

DR. AYŞEGÜL ÖZSOY

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2024



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

ANTİHIPERTANSİF TEDAVİNİN PLAZMA KOLİN,
PLAZMA ASETİLKOLİNESTERAZ, SERUM HSCR
DÜZEYLERİ VE KOĞNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AYŞEGÜL ÖZSOY

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. ALİ YAĞIZ ÜRESİN
İKİNCİ TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. SELÇUK ŞEN

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ
PROGRAMI

İSTANBUL-2023

BEYAN

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

Ayşegül Özsoy

İTHAF

Annem ve babama

TEŞEKKÜR

Kendisiyle tanışma şansı bulduğum günden başlayarak doktora eğitimim süresince kazandırdığı farklı bakış açıları ve her zaman hissettiğim desteği için başta danışman hocam Prof. Dr. Ali Yağız Üresin olmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma; bilgi ve tecrübelerini paylaşarak her zaman yol gösteren ikinci tez danışman hocam Doç. Dr. Selçuk Şen'e; tez çalışması sürecindeki destekleri için Dr. Can Birkan ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2020-36363

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	31
KAYNAKLAR.....	35
FORMLAR.....	47

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. ESC Hipertansiyon Kılavuzu Kan Basıncı Sınıflaması.....	3
Tablo 2. Çalışma parametreleri arası korelasyonlar.....	20-21
Tablo 3. SMMT skoru bağımlı değişken olarak alınan çoklu regresyon analizi.....	22
Tablo 4. hsCRP bağımlı değişken olarak alınan çoklu regresyon analizi.....	23
Tablo 5. ARB kullanmayan ve kullanan hastaların karşılaştırması.....	24-25
Tablo 6. BB kullanmayan ve kullanan hastaların karşılaştırması.....	28-29



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. ARB kullanımına göre VKİ değerleri.....	26
Şekil 2. ARB kullanımına göre kolin seviyeleri.....	26
Şekil 3. ARB kullanımına göre sistolik kan basıncı değerleri.....	27
Şekil 4. ARB kullanımına göre SMMT skoru değerleri.....	27
Şekil 5. BB kullanımına göre SMMT skoru değerleri.....	29



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
- SMMT: Standardize Mini Mental Değerlendirme Skoru
- ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri
- BB: Beta bloker
- ESC: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
- ESH: European Society of Hypertension (Avrupa Hipertansiyon Derneği)
- PET: Pozitron emisyon tomografisi
- BCH: Beyaz cevher hiperintensitesi
- ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
- APOE: Apolipoprotein E
- CLU: Clusterin CLU
- RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin
- İL-1: İnterlökin-1
- İL-6: İnterlökin-6
- TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α
- WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler Erişkin Zeka Ölçeği)
- NYHA: New York Hart Association (New York Kalp Cemiyeti)
- PKG: Perkütan koroner girişim
- KABG: Koroner arter bypass greft
- DTNB: 2-Nitrobenzoik asit
- BSA: Bovin serum albümin
- SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
- VKİ: Vücut kitle indeksi
- SKB: Sistolik kan basıncı
- DKB: Diyastolik kan basıncı
- KKB: Kalsiyum kanal blokeri

ÖZET

Özsoy, A. Antihipertansif Tedavinin Plazma Kolin, Plazma Asetilkolinesteraz, Serum hsCRP ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2023.

GİRİŞ: Hipertansiyonun kognitif fonksiyonlarda gerilemeye neden olduğu, kan basıncını kontrol altında tutmanın bu gerilemeyi engelleyebileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere demansın farklı türlerinde, kolinerjik belirteç seviyelerinde değişiklikler tespit edilmiş, farklı antihipertansif tedavi seçeneklerinin nöroprotektif etkileri mevcut literatürde incelenmiştir. Bu çalışma antihipertansif tedavinin kolin, asetilkolinesteraz gibi kolinerjik belirteçler, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ve Standardize Mini Mental Değerlendirme Skoru (SMMT) üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, en az 3 aydır tedavi uygulanan 40 hipertansif hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların plazma kolin, plazma asetilkolinesteraz, serum hsCRP seviyeleri ve SMMT testi kullanılarak kognitif fonksiyonları değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması $55,98 \pm 7,33$; kullandıkları ortalama ilaç sayısı $1,88 \pm 0,72$ (minimum 1, maksimum 4) olarak belirlendi. Geriye dönük adimsal uygulanan çoklu regresyon analizinde anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı ($p=0,021$), beta bloker (BB) kullanımı ($p=0,039$), eğitim düzeyinin ($p=0,003$) SMMT skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği tespit edildi. ARB kullanan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi ($28,41 \pm 3,68 \text{ kg/m}^2$) ve kolin seviyeleri ($0,72 \pm 0,36 \text{ nmol/well}$) ARB kullanmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı daha düşük ($p=0,016$; $p=0,41$), SMMT skoru ($27,84 \pm 1,68$) istatistiksel anlamlı daha yüksek ($p<0,001$); BB kullanan hastalarda ortalama SMMT skoru ($25,68 \pm 1,80$) BB kullanmayan hastalara ($27,63 \pm 1,89$) kıyasla istatistiksel anlamlı daha düşük bulundu ($p=0,002$).

SONUÇ: Çalışmamıza dahil edilen hipertansif hastalarda ARB ve BB kullanan ve kullanmayanlar arasında karşılaştırma yapıldığında ARB'lerin kognitif fonksiyonlarda iyileşme, kardiyovasküler ve tüm nedenli ölüm riskini artıran kolin seviyesinde azalmaya; beta bloker kullanımının ise kognitif fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Hipertansiyon, kolin, asetilkolinesteraz, hsCRP, kognitif fonksiyonlar

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2020-36363

ABSTRACT

Özsoy A. Evaluation of antihypertensive treatment's effects on plasma cholin, plasma acetylcholinesterase, serum hsCRP and cognitive functions. İstanbul University, Institute of Health Science, İstanbul Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology. PhD Thesis. İstanbul. 2023

INTRODUCTION: Hypertension's declining effect on cognitive functions and blood pressure control's preventive effect have been shown in different studies. Changes in cholinergic markers' levels such as acetylcholine have been detected in different forms of dementia including Alzheimer's disease, antihypertensive treatment's neuroprotective effects have been also reported in current literature. This work aimed to evaluate antihypertensive treatment's effects on cholinergic markers such as cholin, acetylcholinesterase, high sensitive C-reactive protein (hsCRP) and Mini-Mental State Examination (MMSE).

MATERIALS AND METHOD: 40 hypertensive patients on treatment for at least 3 months and who admitted to İstanbul Faculty of Medicine Medical Pharmacology Department's polyclinic were enrolled. Plasma cholin, plasma acetylcholinesterase, serum hsCRP and cognitive functions were evaluated.

RESULTS: Mean age was $55,98 \pm 7,33$; mean used drug number $1,88 \pm 0,72$ (minimum 1, maximum 4). We detected statistically significant correlation between MMSE scores and angiotensin receptor blocker (ARB) use ($p=0,021$), beta blocker (BB) use ($p=0,039$), education level ($p=0,003$). Patients on treatment with an ARB had statistically significant lower mean BMI ($28,41 \pm 3,68 \text{ kg/m}^2$), lower choline levels ($0,72 \pm 0,36 \text{ nmol/well}$) and higher MMSE scores ($27,84 \pm 1,68$) compared to patients not on ARB ($p=0,016$; $p=0,41$; $p<0,001$). MMSE scores in patients on treatment with BB was statistically significant lower (mean MMSE= $25,68 \pm 1,80$) than patients not on BB ($p=0,002$).

CONCLUSION: ARB use was associated with improvements in cognitive functions ,decrease of cholin which increases cardiovascular and all-cause mortality. BB use was associated with deterioration of cognitive functions when compared with patients not on ARB or BB treatment.

Key Words Hypertension, choline, acetylcholinesterase, hsCRP, cognitive functions

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. TDK-2020-36363

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın en önemli ve değiştirilebilir olan risk faktörleri apolipoprotein B içeren lipoproteinler, yüksek kan basıncı, sigara ve diyabet olarak tanımlanmıştır. Yapılmış olan genetik epidemiyolojik ve randomize kontrollü çalışmalarda yüksek kan basıncının aterosklerotik ve non-aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın başlıca nedeni olduğu gösterilmiştir (1).

Yüksek kan basıncı ayrıca koroner arter hastalık, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, alt ekstremite arteriyal hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve atriyal fibrilasyon oluşumu için de risk faktörüdür (1). Buna karşılık olarak etkin kan basıncı kontrolünün morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri bilinmektedir (2). Hipertansif bireylerde sistemik enflamasyon belirteci olan yüksek duyarlıklı C-reaktif proteinin (hsCRP) yükselmesi ateroskleroz gelişimine yol açabilir. 22.676 kadın ve erkek hastayla yapılmış olan bir çalışmada medyanın üzerinde tespit edilen hsCRP seviyeleri prehipertansif kişilerde en az 2 kat, hipertansif kişilerde en az 3 kat artmış iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur (3).

Hipertansiyonun ayrıca insan beyni işlem kapasitesini yansıtan kognitif fonksiyonlarda gerilemeye neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş, kan basıncını düşürmenin ve hedef değerlerde tutmanın kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır (2). Bunun yanı sıra kognitif gerilemesi olan veya bu anlamda riskli kişilerde hangi ilaç gruplarının antihipertansif tedavide kullanılması gerektiğine dair yeterince kanıt bulunmamaktadır.

Otonom sinir sisteminin başlıca nörotransmitterlerinden olan asetilkolin kognitif gerileme ve demans etyopatogenezinde rol oynar. Demansın en yaygın formu olarak olguların yaklaşık %50-70'ini oluşturan Alzheimer hastalığı üzerine yapılmış birçok çalışma asetilkolin, kolin gibi kolinerjik belirteçlerin kognitif fonksiyon bozuklukları ile ilişkisini ortaya koymuştur (4, 5).

Hipertansiyon, asetilkolin, kognitif fonksiyonlar, enflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmanın aynı zamanda antihipertansif tedavinin kognitif fonksiyonlar üzerine olası olumlu etkilerini anlamak adına faydalı olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

A- Hipertansiyon

Hipertansiyonun epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve ilişkili olduğu riskleri anlamak adına önemli gelişmeler kaydedilmiş; kan basıncını düşürmenin morbidite ve mortalite azaltıcı etkisi klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Buna rağmen kan basıncı kontrol oranları tüm dünyada yetersizdir ve hipertansiyon global olarak majör önlenebilir kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenli ölüm nedeni olarak kalmaya devam etmektedir (2).

1990 ile 2019 yılları arasında nüfusun büyümesi ve yaşlanması ile 30-79 yaşları arası hipertansif erişkinlerin sayısı yaklaşık olarak ikiye katlanarak 650 milyondan 1.28 milyara ulaşmıştır. Global olarak hipertansiyon prevalansında artış olmazken hipertansiyon prevalansı yüksek gelirli ülkelerde azalmış, düşük ve orta gelirli ülkelerde artmıştır. 2019 yılı itibarıyla 30-79 yaşları arası hipertansif bireylerin 1 milyardan fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (6).

2015 yılında hipertansiyonun erişkinlerde genel prevalansı %30-45 (7), erkeklerde %24, kadınlarda %20 olarak belirlenmiştir (8). İlerleyen yaş ile hastalığın prevalansı artmakta, 60 yaş üzeri bireylerde prevalans %60'ın üzerine çıkmaktadır (8). 2025 yılına kadar nüfusun yaşlanmasıyla birlikte sedanter yaşama yönelim ve vücut ağırlığında artış sonucu hipertansiyon prevalansının %15-20 oranında artması ve 1.5 milyara ulaşması beklenmektedir (9).

