını takiben tamamen normal kan basıncına sahip bireyler çalışmamıza dahil edilmiştir. Katılımcıların çeşitli demografik özelliklerinden yaş cinsiyet ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arası herhangi bir farka rastlanmamıştır.

Literatür bilgilerinde metil arjinin düzeyleri içerisinde ADMA düzeyleri en yaygın olarak çalışılmış ve yüksek kan basıncı ile ilgisi bir çok çalışmada ortaya konmuştur(Baylis 2008, Derkacz ve ark 2011, Sasser ve ark 2010).

Bunula birlikte literatürde çok az çalışmada maskeli hipertansiyon ve ADMA araştırması bulunmaktadır (Taner ve ark 2013). Yine literatürde detaylı bir şekilde maskeli hipertansiyon ve arjinin türevleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Genelde ADMA çalışmaları tek başına ADMA ölçümü yapılan ELISA metodu ile çalışıldığı görülmekte diğer metil arjininler hakkında bilgi çok az bulunmaktadır. Oysaki ADMA düzeyleri kaynağı olan arjinin aminoasitinin düzeyi ile ilgili olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle tek kaynağı Arginin olan ADMA, SDMA, LNMMA analizleri bir bütün olarak analizi metil arjininler hakkında daha net bilgi verebilmektedir.

ADMA seviyelerinin diabetik maskeli hipertansif hastalarda yüksek olduğu literatürde gösterilmiştir (Camarena ve ark 2016). Taner ve arkadaşları yüksek ADMA düzeylerini gösterirken Arjinin seviyesinde bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada azalmış arjinin/ADMA oranı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda arjinin oranları ADMA ile birlikte maskeli hipertansif hastalarda yüksek olduğu gözlenmiştir. Metil arjinin türevlerinden SDMA seviyelerinde MHT grubunda anlamlı bir artış gözlenmemiştir. LNMMA serum düzeyi ise maskeli hipertansif hastalarla normotansif kişiler kıyaslandığında yüksek bulunmuştur. MHT grubunda kontrole kıyasla ADMA, LNMMA, arjinin ve total metil arjinin yükü düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Aşık bulguları net olmasada MHT grubu hastalarda biyokimyasal

verilerin ciddi oranda değişikliği gözlenmektedir. Bu değişikliklerde kan basıncında yükselme eğilimi ile beraber seyrettiği anlaşılmaktadır. ADMA endojen NO sentezinin en önemli inhibitörlerinden birisi iken SDMA'da arjininin hücre içine girişinde kompetitif inhibitör gibi davranmaktadır. Literatürde MHT hastalarda SDMA'ya ait herhangi bir bilgiye rastlamadık. Ama bizim çalışmamız SDMA düzeylerinin kontrole göre benzer olduğu ve MHT'de artmadığını göstermektedir. MHT hastalarında total metil arjinin türevlerinin artışına SDMA'nın destek vermediği görülmektedir. NO prekürsörü olan arjininin hücre içine transportunda MHT hastalarında önemli bir aksama olmadığını söyleyebiliriz. Literatürde LNMMA ile ilgili olarak endotel disfonksiyonunda önemli bir rol gösterilememiştir. LNMMA serum seviyesi ADMA ve SDMA'ya göre yaklaşık 10 kat daha az bulunan hem literatürlerde hemde çalışmamızda görülmektedir. Her ne kadar belirlenmiş bir fonksiyonu olmasa da LNMMA artışının vasküler endotel fonksiyonunun bozulmasında sebep mi, sonuç mu olduğunu belirlemek kolay değildir. MHT hastalarında yine yüksek oranda arjinin düzeyleri saptanmıştır. Arjinin konusunda literatürde net bilgi çok bulunmamakla birlikte L-arjinin infüzyonu ile kan basıncın düştüğü, preeklampsi riskinin azaldığı (Camarena ve ark 2016). gösterilmekle birlikte özellikle hayvansal diyet kaynaklı L-arjinin düzeylerinin yüksekliğinin artmış koroner kalp hastalığı ile birlikteliği gösterilmiştir (Bahadoran ve ark 2016). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise idrar Sitrülin/Arjinin oranının düşüklüğüne arterial kalınlaşma parametreleri ile korrelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Lin ve ark 2016). VINTAGE MI çalışmasında L-arjinin supplement olarak verilen kişilerde herhangi bir faydasının olmadığını belirtmekte ve özellikle miyokard infarktüs sonrası ve yaşlı hastalara verilmemesi gerektiğini belirtmektedir (Rochette ve ark 2013). Prospektif klinik çalışmalar, plazma ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler riskin arttığı pek çok durumda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda arttığı gözlemlenmiştir. Mevcut literatür bilgilerine göre ADMA kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü adayı olmasına karşın henüz ADMA ve kardiyovasküler risk ilişkisi hakkında yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta analizi bulunmamaktadır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma ADMA düzeylerinin, endotel disfonksiyonunun tanı yöntemlerinden biri olan karotid arter intima-media kalınlığı ile bağımsız olarak ilişkili ve progresyonu tahmin ettirici olduğu gösterilmiştir (Erbil ve ark 2012). Endotelyal vazodilatasyon fonksiyon kaybı çok faktörlü olup kesin olan bir bulgu varsa o da yükselmiş ADMA düzeylerinin bu olayda bir rolü olduğudur (Stuhlinger MC ve ark 2003). Böbrek yetmezliğinde ADMA'nın biriktiği ve yüksek