Yüksek kan basıncı sadece 2015 yılında 10 milyondan fazla kişinin erken ölümüne neden olmuştur. Özellikle 50 yaş ve üzerindeki hastalarda olmak üzere sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri olması hastalığın mortalitesinin başlıca sorumlusudur ve yılda 4.9 milyon kişinin iskemik kalp hastalığı, 2 milyon kişinin hemorajik inme, 1.5 milyon kişinin ise iskemik inme nedeni ölümüne sebep olmuştur (10).

2018 yılında yayımlanmış olan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) / Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) Arteriyal Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu'nda hipertansiyon, ofis kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Bu

değerler ve üzerindeki hastalarda antihipertansif tedavinin faydalı olduğu çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışmada gösterilmiştir (2).

Ofis kan basıncı sınıflaması^a ve hipertansiyon evre tanımlamaları

	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	>110
İzole sistolik hipertansiyon ^b	≥140	ve	<90

a. Oturur pozisyonda klinikte yapılmış sistolik veya diyastolik en yüksek kan basıncına göre tanımlanmıştır.

b. İzole sistolik hipertansiyonda sistolik kan basıncı değerleri belirlenmiş olan aralıklarda 1, 2, 3 olarak evrelendirilir.

16 yaş altındaki herkes için aynı sınıflandırma geçerlidir.

Tablo 1. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Hipertansiyon Kılavuzu Kan Basıncı Sınıflaması

Bunun yanı sıra sistolik kan basıncında 10 mmHg veya diyastolik kan basıncında 5 mmHg azalma inme nedeni ölümde %40, iskemik kalp hastalığı veya diğer vasküler nedeni ölümlerde %30 azalma ile ilişkilidir. Sistolik kan basıncında sadece 2 mmHg değerinde bir azalma ise inme nedeni ölümde %10, iskemik kalp hastalığı veya diğer vasküler nedeni ölümlerde %7 oranında azalmaya neden olacaktır (11).

Yüksek kan basıncı ile kardiyovasküler olaylar arasında tanımlanmış olan bu ilişkinin yanı sıra kan basıncındaki artışın erişkinlerde bilişsel fonksiyonlarda gerileme ve demansa neden olduğuna yönelik kanıtlar da artmaktadır (12).

B- Hipertansiyon ve nörodejeneratif hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar yaşlı erişkinlerde yaygın morbidite ve bilişsel fonksiyon gerilemesi nedenidir (13). Bu hastalıkların ortaya çıkmasında kardiyovasküler hastalık risk faktörleri rol oynamaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri arasında ise en önemli ve modifiye edilebilir olanının hipertansiyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu kişilerde kan basıncını normal seviyelerde tutmak nörodejeneratif hastalıkları ve bilişsel gerilemeyi önlemek adına çok önemli bir strateji olarak sayılır (14).

Yapılan çalışmalar orta yaşta gelişen hipertansiyon ve ileri yaşta ortaya çıkan düşük kan basıncının nörodejeneratif hastalıklar arasında özellikle Alzheimer hastalığı gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermiştir (15, 16, 17, 18). Ayrıca hipertansiyon küçük damar hastalığı ve inme için bir risk faktörü olduğundan vasküler demans için de önemli bir risk faktörü olarak sayılır. Mevcut kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda orta yaşta gelişen hipertansiyonun vasküler demansla ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır (19).

Nörogörüntüleme sayesinde hipertansiyonu olan kişilerde yüksek sistolik kan basıncının beyin hacminde azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir (20, 21). İleri yaştaki popülasyonlarda ise düşük sistolik ve diyastolik kan basınçlarının beyin hacmi ve kortikal kalınlıkta azalmaya eden olması, kan basıncı ve beyin hacmi ilişkisinin yaşla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (22, 23).

Hipertansiyon ve Alzheimer hastalığı gelişimi ilişkisi Alzheimer hastalığı biyobelirteçleri kullanılarak da araştırılmış ve normotansiflere kıyasla hipertansif bireylerde beta amiloid plaklar, atrofi, nörofibriller yumaklarda artış görülmüştür (17, 24). PET (pozitron emisyon tomografisi) tekniği kullanılarak bilişsel fonksiyonları normal olan orta ve ileri yaşlı bireyler incelendiğinde hipertansiyon Alzheimer hastalığı spesifik beyin bölgelerinde kortikal fibriller beta amiloid depoları, düşük glukoz metabolizması ile ilişkili bulunmuştur (25, 26). Anormal plazma beta amiloid seviyesi

ve orta yaş hipertansiyonunun ileri yaşta Alzheimer hastalığı riski gelişimini artırdıkları da yine yapılan başka bir çalışmada gösterilmiştir (27).

Hipertansiyon vasküler demans ve küçük damar hastalığında beyaz cevher hiperintensitesi (BCH) hacmi, BCH progresyonu, laküner infarktlar, serebral mikrokranamalarla da ilişkilidir (28, 29, 30, 31, 32). Nörogörüntüleme anomalileri ortaya çıkmadan önceki dönemde bile genç ve yaşlı bireylerde hipertansiyonun beyaz cevher integritesinde azalma ile ilişkisi mevcuttur (33, 34). Bunun yanı sıra hipertansiyon tedavisinin BCH progresyonunu azalttığı birden çok çalışmada kanıtlanmıştır (21, 30, 35).

C- Hipertansiyon ve bilişsel fonksiyonlar

Hipertansiyonun kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri 19. yüzyılın sonlarında dokümente edilmeye başlanmış olsa da 1960'lı yıllara kadar bu konuyla ilgili sistematik araştırmalar yapılmamıştır (36). Takip eden yıllarsa ise hipertansiyon ve bilişsel fonksiyonların ilişkisi birçok araştırmanın konusu olmuştur. Farklı yaş gruplarında yapılan araştırmalar 40 ve 50'li yaşlarda ortaya çıkan ve tedavi edilmeyen hipertansiyonun 20-30 yıl sonrasında bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğunu; özellikle hipertansiyonun süresi ve kan basıncındaki dalgalanmaların bunda etkili olduğunu göstermiştir (37, 38, 39, 40, 41). Orta yaşta gelişen hipertansiyona düşük diyastolik kan basıncının eşlik etmesi ileri yaşlarda beyin hacminin küçülmesine ve bilişsel fonksiyonların kötüleşmesine neden olur (42).

Farklı yaş periyotları incelendiğinde 60-70'li yaşlar genel bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme ve kognitif gerileme ile ilişkilidir. 70'li yaşlardaki hastalar için hipertansiyon hafif kognitif bozukluk (mild cognitive impairment, MCI) risk faktörü olarak belirlenmiştir (43,44). 80'li, 90'lı veya 100'lü yaşlarındaki kişilerde ise böyle bir ilişki tespit edilmemiş veya yüksek kan basıncının bilişsel bozukluklara karşı koruyucu bir faktör olduğu görülmüştür (45, 46, 47, 48). Bu kişilerde düşük kan basıncı ve aşırı yüksek kan basıncı (sistolik kan basıncı >160 mmHg) bilişsel fonksiyonların bozulmasında belirleyicidir. Bu bulgular nedeniyle kan basıncı ve bilişsel fonksiyonlar ilişkisinin U veya J eğrisi şeklinde olduğu söylenebilir (47, 49).

Kişilerde orta yaş öncesi hipertansiyon gelişmesi durumunda ise çocuk, ergen ve genç erişkinlerde bilişsel bozukluklar ve akademik başarıda azalma gözlemlenmiştir (50, 51, 52). Yaştan bağımsız olarak hipertansiyonun frontal ve subkortikal beyin bölgeleri üzerine olan etkisi nedeniyle bilgi işlem mekanizmalarını bozduğu gösterilmiştir (53, 54).

İlerleyen yaşla birlikte ortostatik hipertansiyon gibi otonomik disfonksiyonla ilişkili olarak kan basıncında 24 saat boyunca meydana gelen dalgalanmalar bilişsel fonksiyonların kötüleşmesine neden olur. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü uygulanmış olan çalışmalar yüksek 24-saat kan basıncı ortalaması, yüksek 24-saat kan basıncı değişkenliği, nöktürnal kan basıncı yüksekliğinin her birini bilişsel fonksiyonlarda bozulma için risk faktörü olarak belirlemiştir (38, 55, 56, 57). Otonomik disfonksiyon nörodejeneratif hastalıkların erken evrelerinde ortaya çıkabileceği için otonomik disfonksiyon nedenli bilişsel bozukluklarının bu hastalıklar nedenli veya kan basıncındaki geçici değişiklikler nedenli olup olmadığı arasında ayırım yapmak kolay değildir.

Genetik çalışmalar kan basıncını anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) aktivitesi üzerinden regüle eden ADE geni polimorfizmasının bilişsel fonksiyon ve nörogörüntüleme anomalileri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (58,59). Buna ilişkin yapılan çalışmalarda ADE I/D polimorfizmasının yüksek aktivite varyantını kodlayan alel taşıyıcısı olan orta yaşlı erişkinlerde kognitif bozukluklar daha fazla ortaya çıkmıştır (60, 61, 62, 63).

Anjiyotensin II tip 1 reseptörünü kodlayan AGTR1 geninde polimorfizmaların yaşlı erişkinlerde düşük prefrontal ve hippokampal hacim ve kötü hafıza ile ilişkisi (64, 65); Apolipoprotein E (APOE) ve clusterin (CLU) isimli Alzheimer hastalığı risk genlerinin demansı olmayan bireylerde hipertansiyonun bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini değiştirme özellikleri de farklı çalışmalarda incelenmiştir (66). Bunların yanı sıra hipertansiyonun bilişsel fonksiyonlarda bozuklukla ilişkisinin sadece APOE geni E4 aleli olan bireylerde geçerli olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (67, 68).

Vasküler remodeling ve bilişsel fonksiyonlar

Sürekli kan basıncı yüksekliği serebral vasküler remodeling üzerinden bilişsel gerilemeye neden olur. Perifere ulaştırılan kan basıncını düşük tutmak ve uç organlardaki mikrosirkülasyonu hipertansiyondan korumak için damar media tabakası ve düz kas hücrelerinde hipertrofi meydana gelir (69, 70, 71). Bu durum damar lümeninin daralmasına, vasküler direncin artmasına, damar duvarının sertleşmesine neden olur (72). Hipertansiyon büyük intrakraniyal damarlar, subkortikal beyaz ve gri cevher bölgelerini besleyen arteriyollerde de ateroskleroza neden olur (73 ,74).

Hipertansif bireylerde beyin sürekli olarak yüksek kan basıncına maruz kaldığı için serebral otonöregülasyonda adaptasyon sonucu serebral perfüzyonu aynı seviyede tutmak için yüksek kan basıncı seviyelerine ihtiyaç duymaya başlar (75). Bunun sonucu olarak sistemik kan basıncı düştüğünde veya hipertansiflerde normal kan basıncı periyotları esnasında hipoperfüzyona daha duyarlı hale gelir (76). Serebral otonöregülasyon ve perfüzyondaki hipertansiyon nedenli değişiklikler orta yaş kronik hipertansiyonu ve ileri yaşlarda düşük kan basıncı görülen kişilerde beyin hacminde azalma ve bilişsel bozukluklara neden olur (42, 77, 78).

Hipertansiyon nedenli beynin maruz kaldığı oligemi sonucu endotel disfonksiyonu, asidoz, oksidatif stres; karşılanmamış metabolik enerji ihtiyacı sonucu ise nöronal fonksiyonlarda bozulma görülür (79, 80, 81). Kan akımındaki azalmalar sinaps plastisitesi, hafıza oluşumu için gerekli olan proteinlerin sentezinin down-regülasyonuna, nöronal tau fosforilasyonu, beta amiloid oligomerizasyonu, amiloid prekürsör proteinin (APP) up-regülasyonuna neden olarak Alzheimer hastalığı ve serebral amiloid anjiyopati gelişimini destekler (82, 83, 84, 85, 86).

Hipertansiyonun bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin yanı sıra antihipertansif ilaçların bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma da mevcuttur. PROGRESS, SYST-EUR, HOPE çalışmaları hipertansif tedavinin bilişsel gerileme ve demans üzerine koruyucu etkilerinin olduğunu göstermiştir (87, 88, 89). Bu çalışmaların yanı sıra böyle bir ilişkinin ispatlanamadığı yayınlar da literatürde mevcuttur (90). Randomize kontrollü çalışmalar dahil 30 farklı çalışmayı inceleyen bir meta-analiz anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) grubunda yer alan antihipertansif ajanların beta-bloker, diüretik, ADE inhibitörlerine kıyasla bilişsel gerilemeye karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir (91).

D- Hipertansiyon ve Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik komponentleri üzerinden kan basıncı regülasyonu, idrara çıkma, barsak hareketleri, termoregülasyonu düzenleyen kardiyak kaslar, düz kaslar, ekzokrin ve endokrin bezlerinin istem dışı kontrolünü sağlar. Sempatik sistemin pregangliyonik nöronları, parasempatik sistemin pregangliyonik ve postgangliyonik nöronları transmitter olarak asetilkolin; sempatik sistemin postganliyonik nöronları ise nörotransmitter olarak noradrenalin ve adrenalin kullanırlar (92).

Artmış sempatik aktivite ve düşük vagal kardiyak tonusun hipertansiyon oluşumu ve devamlılığına neden olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş olup; hipertansiyonun sempatik-parasempatik kardiyovasküler regülasyon bozukluğunun bir sonucu olduğu kardiyovasküler alanda yapılan araştırmalarda en fazla kabul gören ve araştırılan hipotez olmuştur (93).

Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışının kan basıncının yükselmesinin yanı sıra insülin direnci, koagülasyonda artış, arteriyal sertlik (arterial stiffness), vazokonstriksiyon gibi sonuçları da mevcuttur. Hipertansiyon oluşumunda parasempatik sinir sisteminin aktivitesindeki azalmaya yönelik çalışmalar ise ölçüm metotlarının kolay olmamasından dolayı daha az ilgi görmüş olsa da kalp atım hızı değişkenliği, kalp hızı toparlanma indeksi (heart rate recovery) ölçümleri ile hipertansiyonda vagal tonus azalması başarıyla gösterilebilmiştir (94).

Kan basıncındaki geçici değişikliklere yanıt olarak devreye giren baroreseptör refleks mekanizması ile kan basıncının regüle edilebildiği 1970'li yıllardan bugüne yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (95, 96, 97). Barosensitif sempatik eferentler kalbi, böbreği, adrenal kromafin hücrelerden noradrenalin salınımını kontrol eder ve arteriyollerde konstriksiyona neden olarak kısa dönem kan basıncı kontrolü sağlarlar (98).

Baroreseptör refleksin kısa dönem kan basıncı regülasyonunda rol almasına karşılık olarak Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) kan basıncındaki uzun dönem değişikliklerden sorumlu olduğu söylenebilir. RAAS'ın sodyum reabsorpsiyonu potasyum sekresyonu, su geri emilimi, vasküler tonus üzerinden kan

basıncı regüle edici etkilerinin yanı sıra proinflamatuvar ve profibrotik etkileri bulunmaktadır (99, 100).

E- Asetilkolin, Asetilkolinesteraz, Yüksek duyarlılık CRP (hsCRP), Minimental Değerlendirme

1. Asetilkolin

Tanımlanmış ilk nörotransmitter olan asetilkolin periferik ve santral sinir isteminde önemli görevlere sahiptir ve kolinerjik nöronların sitoplazmasında kolin asetiltransferaz enzimi tarafından kolin ve asetil ko-enzim A'dan sentezlenir. Tüm pre-ve postgangliyonik parasempatik nöronlar, pregangliyonik sempatik nöronlar nörotransmitter olarak asetilkolini kullanırlar. Beynin farklı birçok bölgesine dağılmış olan kolinerjik nöronları ile kolinerjik sistem dikkat, hafıza, öğrenme, stres yanıtı, uyku ve duyuusal enformasyon gibi fizyolojik süreçlerde rol oynar (101).

Bilişsel fonksiyonlardaki rolü nedeniyle Alzheimer hastalığı dahil demansın birçok çeşidinin oluşmasında kolinerjik sistemin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (101). 1999 yılında Perry ve arkadaşları "Alzheimer Hastalığının Kolinerjik Hipotezi" isimi çalışmalarında ön beyin bazal kolinerjik nörotransmisyonundaki disregülasyonu ve asetilkolin, kolin, kolin asetiltransferaz gibi kolinerjik belirteçlerin seviyelerindeki değişiklikleri Alzheimer hastalığındaki yaş ilişkili kognitif fonksiyon gerilemesi ile ilişkilendirmiştir. Bu hipotez günümüzde hala kabul görmektedir (4). Yapılan post-mortem çalışmalarda da düşük asetilkolin seviyelerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (102).

2. Asetilkolinesteraz

Presinaptik nöronun depolarizasyonu sonucu sinaptik aralığa salınan asetilkolin postsinaptik nöronlarda nikotinik veya muskanirik reseptörlere bağlanarak stimüle veya inhibe edici yanıtılarına neden olur. Sinaptik aralıktaki asetilkolin asetilkolintranferaz enzimi tarafından kolin ve asetata hidrolize edilir. Bu enzimin inhibitörü olan ajanlar Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadırlar (101, 102, 103).

3. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP)

C- reaktif protein (CRP) proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu sonrası üretilen bir akut faz proteini ve inflamasyon belirteçidir. İnterlökin-1 (İL-1), interlökin-6 (İL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte kardiyovasküler hastalıkta hepatositler, monositler gibi farklı hücreler tarafından aşırı miktarda üretilir. CRP aterosklerotik plağın oluşumu, instabilitesi ve pıhtı oluşumuna doğrudan katkıda bulunması nedeniyle kardiyovasküler hastalık risk faktörü sayılır (104).

2003 yılında Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) kardiyovasküler risk faktörü değerlendirilmesinde yüksek duyarlıklı CRP'nin (hsCRP) kullanılmasını önermişlerdir. İnflamasyon başlangıcından 4-6 saat sonra üreilmeye başlanması kardiyovasküler hastalığın hızlı tanısını güçleştirse de kardiyovasküler olaylarla ilişkisi birçok çalışmada tanımlanmış olmasından dolayı kardiyovasküler hastalık tanısında hsCRP belirteç olarak kullanılmaktadır (104). Yapılan çalışmalar hsCRP'nin özellikle hipertansif bireylerde ateroskleroz gelişimini ve inme riskini artırdığını göstermiştir (3).

4. Minimal Değerlendirme

Mini Mental Test ilk olarak Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yayınlanmıştır ve sonrasında yaygın olarak kullanıma geçmiştir. Klinik sendromlarda ayırıcı tanı bakımından sınırlı özgüllüğü olsa da, kognitif performansı ölçümleyen kantitatif diğer testlerle kıyaslandığında daha az soru içermesi ve uygulama süresinin kısalığı nedeniyle avantajlıdır (105). Global çapta standardize olmuş ve daha kapsamlı olan Wechsler Erişkin Zeka Ölçeği (WAIS) ve Modifiye Blessed Test tarama testleri ile de yüksek korelasyon göstermektedir (106, 107).

Uygulama süresi yaklaşık 10 dakika olan test, hasta veya uygulayıcı açısından rahatsız edici, utandırıcı bir durum teşkil etmemesi açısından da tercih edilmektedir. Toplam 30 puan üzerinden yapılan değerlendirmede “yönelim”, “kayıt hafızası”, “hatırlatma” ve “lisan” bölümleri bulunmaktadır. Her bir başlık altında hastanın cevaplanması gereken sorular veya uygulaması gereken görevler bulunmaktadır. Doğru yanıt ve uygulamalara karşılık verilecek olan puanlar önceden belirlenmiştir.

Uygulama sonunda 27 puan ve üzeri alan kişilerde bilişsel fonkiyonlar açısından “normal”, 20 – 26 puan arası alan kişiler “kognitif fonksiyonlarda hafif gerileme”, 10 – 19 puan arası alan kişiler “orta düzeyde gerileme”, 10 puan ve altı alan kişilere ise “ileri düzeyde gerileme (ciddi demans)” olarak değerlendirme yapılır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Polikliniğine gelen hipertansiyon hastaları dahil edilmiştir.

A- Dahil Olma Kriterleri

- Gönüllü tarafından imzalanmış olur formu
- En az 3 ay süreyle aynı antihipertansif ilaçla hipertansiyon tedavisi alıyor olmak
- Ayaktan tedavi edilen hasta olmak
- 40-70 yaş arası olmak
- Türkçe okuma-yazma bilmek (en az 5 yıllık eğitim)

B- Dahil Olmama Kriterleri

- Kontrolsüz diyabet ($HbA1c > \%7$)
- Serebrovasküler hastalık öyküsü
- İskemik atak öyküsü
- Ensefalopati
- Santral sinir sistemi hastalığı olan ve bu hastalık için tedavi alan kişiler
- Son 12 ay içinde ilaç/madde kötüye kullanım
- Anlamli karaciğer hastalığı (ALT/AST >2 kat artış)
- Anlamli böbrek hastalığı
- Cockcroft-Gault formülasyonuna göre $GFR < 60$ ml/dak
- Araştırmaya dahil edilme tarihinden itibaren 12 ay içinde belirtilen durumlardan birinin ortaya çıkması: Miyokard infarktüsü, NYHA (New York Heart Association; New York Kalp Cemiyeti) sınıf II-IV kronik kalp yetersizliği, perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi, pacemaker

veya semptomatik aritmi olmaksızın 2.-3. derece kalp bloğu, klinik olarak belirgin kalp kapak hastalığı, eşlik eden yaşamı tehdit eden veya semptomatik aritmi, eşlik eden stabil olmayan angina pectoris, atriyal fibrilasyon

C- Hipertansiyon Tanısı ve Ölçümü

Çalışmada hipertansiyon tanı ve tedavisine yönelik olarak 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) /Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) Arteriyal Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu esas alınmıştır. Bu kılavuza göre kan basıncı sınıflaması ve eşik değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda, gönüllüler 5 dakika dinlendikten sonra, klinik çalışmada kullanım için onaylanmış, valide ve kalibre edilmiş kan basıncı ölçüm cihazı ile (Omron 7051T, Kyoto, Japonya) yapılmıştır.

Ölçümden 30 dakika öncesine kadar hastaların kafein içeren içecekler içmemiş veya sigara kullanmamış olan bu hastalarda 5 dakikalık aralıklarla 3 ölçüm yapılarak kan basıncı seviyesi 3 ölçümün ortalaması olarak kaydedilmiştir. Eşik değer olarak sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha yüksek olması; veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması alınmıştır.

D- Biyokimyasal Parametreler

Çalışmada biyokimyasal parametre ölçümü için plazma ve serum örnekleri toplanarak fluometrik, kolorimetrik ve ELİSA yöntemi ile değerlendirildi.