ADMA seviyesinin son dönem böbrek hastalığındaki kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zoccali ve ark 2001).

Yüksek ADMA düzeylerinin artmış endotel disfonksiyonunun başlıca sebebi azalan NO'nun varlığıdır. NO, L- argininden NO sentaz yoluyla vasküler endotelden salınan potent bir biyolojik vazodilatatördür. Vasküler hastalıklarda NO'nun biyovarlığı eNOS'ın NO üretmesi ve/veya artan oksidatif stres nedeni ile NO parçalanması gibi birçok mekanizma tarafından bozulabilir. eNOS 'ın inaktivatörü onun endojen inhibitörü olan ADMA'nın yüksek değerleri ile ilişkilidir.

Hipertansif hasta grubunda ise ADMA, arjinin, LNMMA, SDMA düzeylerini yüksek bulduk. Tüm metilarjinin yükünde hem kontrol grubuna göre hemde maskeli hipertansiyon grubuna göre oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir. SDMA'nın maskeli hipertansiyonda bir farklılık göstermeyip hipertansif hastalardaki artışı total metil arjinin yükünün hipertansif hastalarda maskeli hipertansif hastalara oranla artışı göstermektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

1. Klinik olarak bulgu vermeyen maskeli hipertansif hastalarda metil arjinin türevleri arjinin ile birlikte tedrici bir artış göstermektedir.

2. SDMA sadece aşikar hipertansiyonu olan hastalarda belirgin artış göstermektedir.

3. Datamız total metil arjinin yükü ile endotel disfonksiyonunda gelişim arasında ciddi bir ilişki olduğunu göstermektedir.

5.2. Öneriler

Hipertansif grup sayımız yeterli olmadığından çalışmamızda kullanılan ilaç sayısı ve doz çeşitliliklerine göre bir inceleme yapamadık. İlerleyen çalışmalarda antihipertansif tedavi şekli, dozuna göre detaylı inceleme yapılması gereklidir. Yine L-homoarjinin düzeylerinde çalışmalara eklenmesi ile arjinin metabolizası ile kan basıncı parametreleri arasındaki ilişkinin daha net incelenebileceği görülmektedir