Plazma kolin ve plazma asetilkolesteraz düzeyleri için kan örneği 4 ml’lik tüpe alındı. Alınan kan örneği +4°C’de 2000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında plazma her bir hasta için 2’şer örnek olmak üzere plastik tüplere alınarak -80°C’de saklandı.

Serum hsCRP ölçümü için kan örneği 5 ml’lik tüpe alındı. Alınan kan örneği 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası serum her bir hasta için 2’şer örnek olmak üzere plastik tüplere alınarak -80°C’de saklandı.

Tüm örnekler çift olarak çalışıldı.

1. Plazma kolin konsantrasyonu

- Çalışmaya başlamadan önce kitin içerikleri ve örnekler oda sıcaklığına getirildi.
- 100 mikro litre kolin buffer kullanılarak 50 nmol/μl kolin standart solüsyonu oluşturuldu.
- 100 mikro litre kolin buffer kullanılarak 50 nmol/μl kolin standart solüsyonu oluşturuldu.
- 100 mikro litre kolin buffer kullanılarak 50 nmol/μl kolin standart solüsyonu oluşturuldu.
- Kolin enzim karışımı ve asetilkolinesteraz kolin buffer ile çözüldü.
- Fluorometrik analiz için kolin assay buffer ile 2 kez dilüe edilerek 50 pmol/mikrolitre kolin standardı hazırlandı.
- 50 pmol/mikrolitre kolin standardı ile mikropate'te standart eğri oluşturuldu
- Total kolin ölçümü için her bir reaksiyon için kolin buffer, kolin prob, asetilkolinesteraz ve kolin enzim karışımı kullanılarak 50 mikrolitre reaksiyon karışımı hazırlandı.
- 50 μl standard kolin ve örnekler kuyucuklara eklendi.
- 50 mikroL reaksiyon karışımı standart kolin, örnekler ve arka kuyucuklara eklendi ve oda sıcaklığında, güneşten korunacak şekilde 30 dakika saklandı.
- Mikropate okuyucuda Ex/Em = 535/587 nm'de fluorometrik ölçüm yapıldı.
- Test örneklerindeki kolin seviyesi Kolin konsantrasyonu= $\text{Cho}/\text{Sv} \cdot \text{D}$ formülü kullanılarak hesaplandı (Cho= Kolin örneği kuyucuğundaki kolin miktarı, Sv= Reaksiyonda kullanılan kolin örneği hacmi (ml), D=Örnek dilüsyon faktörü).

2. Plazma asetilkolinesteraz konsantrasyonu

- Ölçüm öncesi tüm kit içerikleri oda sıcaklığına getirildi.
- 0.6 ml buffer 2-Nitrobenzoik asite (DTNB) eklenerek 20X DTNB ana çözelti (stock solüsyonu) oluşturuldu.
- Asetiltikolin tüpüne 0.6 ml distile su eklenerek 20X asetiltikolin ana çözelti oluşturuldu.
- 100 mikrolitre %0.1 BSA (bovin serum albumin) distile su asetilkolin standardına eklenerek 50 unit/ml asetilkolinesteraz ana çözeltisi oluşturuldu.
- 20X DTNB, 20X asetiltikolin ana çözeltileri ve buffer kullanılarak 5 ml'lik reaksiyon karışımı oluşturuldu.
- 20 mikrolitre asetilkolinesteraz ana çözeltisi 980 mikrolitre buffer'a eklenerek 1000 mU/ml asetilkolinesteraz standart çözeltisi oluşturuldu.
- 1000 mU/ml asetilkolinesteraz standart çözeltisi 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0 asetilkolinesteraz standart seri dilüsyonlarının oluşturulmasında kullanıldı.
- Seri dilüsyonlar ve asetilkolinesteraz içeren örnekler 96-kuyucuklu mikropate'e alındı.
- 50 mikrolitre asetiltikolin reaksiyon karışımı asetilkolinesteraz standart, asetilkolinesteraz örnek ve kontrol kuyucuklarına eklendi.
- Reaksiyon 30 dakika boyunca ışıktan korunarak saklandı, mikropate okuyucuda $OD=410 \pm 5nm$ 'de kolorimetrik ölçüm yapıldı.

3. Serum hsCRP konsantrasyonu

- Çalışmaya başlamadan önce kitin içerikleri ve örnekler oda sıcaklığına getirildi.
- Konsantre yıkama buffer'ının 30 ml'si 720 ml distile su ile dilüe edilerek 750 ml yıkama buffer oluşturuldu.
- Standart 1 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra Referans Standart ve Örnek Seyreltici eklenerek 100pg/ml'lik çözelti oluşturuldu ve seri dilüsyonlar oluşturuldu.
- Konsantre biyotin ile işaretli antikor 1 dakika süreyle santrifüjlendikten sonra 1X çalışma solüsyonuna dilüe edildi.
- HRP (Horseradish peroxidase) konjüгатı 1 dakika süreyle santrifüjlendikten sonra 1X çalışma solüsyonuna dilüe edildi.
- 100 mikrolitre standart, kontrol ve örnekler kuyucuklara pipetle aktarıldı, 90 dakika boyunca 37 derecede inkübe edildi.
- 100 mikrolitre biyotin işaretli antikor çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi, 1 saat süreyle 37 derecede inkübe edildi.
- 350 mikrolitre yıkama buffer tüm kuyucuklara eklendi, yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
- 100 mikrolitre HRP konjüгат solüsyonu kuyucuklara eklendi, plak yeni bir kapakla kapatıldı, 30 dakika süreyle 37 derecede inkübe edildi. Yıkama süreci 5 kez tekrar edildi.
- 90 mikrolitre subtrat reagensi tüm kuyucuklara eklendi, plak yeni bir kapakla kapatıldı. 15 dakika süreyle 37 derecede inkübe edildi.
- 50 mikrolitre stop solüsyonu kuyucuklara eklendi.
- Mikroplak okuyucu 450 nm absorbansta ölçüm yapıldı.

E- Minimental Değerlendirme

Çalışmada Gungen arkadaşları tarafından 2002 yılında Türkçe'ye uyarlanmış ve valide edilmiş olan Mini Mental Test kullanıldı.

30 tam puan üzerinden hesaplanan olan test aracılığıyla 27 puan ve üzeri normal, 20 – 26 puan kognitif fonksiyonlarda hafif gerileme, 10 – 19 puan orta düzeyde gerileme, 10 puan ve altı ileri düzeyde gerileme (ciddi demans) olarak değerlendirildi.

F- İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilmiş olan veriler SPSS 15.0 programına giriş yapılarak istatistiksel analiz yapıldı. Her bir değişkenin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Dağılımı normal olan değişkenler için bağımsız örneklem t-testi ve Pearson korelasyon analizi testleri uygulandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Spearman's rho korelasyon analizi testleri kullanıldı. Değerlendirmede p değeri için 0,05 anlamlılık sınırı kabul edildi. Parametrik test sonuçları ortalama \pm standart sapma, non-parametrik test sonuçları ise medyan (25.-75. persantil) olarak verildi. Çoklu değişkenlerin etkisinin değerlendirilmesi için tekli regresyon analizinde anlamlılık gösteren değişkenler çoklu regresyon analizine dahil edildi. Çoklu regresyon analizi için geriye doğru (backward) adımsal (stepwise) model kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların sosyodemografik özellikleri

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $55,98 \pm 7,33$ yıldır. Çalışmaya katılan hastaların %45'i (n=18) kadın, %55'i erkek (n=22) hastaydı. Ortalama eğitim düzeyi $9,95 \pm 3,89$ yıl, ortalama vücut kitle indeksi $30,40 \pm 4,95$ olarak bulunmuştur. Ortalama kullanılan ilaç sayısı $1,88 \pm 0,72$ (minimum 1, maksimum 4).

Çalışmaya alınmış olan hastalar arasında en az 1 beta bloker kullanan hasta sayısı toplam hasta sayısının %50'si (n=20), en az 1 ADE inhibitörü kullanan hasta sayısı toplam hasta sayısının %5'i (n=8), en az 1 ARB kullanan hasta sayısı toplam hasta sayısının %45'i (n=18), en az 1 kalsiyum kanal blokeri kullanan hasta sayısı toplam hasta sayısının %30'u (n=12), en az 1 diüretik kullanan hasta sayısı toplam hasta sayısının %25'i (n=10) olarak tespit edilmiştir.

4.2 Çalışma parametreleri arası korelasyonlar

Çalışmamızda minimal skor (SMMT skoru), yaş, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ), toplam ilaç sayısı, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), nabız, hsCRP, asetilkolinesteraz ve kolin parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Beklendiği üzere çalışmamızda eğitim düzeyi (yıl) ile SMMT skoru arasında pozitif yönde anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmıştır ($r=0,461$; $p=0,003$). SMMT skoru ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ters yönde anlamlı istatistiksel korelasyon ($r=-0,323$; $p=0,042$); SMMT skoru ile nabız arasında pozitif yönde anlamlı istatistiksel korelasyon ($r=0,319$; $p=0,045$) saptanmıştır. VKİ ile eğitim düzeyi arasında ters yönde ($r=-0,362$; $p=0,022$); VKİ ile hsCRP arasında ise pozitif yönde istatistiksel korelasyon ($r=0,488$; $p=0,001$) çalışmada elde edilen diğer anlamlı bulgulardır. Çalışmada ayrıca sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında da pozitif yönde anlamlı istatistiksel korelasyon ($r=0,759$; $p<0,001$) saptanmıştır.

Bunun dışında çalışma parametrelerinden hsCRP ve asetilkolinesteraz düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($r=0,308$; $p=0,06$). SMMT skorunun diğer çalışma parametreleri olan asetilkolinesteraz ($r=-0,77$; $p=0,646$),

kolin ($r=-0,146$; $p=0,380$), hsCRP ($r=-0,242$; $p=0,132$) ile arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Benzer şekilde kolin ile hsCRP ($r=-0,70$; $p= 0,676$), ve asetilkolinesteraz ($r=0,42$; $p= 0,801$) arasındaki korelasyon ve asetilkolinesteraz ile hsCRP ($r=0,42$; $p= 0,801$) arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

SMMT skor ile sistolik kan basıncı ($r=0,289$; $p= 0,70$) ve diyastolik ($r=0,262$; $p=0,102$) kan basıncı arasındaki korelasyonun yanı sıra SMMT skor ile toplam ilaç sayısı arasındaki korelasyon ($r=-0,158$; $p= 0,329$) da istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Çalışma parametreleri arasındaki tüm diğer korelasyonlar Tablo 2'de verilmiştir.

	Mini Mental	Yaş	Eğitim düzeyi (yıl)	VKI (kg/m ²)	Toplam ilaç sayısı	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Nabız (atım/dak)	hsCRP(mg/dl)	Asetilkolinesteraz (mU/mL)	Kolin (nmol/well)
Mini Mental	Korelasyon katsayısı	,062	,461**	-,323*	-,158	,289	,262	,319*	-,242	-,077	-,146
	Sig. (2-tailed)	,703	,003	,042	,329	,070	,102	,045	,132	,646	,380
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	38	38
Yaş	Korelasyon katsayısı	,062	,040	,083	,069	,162	-,055	-,119	,107	,041	,003
	P değeri	,703	,808	,610	,674	,319	,737	,464	,512	,808	,984
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	38	38
Eğitim düzeyi (yıl)	Korelasyon katsayısı	,461**	,040	-,362*	-,271	-,004	-,052	-,189	-,243	,087	-,151
	Sig. (2-tailed)	,003	,808	,022	,091	,982	,751	,242	,130	,603	,366
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	38	38
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	Korelasyon katsayısı	-,323*	,083	-,362*	-,028	-,266	-,109	-,009	,488**	,280	,038
	Sig. (2-tailed)	,042	,610	,022	,865	,097	,502	,957	,001	,089	,820
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	38	38
Toplam ilaç sayısı	Korelasyon katsayısı	-,158	,069	-,271	-,028	,133	,084	-,044	,224	-,026	-,052
	Sig. (2-tailed)	,329	,674	,091	,865	,414	,605	,786	,164	,878	,757
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	38	38
Sistolik kan basıncı (SKB)	Korelasyon katsayısı	,289	,162	-,004	-,266	,133	,759**	,240	-,235	,040	-,131

(mmHg)	Sig. (2-tailed)	,070	,319	,982	,097	,414		,000	,136	,144	,812	,432
	N	40	40	40	40	40		40	40	40	38	38
Diyastolik kan basıncı (DKB) (mmHg)	Korelasyon katsayısı	,262	-,055	-,052	-,109	,084	,759**		,196	-,158	,109	,038
	Sig. (2-tailed)	,102	,737	,751	,502	,605	,000		,225	,330	,513	,821
	N	40	40	40	40	40	40		40	40	38	38
Nabız (atım/dak)	Korelasyon katsayısı	,319*	-,119	-,189	-,009	-,044	,240	,196		,203	,109	,192
	Sig. (2-tailed)	,045	,464	,242	,957	,786	,136	,225		,210	,514	,248
	N	40	40	40	40	40	40	40		40	38	38
hsCRP(mg/dl)	Korelasyon katsayısı	-,242	,107	-,243	,488**	,224	-,235	-,158	,203		,308	-,070
	Sig. (2-tailed)	,132	,512	,130	,001	,164	,144	,330	,210		,060	,676
	N	40	40	40	40	40	40	40	40		38	38
Asetilkolinesteraz (mU/mL)	Korelasyon katsayısı	-,077	,041	,087	,280	-,026	,040	,109	,109	,308		,042
	Sig. (2-tailed)	,646	,808	,603	,089	,878	,812	,513	,514	,060		,801
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38		38
Kolin (nmol/well)	Korelasyon katsayısı	-,146	,003	-,151	,038	-,052	-,131	,038	,192	-,070	,042	
	Sig. (2-tailed)	,380	,984	,366	,820	,757	,432	,821	,248	,676	,801	
	N	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	

** . Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlı (2-tailed); * . Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı (2-tailed).

Tablo 2. Çalışma parametreleri arası korelasyonlar

4.3 Multiple regresyon analizi

SMMT skoru bağımlı değişken olarak kabul edilip tek (univariate) ve çok değişkenli (multiplevariate) regresyon analizi yürütüldü. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi (yıl), beta bloker (BB) kullanımı, ADE inhibitörü (ADEi) kullanımı, ARB kullanımı, kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı, diüretik kullanımı, nabız, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), hsCRP, vücut kitle indeksi (VKİ), toplam ilaç sayısı, kolin, asetilkolinesteraz sonuçlarının SMMT skor ile ilişkisi tekli regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Tekli regresyon analizinde anlamlılık gösteren eğitim düzeyi, beta bloker, ADEi, ARB, VKİ çoklu regresyon analizine dahil edildi. Çoklu regresyon analizi için geriye doğru adımsal (backwards stepwise) model kullanıldı. Bu yöntemin uygulanması sonucunda eğitim düzeyi, beta bloker kullanımı ve ARB kullanımı anlamlılığını korudu (Tablo 3).

Katsayılar^a

Model	Standardize olmayan katsayılar		Standardize katsatılar	t	p	B için %95 güven aralığı		
	B	Std. hata	Beta			Alt sınır	Üst sınır	
1	(Sabit)	25,809	2,242		11,511	,000	21,253	30,366
	Eğitim düzeyi (yıl)	,186	,070	,350	2,675	,011	,045	,328
	BB	-1,268	,589	-,309	-2,153	,039	-2,465	-,071
	ACEi	-,337	,722	-,069	-,467	,643	-1,804	1,130
	ARB	1,110	,719	,271	1,544	,132	-,351	2,570
	VKI (kg/m ²)	-,028	,056	-,067	-,496	,623	-,143	,087
2	(Sabit)	25,513	2,126		11,998	,000	21,196	29,830
	Eğitim düzeyi (yıl)	,192	,068	,361	2,836	,008	,055	,330
	BB	-1,188	,557	-,290	-2,132	,040	-2,319	-,057
	ARB	1,287	,603	,314	2,134	,040	,062	2,512
	VKI(kg/m ²)	-,027	,056	-,064	-,481	,634	-,140	,086
3	(Sabit)	24,560	,762		32,227	,000	23,014	26,106
	Eğitim düzeyi (yıl)	,202	,064	,378	3,136	,003	,071	,332
	BB	-1,179	,551	-,288	-2,141	,039	-2,297	-,062
	ARB	1,374	,569	,335	2,414	,021	,220	2,529

a. Bağımlı değişken: MiniMental skor

Tablo 3. SMMT skoru bağımlı değişken olarak alınan çoklu regresyon analizi

hsCRP bağımlı değişken olarak kabul edilip tekli (univariate) ve çoklu (multiplevariate) regresyon analizi yürütüldü. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi (yıl), beta bloker (BB) kullanımı, ADE inhibitörü (ADEi) kullanımı, ARB kullanımı, kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı, diüretik kullanımı, nabız, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), hsCRP, vücut kitle indeksi (VKİ), toplam ilaç sayısı, kolin, asetilkolinesteraz sonuçlarının hsCRP ile ilişkisi tekli regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Tekli regresyon analizinde anlamlılık gösteren SKB, DKB, VKİ çoklu regresyon analizine dahil edildi. Çoklu regresyon analizi için geriye doğru adımsal (backwards stepwise) model kullanıldı. Bu yöntemin uygulanması sonucunda DKB ve VKİ anlamlılığını korudu (Tablo 4).

Katsayılar ^a								
Model	Standardize olmayan katsayılar		Standardize katsayılar	t	p	B için %95,0 güven aralığı		
	B	Std. Hata	Beta			Alt sınır	Üst sınır	
1	(Sabit)	-,187	1,084		-,173	,864	-2,385	2,010
	Sistolik kan basıncı (mmHg)	,002	,008	,054	,278	,783	-,014	,019
	Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-,021	,012	-,351	-1,828	,076	-,045	,002
	VKI(kg/m ²)	,081	,020	,537	4,165	,000	,042	,121
2	(Sabit)	-,044	,941		-,047	,963	-1,951	1,863
	Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-,019	,008	-,311	-2,479	,018	-,034	-,003
	VKI (kg/m ²)	,080	,019	,531	4,233	,000	,042	,119

a. Bağımlı değişken: hsCRP (mg/dl)

Tablo 4. hsCRP bağımlı değişken olarak alınan çoklu regresyon analizi

Geriye dönük adımsal uygulanan çoklu regresyon analizi sonucu elde edilen son modele göre ARB kullanımı (p=0,021), beta bloker (p=0,039) kullanımı ve eğitim düzeyinin (p=0,003) SMMT skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği tespit

edildi. Yine geriye dönük adimsal uygulanmış olan çoklu regresyon analizi sonucuna göre diyastolik kan basıncı (DKB) ($p=0,018$) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ($p<0,001$) hsCRP ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi.

4.4 ARB kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması

ARB kullanan ve kullanmayan hastaların sosyodemografik özellikleri ve rutin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması Tablo 5'te verilmiştir.

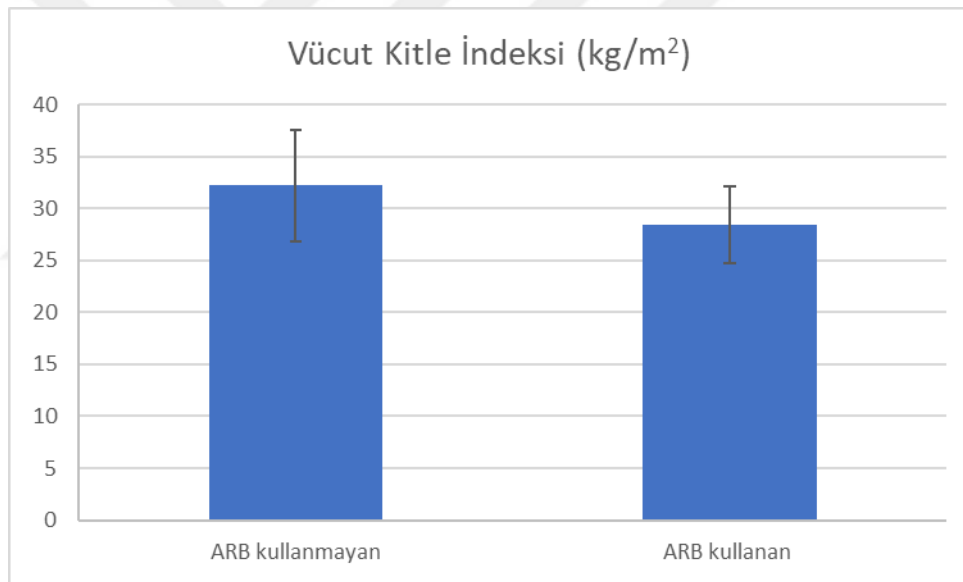
Parametre	ARB kullanmayan			ARB kullanan			P değeri
	n	Ortalama \pm SS	Medyan (25.-75. persentil)	n	Ortalama \pm SS	Median (25.-75. persentil)	
Yaş	21	56 \pm 6,83	55 (51-60)	19	55,95 \pm 8,04	57 (52-61)	0,982
Eğitim düzeyi (yıl)	21	9 \pm 4,29	11 (5-13)	19	11 \pm 3,18	11 (11-13)	0,205
VKİ (kg/m ²)	21	32,20 \pm 5,33	31,55 (28,70-34,45)	19	28,41 \pm 3,68	28,58 (26,67-30,86)	0,016*
Nabız (atım/dak)	21	75,76 \pm 9,54	74 (68-83,5)	19	79,95 \pm 9,35	80 (74-86)	0,170
SKB (mmHg)	21	132,81 \pm 18,35	132 (120-149)	19	145,84 \pm 14,42	146 (142-153)	0,018*
DKB (mmHg)	21	81,52 \pm 11,75	81 (74-91,5)	19	87,42 \pm 12,54	88 (79-98)	0,133
Glukoz (mg/dl)	16	103 \pm 21,77	96 (89,25-114)	16	109,75 \pm 29,02	99 (92,50-121,75)	0,491
HbA1c (%)	14	6,04 \pm 0,94	5,9 (5,48-6,4)	16	5,79 \pm 0,95	5,8 (5,23-6,55)	0,608
Total kolesterol (mg/dl)	16	215,11 \pm 39,55	207 (192,18-242,23)	16	215,17 \pm 34,88	218,50 (188,20-239,50)	0,997
LDL kolesterol (mg/dl)	16	137,69 \pm 32,89	129,50 (119,25-159,50)	16	139,69 \pm 31,54	145,50 (110-162,75)	0,862
HDL Kolesterol (mg/dl)	16	46,79 \pm 11,13	48,40 (35,13-55,53)	16	44,72 \pm 7,26	46,30 (38,13-50,08)	0,538