6. KAYNAKLAR

- Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P, 2003. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(8), 1455-1459.
- Alacam H, Dikmen ZG, Yaman H, Cakir E, Deren O, Akgul E, O. et al, 2011. The role of asymmetric dimethyl arginine and oxidant/antioxidant system in preeclampsia, *Fetal Pediatr Pathol*, 30(6), 387-393.
- Alpoim PN, Godoi LC, Freitas LG, Gomes KB, Dusse, LM, 2013. Assessment of L-arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia, *Nitric Oxide*, 33, 81-82.
- Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebinejad Z, Azizi, F, 2016. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. *Nutr Metab (Lond)*, 13, 23.
- Baylis C, 2006. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease, *Nat Clin Pract Nephrol*, 2(4), 209-220.
- Baylis C, 2008. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 294(1), F1-9
- Bobrie G, Chatellier, Genes N, Clerson P, Vaur, Vaisse B, et al. 2004. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients, *JAMA*, 291(11), 1342-1349.
- Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin, PF, 2008. Masked hypertension: A systematic review, *J Hypertens*, 26(9), 1715-1725.
- Boger R, H Bode-Boger, S. M Szuba, A Tsao, P. S Chan, J. R Tangphao, O Cooke, J. P. 1998. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*, 98(18), 1842-1847.
- Boger RH, 2003. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor, *Cardiovasc Res*, 59(4), 824-833.
- Boger RH, 2004. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor, *J Nutr*, 134(10), 2842-2847.
- Camarena Pulido E, Garcia Benavides L, Panduro Baron J.G, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray A.J, Garcia Padilla F, Totsuka Sutto S.E, 2016. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*, 35(2), 217-225.
- Celis H, Den Hond E, Staessen, JA, 2005. Self-measurement of blood pressure at home in the management of hypertension, *Clin Med Res*, 3(1), 19-26.
- Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, Doroszko A, Poreba M, Antonowicz-Juchniewicz J, Szuba A, 2011. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts restenosis after coronary angioplasty. *Arch Med Sci*, 7(3), 444-448.
- Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G, 1983. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure, *Hypertension*, 5(2), 264-269.
- Erdem S, Ünlü A, 2009. Asymmetric dimethyl arginine and its clinical implication. *Selçuk Tıp Derg*, 25(2), 107-115.

- Eroğlu Altınova A, Arslan M, 2009. Endokrin hastalıklarda asimetric dimetilarjinin (ADMA), Marmara Medical Journal, 22(1), 80-84.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, 2008. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension, *Hypertension*, 51(1), 55-61.
- Fagard RH, Cornelissen VA, 2007. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: A meta-analysis, *J Hypertens*, 25(11), 2193-2198.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, 2009. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension, *J Hum Hypertens*, 23(10), 645-653.
- Fickling SA, Holden DP, Cartwright JE, Nussey SS, Vallance P, Whitley GS, 1999. Regulation of macrophage nitric oxide synthesis by endothelial cells: A role for NG,NG-dimethylarginine, *Acta Physiol Scand*, 167(2), 145-150.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA, 2011. Predictive role of the nighttime blood pressure, *Hypertension*, 57(1), 3-10.
- Hinman AT, Engel BT, Bickford AF, 1962. Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure, *Am Heart J*, 63, 663-668.
- Kaye DM, Ahlers BA, Autelitano DJ, Chin-Dusting JP, 2000. In vivo and in vitro evidence for impaired arginine transport in human heart failure, *Circulation*, 102(22), 2707-2712.
- Kozan O, Tengiz I, Ozcan EE, Ozpelit ME, Tastan A, et al. 2012. The evaluation of hypertensive patients who are supposedly under control according to office blood pressure measurements with ambulatory blood pressure monitoring: An observational prospective study in three big cities (AKB3IL study), *Turk Kardiyol Dern Ars*, 40(6), 481-490.
- Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S, 2003. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: The potential role of ADMA, *Atheroscler Suppl*, 4(4), 61-65.
- Lin IC, Hsu CN, Lo MH, Chien SJ, Tain YL, 2016. Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial stiffness in childhood chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*, 10(2), 115-123.
- Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA, 2005. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth, *Hypertension*, 45(4), 493-498.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. 2009. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension, *Hypertension*, 54(2), 226-232.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension, *J Hypertens*, 25(9), 1751-1762.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm, M, et al. 2013. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *J Hypertens*, 31(7), 1281-1357.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R, 2006. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure, *Hypertension*, 47(5), 846-853.
- Marchiando RJ, Elston MP, 2003. Automated ambulatory blood pressure monitoring: Clinical utility in the family practice setting, *Am Fam Physician*, 67(11), 2343-2350.