Trigliserit (mg/dl)	16	159,65 ± 85,98	144,45 (88,80-233,85)	16	165,87 ± 79,63	129,60 (106,33-126,08)	0,838
HGB (g/dl)	16	14,03 ± 1,45	13,90 (13,43-14,85)	16	13,87 ± 1,15	13,90 (13,42-14,78)	0,725
HCT (%)	16	42,18 ± 3,87	42,15 (40,48-45,18)	16	41,48 ± 3,27	41,75 (39,80-44,10)	0,588
BUN (mg/dl)	16	15,34 ± 3,95	14,90 (13,35-16,58)	15	15,16 ± 3,15	15,30 (13,60-16,70)	0,888
Kreatinin (mg/dl)	16	0,81 ± 0,14	0,77 (0,71-0,91)	16	0,77 ± 0,11	0,77 (0,70-0,86)	0,336
Na ⁺ (mmol/l)	16	141 ± 1,67	141 (140-142,75)	14	141,21 ± 2,26	141 (139,75-142,25)	0,768
Mg ²⁺ (mmol/l)	9	0,85 ± 0,09	0,85 (0,78-0,91)	9	0,89 ± 0,05	0,89 (0,87-0,93)	0,232
K ⁺ (mmol/l)	16	4,29 ± 0,24	4,25 (4,13-4,46)	14	4,42 ± 0,37	4,37 (4,12-4,69)	0,290
Cl ⁻ (mmol/l)	15	100,40 ± 1,92	101 (98-102)	14	100,71 ± 1,59	101 (99-102)	0,747
Ca ²⁺ (mg/dl) (mmol/l)	14	9,50 ± 0,40	9,49 (9,19-9,84)	15	9,43 ± 0,37	9,37 (9,15-9,71)	0,617
Kolin (nmol/well)	20	0,92 ± 0,38	0,87 (0,78-1,15)	18	0,72 ± 0,36	0,67 (0,46-0,85)	0,041*
Asetilkolinesteraz (mU/mL)	20	813,71 ± 483,75	776,71 (467,79-1034,03)	18	686,25 ± 368,36	648,15 (435,68-859,23)	0,393
hsCRP (mg/dl)	21	0,90 ± 0,84	0,67 (0,29-1,15)	19	0,70 ± 0,65	0,44 (0,20-1,09)	0,469
Mini Mental	21	25,48 ± 1,75	25 (24-26,5)		27,84 ± 1,68	28 (27-29)	<0,001**
ARB kullanmayan				ARB kullanan			
	Sayı (%)			Sayı (%)			P değeri
Cinsiyet (kadın/erkek)	10/11 (%48 kadın)			8/11 (%42 kadın)			0,726

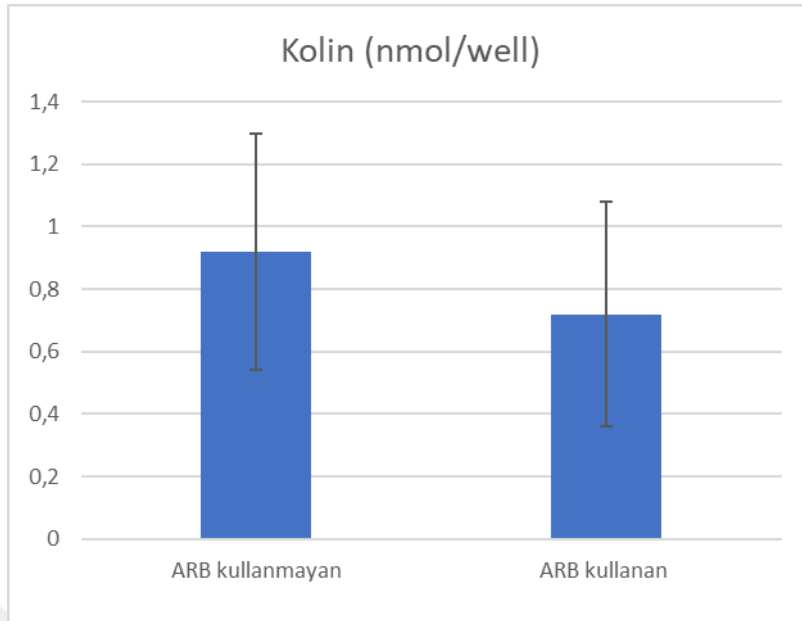
Tablo 5. ARB kullanmayan ve kullanan hastaların karşılaştırması

ARB kullanan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi ($28,41 \pm 3,68 \text{ kg/m}^2$) ve kolin seviyeleri ($0,72 \pm 0,36 \text{ nmol/well}$) ARB kullanmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı daha düşük ($p=0,016$; $p=0,41$); sistolik kan basıncı ($145,84 \pm 14,42 \text{ mmHg}$) ve SMMT skor ($27,84 \pm 1,68$) ise istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,018$; $p<0.001$).

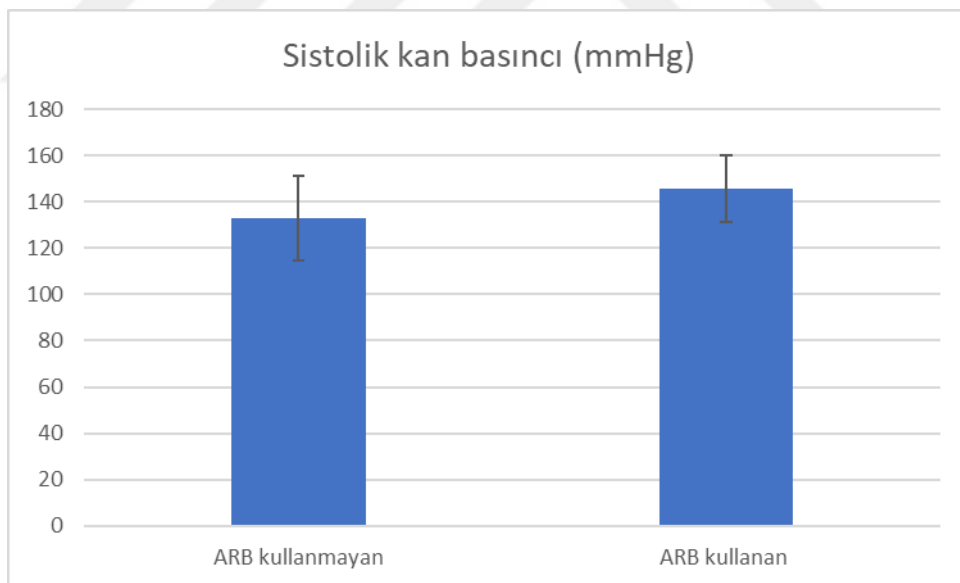
ARB kullanan ve ARB kullanmayan hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmış olan karşılaştırmalı VKİ, kolin seviyeleri, sistolik kan basıncı ve SMMT skoru değerlendirmeleri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir (Şekil 1, 2, 3, 4).



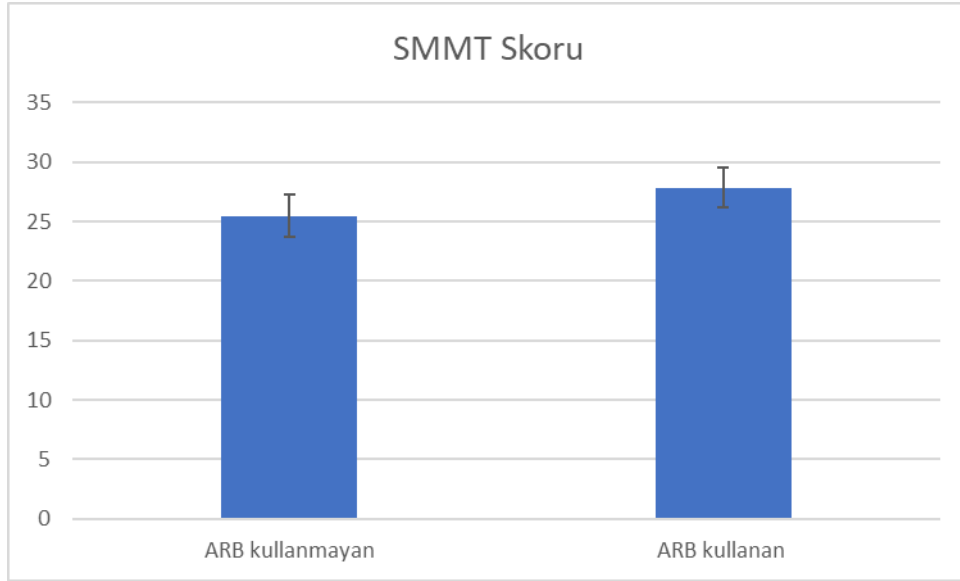
Şekil 1. ARB kullanımına göre vücut kitle indeksi (kg/m^2) değerleri ($p=0,016$)



Şekil 2. ARB kullanımına göre kolin (nmol/well) seviyeleri (p=0,041)



Şekil 3. ARB kullanımına göre sistolik kan basıncı (mmHg) değerleri (p=0,018)



Şekil 4. ARB kullanımına göre SMMT skoru değerleri ($p < 0,001$)

4.5 Beta bloker (BB) kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması

Beta bloker kullanan ve kullanmayan hastaların sosyodemografik özellikleri ve rutin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması Tablo 6'da verilmiştir.

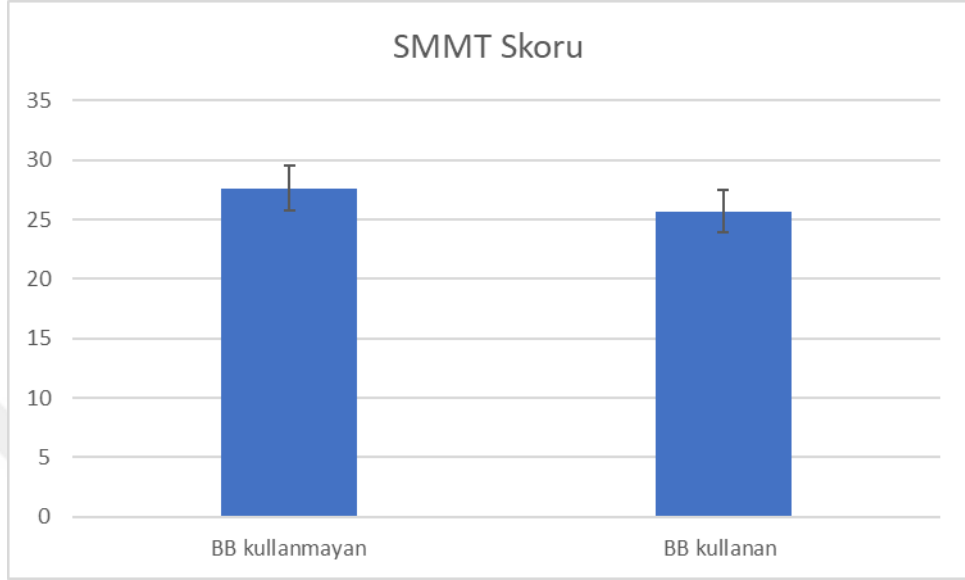
Parametre	Beta bloker kullanmayan			Beta bloker kullanan			P değeri
	n	Ortalama±SS	Median (25.-75. persentil)	n	Ortalama±SS	Median (25.-75. persentil)	
Yaş	19	55,53±8,34	57 (52-61)	21	56,38±6,48	55 (51,5-60)	0,718
Eğitim düzeyi (yıl)	19	10,21±3,69	11 (5-13)	21	9,71±4,14	11 (5-13)	0,915
VKİ (kg/m ²)	19	29,63±3,97	29,02 (27,18-32,32)	21	31,11±5,70	30,85 (27,52-32,71)	0,630
Nabız (atım/dak)	19	80,26±8,34	81 (74-87)	21	75,48±10,22	73 (68-82,50)	0,115
SKB (mmHg)	19	143,42±16,45	146 (125-153)	21	135±18,17	137(120-149,50)	0,134
DKB (mmHg)	19	87,74 ±13,07	85(77-98)	21	81,24±11,05	81(74-89)	0,097
Glukoz (mg/dl)	16	105,63±19,48	102(91,25-121,75)	16	107,13±30,99	96,50(89,25-113,75)	0,616
HbA1c (%)	16	5,81±0,99	5,8(5,3-6,68)	14	6,02±0,90	5,85(5,45-6,33)	0,854

Total kolesterol (mg/dl)	16	214,93±32,62	207 (190,68-239,50)	16	215,35±41,43	211,50(179,75-245,23)	0,975
LDL kolesterol (mg/dl)	16	142,75±27,09	141(120,25-162,75)	16	134,63±36,18	129(101,75-162)	0,478
HDL Kolesterol (mg/dl)	16	43,74±6,85	46,30(39,15-49,85)	16	47,76±11,10	50,50(36,08-57,65)	0,160
Trigliserit (mg/dl)	16	152,40±78,61	131,90(99,13-205,35)	16	173,12±85,71	139,60(92,53-253,50)	0,482
HGB (g/dl)	16	13,53±1,36	13,55(12,88-14,65)	16	14,35±1,11	14(13,65-15)	0,078
HCT (%)	16	40,82±3,85	40,90(38,80-44,15)	16	42,34±2,99	42,80(41,18-44,10)	0,108
BUN (mg/dl)	15	14,89±3,20	15,30(13,60-15,80)	16	15,94±3,88	14,90(13,35-17,55)	0,589
Kreatinin (mg/dl)	16	0,78±0,11	0,78(0,70-0,88)	16	0,80±0,14	0,76(0,71-0,88)	0,956
Na ⁺ (mmol/l)	14	140,64±1,50	140,50(139,75-142)	16	141,50±2,22	141(140-143)	0,233
Mg ²⁺ (mmol/l)	9	0,88±0,07	0,89(0,84-0,93)	9	0,87±0,084	0,88(0,82-0,91)	0,742
K ⁺ (mmol/l)	14	4,31±0,37	4,32(4,09-4,49)	16	4,39±0,26	4,35(4,17-4,65)	0,466
Cl ⁻ (mmol/l)	14	100,50±1,74	100,50(99-102)	15	100,60±1,80	101(99-102)	0,880
Ca ²⁺ (mg/dl) (mmol/l)	14	9,49±0,44	9,46(9,12-9,84)	15	9,44±0,33	9,41(9,2-9,54)	0,736
Kolin (nmol/well)	18	0,86±0,40	0,79(0,51-1,24)	20	0,79±0,37	0,84(0,57-1,01)	0,548
Asetilkolinesteraz (mU/mL)	18	748,34±442,14	594,22(449,40-993,23)	20	757,83±434,24	741,11(481,08-971,61)	0,654
hsCRP (mg/dl)	19	0,78±0,64	0,56(0,34-1,09)	21	0,83±0,85	0,67(0,25-1,07)	0,789
Mini Mental	19	27,63±1,89	28(26-29)	21	25,68±1,80	25 (24-27)	0,002*
Beta bloker kullanmayan				Beta bloker kullanan			
	Sayı (%)			Sayı (%)			P değeri
Cinsiyet (kadın/erkek)	9/10 (%48 kadın)			9/12 (% 43 kadın)			0,775

Tablo 6. BB kullanmayan ve kullanan hastaların karşılaştırması

Beta bloker kullanan hastalarda ortalama SMMT skor değerleri (25,68±1,80) beta bloker kullanmayan hastalara (27,63±1,89) kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,002).

BB kullanan ve BB kullanmayan hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmış olan karşılaştırmalı SMMT skoru değerlendirme Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5 . BB kullanımına göre SMMT skoru değerleri (p=0,002)

5. TARTIŞMA

Aterosklerotik ve non-aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden olduğu gösterilmiş olan hipertansiyon aynı zamanda önlenebilir majör kardiyovasküler ve tüm nedenli ölüm nedenidir (1, 2). Her ne kadar kan basıncının düşürmenin morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri yapılmış olan klinik çalışmalarla kanıtlanmış olsa da hipertansif bireylerde kan basıncı kontrolü global olarak yetersiz kalmaktadır. Kardiyovasküler olayların yanı sıra hipertansiyonun kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri de 1960'lı yıllardan bu yana birçok araştırmanın konusu olmuştur. PROGRESS, SYST-EUR, HOPE gibi farklı çalışmalar hipertansif tedavinin bilişsel fonksiyonlar ve demans üzerine koruyucu etkilerinin olduğunu gösterildiği çalışmalardır (87, 88, 89).

40 hipertansif hastanın katıldığı tez çalışmamızda antihipertansif tedavinin kolin, asetilkolinesteraz, hsCRP ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdık. Katılımcıların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmede SMMT skorlamasını kullandık. Çalışmada elde edilmiş olan SMMT skor değerleri ile diğer çalışma parametreleri arasındaki korelasyonu incelediğimizde kullandığımız yöntemin doğruluğunu da gösterir nitelikte beklenildiği gibi eğitim düzeyi ile SMMT skoru arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon saptadık ($r=0,461$; $p=0,003$). Bu değerlendirmenin ardından SMMT skorunu bağımlı değişken olarak kabul ederek tek (univariate) ve çok değişkenli (multiplevariate) regresyon analizler yürüttük. Geriye dönük adimsal uyguladığımız çoklu regresyon analizi sonucu modelde SMMT skor ile ARB kullanımının ($p=0,021$), beta bloker ($p=0,039$) kullanımının ve eğitim düzeyinin ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğunu tespit ettik. Benzer şekilde uyguladığımız geriye dönük adimsal çoklu regresyon analizinde çalışma parametrelerinden hsCRP bağımlı değişken olarak değerlendirildiğinde diyastolik kan basıncı ($p=0,018$) ve vücut kitle indeksi ($p<0,001$) ile istatistiksel anlamlı ilişkili tespit edildi.

Yaptığımız çoklu regresyon analizinde ARB kullanımı ve beta bloker kullanımı ile çalışma birincil değerlendirme parametresi olan SMMT skoru arasında anlamlı ilişki gösterilmiş olması nedeniyle çalışmaya katılan hastaları ARB kullananlar ve kullanmayanlar; beta bloker kullananlar ve kullanmayanlar olarak gruplara ayırarak

karşılaştırmalı şekilde değerlendirdik. Bu değerlendirme sonucu SMMT skorunun ARB kullanan hastalarda ($27,84 \pm 1,68$) ARB kullanmayanlara ($25,48 \pm 1,75$) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük ($p < 0,001$). Beta bloker kullanan hastalarda ($25,68 \pm 1,80$) ise kullanmayanlara ($27,63 \pm 1,89$) kıyasla istatistiksel anlamlı daha düşük SMMT skoru saptadık ($p = 0,002$). Çalışma parametreleri arasında saptadığımız ilişkiler ile uyumlu bulgular literatürdeki bazı çalışmalarda da rapor edilmiştir (108, 109).

Diğer bir çalışma parametresi olan kolin, ARB kullanan hastalarda ($0,72 \pm 0,36$ nmol/well) ARB kullanmayanlara kıyasla ($0,92 \pm 0,38$ nmol/well) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p = 0,041$). Diğer bir çalışma parametresi olan asetilkolinesteraz her ne kadar ARB kullanan kişilerde daha düşük seviyede bulduysa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,393$). Bu durumun başlıca nedeni örneklem büyüklüğünün yetersiz olması olabilir. Kolinin kardiyovasküler ve tüm nedenli ölüm üzerine ilişkisi farklı çalışmalarda incelenmiştir. 2016 yılında ABD’de toplam 100.000 kişi üzerinde 2 farklı kohortun incelendiği bir çalışmada artmış fosfatidilkolin düzeylerinin özellikle diyabetik hastalarda tüm nedenli ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). 2021 yılında ise Çin’de yapılmış olan bir çalışmada serum kolin konsantrasyonu ile tüm nedenli ölüm ilişkisi ilk kez incelenmiş ve artan kolin seviyeleri ile tüm nedenli ölüm riskinde de artış olduğu gösterilmiştir (111). Tez çalışmamızda saptadığımız ARB kullanan hastalardaki düşük kolin seviyeleri göz önünde bulundurulduğunda ARB’lerin literatürde gösterilmiş olan kardiyoprotektif etkilerine kolinerjik sistem üzerinden etkiler gibi farklı yolların da aracılık edebileceği düşünülebilir. Çalışma tasarımının (kesitsel çalışma) kısıtlılıkları nedeniyle ARB’ler ve diğer antihipertansif ilaçların kolinerjik yolak üzerinden etkilerini açıklamak için geniş popülasyonlarda tedavi öncesi ve sonrasının değerlendirildiği boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca, ARB kullanan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi ($28,41 \pm 3,68$ kg/m²) ARB kullanmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı daha düşük ($p = 0,016$); sistolik kan basıncı ($145,84 \pm 14,42$ mmHg) ise istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,018$; $p < 0,001$). Bu bulguların yanı sıra; ARB kullanan hastalarda hsCRP seviyeleri de ARB kullanmayanlara kıyasla daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnflamasyon ve obezite ilişkisini 10.000 kişinin üzerinde bir kohortta inceleyen çalışmada inflamasyon parametreleri olarak lökosit

sayısı, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP belirlenmiş; bu belirteçlerden CRP seviyesinin VKİ'si 30 ve 35 kg/m² üzerinde olan kadın ve erkeklerde anlamlı olarak ($p < 0.001$) arttığı gösterilmiştir (112). Söz konusu çalışmayla benzer şekilde tez çalışmamızda da ARB kullanmayan hastalar grubunda VKİ ve CRP seviyelerinin her ikisinin de ARB kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Diğer taraftan VKİ ve hsCRP düzeyleri arasında saptadığımız anlamlı doğrusal korelasyon ($r=0,488$; $p=0.001$); ayrıca hsCRP'yi bağımlı değişken olarak kabul edip uyguladığımız tekli ve çoklu regresyon analizi sonucunda hsCRP ile VKİ arasındaki ilişki obezitenin ateroskleroz ve inflamasyon açısından bağımsız risk faktörü olduğunu doğrular niteliktedir.

ARB kullanan ve kullanmayan hastalar olarak katılımcılar iki farklı grupta incelendiğinde ARB kullanan hastalarda inflamasyon parametresi olarak kullandığımız hsCRP seviyesindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemledik. Bu durumun örneklem büyüklüğünün yetersizliğinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Birincil olarak hsCRP gibi hassas inflamasyon belirteçlerini değerlendirebilmek için geniş hasta popülasyonları üzerinde çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ARB kullanan grupta bir diğer bulgu ise sistolik kan basıncının ARB kullanmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olmasıdır ($p=0,018$). Diyastolik kan basıncında ise iki grup arasında benzerlik söz konusudur ($p=0,133$). Buradan yola çıkarak bu hasta grubunda nabız basıncının daha yüksek olduğu sonucuna varılabilir. Katılımcılardan sadece ARB tedavisi uygulanan hastalar incelendiğinde ($n=3$) bu kişilerde nabız basıncındaki yüksekliğin nedeninin mevcut literatür ile uyumlu olacak şekilde, ileri yaş ve diyabet olabileceği düşünülmektedir. Nabız basıncının ilerleyen yaş, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbid durumlarda yükseldiği ve buna ek olarak diyabetik hipertansiflerde mortaliteyi artırdığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (113, 114). Çalışmamızda her ne kadar ARB kullanan ve kullanmayan grup sistolik kan basıncı açısından homojen dağılmasa da, ARB kullanan hastalardaki daha yüksek sistolik kan basıncı düzeylerine rağmen ARB'lerin bazı çalışma parametreleri üzerine olumlu etkisi gösterilebilmiştir.