- McBride AE, Silver PA, 2001. State of the arg: Protein methylation at arginine comes of age, *Cell*, 106(1), 5-8.
- Erbil MK, Kurt YG, Yaman H, Çakır E, Akgül E.Ö, Çaycı Türk T, *Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2012; 37 (1) ; 99–105.
- Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Leeuwen PA, 2003. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis, *Clin Nutr*, 22(1), 99-104.
- Özduran V, Cemri, 2001. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonunun Önemi. *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology*, 14(3), 196-200.
- Parati G, Valentini M, 2007. Do we need out-of-office blood pressure in every patient?, *Curr Opin Cardiol*, 22(4), 321-328.
- Pettersson A, Hedner T, Milsom I, 1998. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77(8), 808-813.
- Pickering TG, Eguchi K., Kario K, 2007. Masked hypertension: A review, *Hypertens Res*, 30(6), 479-488.
- Pierdomenico SD, Cuccurullo F, 2011. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: An updated meta analysis, *Am J Hypertens*, 24(1), 52-58.
- Reade MC, Clark MF, Young JD, Boyd CA, 2002. Increased cationic amino acid flux through a newly expressed transporter in cells overproducing nitric oxide from patients with septic shock, *Clin Sci (Lond)*, 102(6), 645-650.
- Rochette L, Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Lorgis L, Cottin Y, Vergely C, 2013. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? *Pharmacol Ther*, 140(3), 239-257.
- Sasser JM, Moninga NC, Cunningham MW, Jr Croker B, Baylis C, 2010. Asymmetric dimethylarginine in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298(3), R740-746
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G, 2005. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study, *Circulation*, 111(14), 1777-1783.
- Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. 2001. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study), *Circulation*, 104(12), 1385-1392.
- Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, et al. 2008. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals, *Turk Kardiyol Dern Ars*, 36(3), 150-155.
- Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D, 2012. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis, *J Hypertens*, 30(11), 2074-2082.
- Stühlinger MC¹, Oka RK, Graf EE, Schmölder I, Upson BM, Kapoor O, Szuba A, Malinow MR, Wascher TC, Pachinger O, Cooke JP. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):933-8. Epub 2003 Aug 11.

- Taner A, Unlu A, Kayrak M, Tekinalp M, Ayhan, SS, Aribas A, Erdem SS, 2013. The value of serum asymmetric dimethylarginine levels for the determination of masked hypertension in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 228(2), 432-437.
- Tran CT, Leiper JM, Vallance P, 2003. The DDAH/ADMA/NOS pathway, *Atheroscler Suppl*, 4(4), 33-40.
- Vallance P, Leiper J, 2004. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: Dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(6), 1023-1030.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S, 1992. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure, *Lancet*, 339(8793), 572-575.
- Wilcken DE, Sim AS, Wang J, Wang XL, 2007. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism, *Mol Genet Metab*, 91(4), 309-317.
- Won Bae S, Stühlinger MC et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Newly Diagnosed Patients With Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris During Two Weeks of Medical Treatment *Am J Cardiol* 2005;95:729–733.
- Wu G, Morris SM, 1998. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond, *Biochem J*, 336, 1-17.
- Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. 2001. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study, *Lancet*, 358(9299), 2113-2117.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, 2003. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease, *Kidney Int Suppl*, (85), 105-110.
- Zoccali C, 2006. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A cardiovascular and renal risk factor on the move, *J Hypertens*, 24(4), 611-619.

7. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Müşerref Hoşaf
Uyruğu : T.C
Doğum Yeri ve Tarihi : Seydişehir 13.11.1983
Telefon : 05423188640
Faks :
e-mail : muserrefhosaf@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Seysişehir Lisesi, Seydişehir, Konya	2001
Üniversite	: Erciyes Üniversitesi	2008
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi	-
Doktora	:	-

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2010	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kimyager