Çalışmada beta bloker kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında beta bloker kullananlarda SMMT skorlarının istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmasının yanı sıra ($p=0,002$); kolin seviyeleri düşük, asetilkolinesteraz seviyeleri ise yüksek olarak tespit edilmiş ancak bu parametrelerdeki gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır (sırasıyla $p=0,548$; $p=0,654$).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri biyokimyasal değerlendirmede çift örnek (duplicate) çalışmaya bağlı olarak ELISA kit içeriğinin yetersiz kalması nedeni ile kolin seviyesine ek olarak asetilkolin seviyesinin ölçümlenememiş olmasıdır. Her ne kadar çalışmada direkt bir değerlendirme yapılamasa da ARB kullanan grupta kolin ve asetilkolinesteraz seviyesindeki düşüklüğün asetilkolin seviyesindeki olası bir artış üzerinden bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız bir pilot çalışma olarak önemli olduğunu düşündüğümüz bulgular ortaya koysa da, özellikle sensitif biyobelirteçlerin değerlendirilmesi açısından örneklem büyüklüğü önemli bir kısıtlılık olmuştur. Antihipertansif tedavinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin saptanması ve riski olan hastalarda antihipertansif ilaç seçimi açısından geniş popülasyonlar üzerine daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies: Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Baeck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, *European Heart Journal*. 2021; 42: 3227-3337.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH): Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnie M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39: 3021–3104.
3. Jimenez MC, Rexrode K, Glynn RJ, Ridker PM, Gaziano M, Sesso HD. Association between high-sensitivity C-reactive protein and total stroke by hypertensive status among men. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4: e002073 doi: 10.1161/JAHA.115.002073.
4. Bekdash R. The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease. Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 1273. <https://doi.org/10.3390/ijms22031273>
5. Yavlal F, Güngör HA. Demansta klinik bulgular. *Nükleer Tıp Seminerleri*. 2016; 3: 134-138 DOI:10.4274/nts.018
6. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
7. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310: 959–968.

8. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389: 37–55.
9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217–223.
10. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017; 317: 165–182.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903–1913.
12. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:2279–2289.
13. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018; 2; 10(4): a033118.
14. Turana Y, Shen R, Nathaniel M, Chia Y-C, Li Y, Kario K. Neurodegenerative diseases and blood pressure variability: A comprehensive review from HOPE Asia. *J Clin Hypertens*. 2022; 24:1204–1217.
15. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Haenninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Apolipoprotein e4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factor for later-life Alzheimer's disease. *Ann. Intern. Med*. 2002; 137:149-55.
16. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Affects Research Foundation Adult Health Study. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2003; 51: 410-4.

17. Petrovich H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neurotic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol. Aging.* 2000; 21: 57-62.
18. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology.* 2003; 61(12): 1667-72.
19. Knopman DS, Roberts R. Vascular risk factors: Imaging and neuropathologic correlates. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20(3): 699–709.
20. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *Journal of Hypertension.* 2008; 26: 1636–1641.
21. Firbank M, Wiseman R, Burton E, Saxby B, O'Brien J, Ford GA. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. *J Neurol.* 2007; 254: 713–721.
22. Foster-Dingley JC, Van der Grond J, Moonen JEF, Van den Berg-Huijsmans AA, De Ruijter W, Van Buchem MA, et al. Lower blood pressure is associated with smaller subcortical brain volumes in older persons. *American Journal of Hypertension.* 2015; 28(9): 1127-33.
23. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Garner J, et al. Predictors of brain morphology for the men of the NHLBI twin study. *Stroke.* 1999; 30: 529-536.
24. Ashby EL, et al. Effects of hypertension and anti-hypertensive treatment on amyloid- β ($A\beta$) plaque load and $A\beta$ -synthesizing and $A\beta$ -degrading enzymes in frontal cortex. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50(4):1191-203.
25. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MD Sr, Diaz-Arrastia R, Park DC. Risk factors for β -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurol.* 2013;70(5):600-6.
26. Langbaum JB, Chen K, Launer LJ, Fleisher AS, Lee W, Liu X, Protas HD, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. *Neurobiol Aging.* 2012; 33(4):827.e11-9.

27. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, DeMattos RB, Tracy RP, et al. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012; 59(4): 780-6.
28. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, Carmelli D. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998; 51(4): 986-93.
29. Gottesman RF, Coresh J, Catellier DJ, Sharrett AR, Rose KM, Coker LH, Shibata DK, et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2010; 41(1):3-8.
30. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013; 61(6): 1354-9.
31. Bezerra DC, Sharrett AR, Matsushita K, Gottesman RF, Shibata D, Mosley TH Jr, et al. Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology*. 2012; 78(2): 102-8.
32. Shams S, Martola J, Granberg T, Li X, Shams M, Fereshtehnejad SM, Cavallin L, et al. Cerebral microbleeds: different prevalence, topography, and risk factors depending on dementia diagnosis—the Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 ;36(4) :661-6.
33. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, Sidney S, Battapady H, Jacobs DR, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One*. 2015; 10(3) :e0122138.
34. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(12) :1039-47.
35. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser MG, Guillon P, et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005; 112(11):1644-50.

36. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension: epidemiology, pathobiology and treatment. *Circ. Res.* 2019; 124(7): 1025-1044.
37. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. *Age and Ageing.* 2000; 29(3): 243-8.
38. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension.* 1998; 31(3):780-6.
39. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1995; 274(23):1846-51.
40. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke.* 1998; 29(11): 2334-40.
41. Power MC, Tchetgen EJ, Sparrow D, Schwartz J, Weisskopf MG. Blood pressure and cognition: factors that may account for their inconsistent association. *Epidemiology.* 2013; 24(6): 886-93.
42. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, Aspelund T, Lopez OL, Jonnson PV, et al. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study Investigators. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology.* 2014 ; 82(24): 2187-95.
43. Cherbuin N, Reglade-Meslin C, Kumar R, Jacomb P, Eastaer S, Christensen H, et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 28(1): 47-55.
44. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007; 64(12): 1734-40.
45. Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol.* 1991; 134(11): 1303-15.
46. Pandav R, Dodge HH, DeKosky ST, Ganguli M. Blood pressure and cognitive impairment in India and the United States: a cross-national epidemiological study. *Arch Neurol.* 2003; 60(8): 1123-8.

47. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Glynn RJ, et al. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology*. 2002; 21(3):123-30.
48. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005; 45(3): 374-9.
49. Gorelick PB, Nyenhuis D; American Society of Hypertension Writing Group; Materson BJ, Calhoun DA, Elliott WJ, Phillips RA, et al. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. *J Am Soc Hypertens*. 2012; 6(5): 309-15.
50. Adams HR, Szilagyi PG, Gebhardt L, Lande MB. Learning and attention problems among children with pediatric primary hypertension. *Pediatrics*. 2010; 126(6): e1425-9.
51. Suhr JA, Hall J, Patterson SM, Niinistö RT. The relation of hydration status to cognitive performance in healthy older adults. *Int J Psychophysiol*. 2004; 53(2): 121-5.
52. Lande MB, Batsisky DL, Kupferman JC, Samuels J, Hooper SR, Falkner B, et al. Neurocognitive Function in Children with Primary Hypertension. *J Pediatr*. 2017; 180: 148-155.e1.
53. Ditto B, Séguin JR, Tremblay RE. Neuropsychological characteristics of adolescent boys differing in risk for high blood pressure. *Ann Behav Med*. 2006; 31(3): 231-7.
54. Lande MB, Kaczorowski JM, Auinger P, Schwartz GJ, Weitzman M. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *J Pediatr*. 2003; 143(6): 720-4.
55. Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res*. 2001 ; 24(1): 19-24.
56. Bellelli G, Frisoni GB, Lucchi E, Guerini F, Geroldi C, Magnifico F, Bianchetti A, Trabucchi M. Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. *Blood Press Monit*. 2004 ;9(2): 71-6.

57. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens.* 2007; 20(7): 720-7.
58. Saidi S, Zammiti W, Slamia LB, Ammou SB, Almawi WY, Mahjoub T. Interaction of angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E gene polymorphisms in ischemic stroke involving large-vessel disease. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009; 27: 68–74.
59. Hassan A, Lansbury A, Catto AJ, Guthrie A, Spencer J, Craven C, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype is associated with leukoaraiosis in lacunar syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 72:343–6.
60. Schuch JB, Constantin PC, da Silva VK, Korb C, Bamberg DP, da Rocha TJ, et al. ACE polymorphism and use of ACE inhibitors: effects on memory performance. *Age (Dordr).* 2014; 36: 9646
61. Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, López-Alomar A, Valveny N, López-Guillén A, et al. Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neurosci Lett.* 2000; 290: 177–80.
62. Richard F, Berr C, Amant C, Helbecque N, Amouyel P, Alperovitch A. Effect of the angiotensin I-converting enzyme I/D polymorphism on cognitive decline. The EVA Study Group. *Neurobiol Aging.* 2000; 21: 75–80.
63. Raz N, Dahle CL, Rodrigue KM, Kennedy KM, Land S. Effects of age, genes, and pulse pressure on executive functions in healthy adults. *Neurobiol. Aging.* 2011; 32: 1124–37.
64. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, Payne ME, Krishnan RR, MacFall JR, et al. AGTR1 gene variation: Association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Res. – Neuroimaging.* 2012; 202:104–9.
65. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, Macfall JR, Ashley-Koch A, Steffens DC, et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am. J. Psychiatry.* 2014; 171:1214–21.

66. McFall GP, Sapkota S, McDermott KL, Dixon RA. Risk-reducing Apolipoprotein E and Clusterin genotypes protect against the consequences of poor vascular health on executive function performance and change in nondemented older adults. *Neurobiol. Aging.* 2016; 42: 91–100.
67. de Frias CM, Warner SK, Willis SL. Hypertension moderates the effect of APOE on 21-year cognitive trajectories. *Psychol. Aging* 2014;29:431–9.
68. Andrews S, Das D, Anstey KJ, Eastel S. Interactive effect of APOE genotype and blood pressure on cognitive decline: The PATH through life study. *J. Alzheimer's Dis* 2015;44:1087–98.
69. Martinez-Lemus LA, Hill MA, Meininger GA. The plastic nature of the vascular wall: a continuum of remodeling events contributing to control of arteriolar diameter and structure. *Physiology.* 2009;24:45–57.
70. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension.* 1993;21:391–7.
71. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Muiesan P, et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension.* 1996;28:785–90.
72. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: A harbinger of stroke and dementia. *Hypertension.* 2013 p. 810–7.
73. Pedrinelli R, Penno G, Omo GD, Bandinelli S, Giorgi D, Bello V Di, et al. Microalbuminuria and Transcapillary Albumin Leakage in Essential Hypertension. *Hypertension.* 1999;34:491–6.
74. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet. Neurol* 2013;12:1106–14
75. Wong LJ, Kupferman JC, Prohovnik I, Kirkham FJ, Goodman S, Paterno K, et al. Hypertension impairs vascular reactivity in the pediatric brain. *Stroke.* 2011;42:1834–8.
76. Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension.* 1994;23:565–8.

77. Power MC, Schneider ALC, Wruck L, Griswold M, Coker LH, Alonso A, et al. Life-course blood pressure in relation to brain volumes. *Alzheimer's Dement* 2016 8;890–9.
78. Glodzik L, Rusinek H, Pirraglia E, McHugh P, Tsui W, Williams S, et al. Blood pressure decrease correlates with tau pathology and memory decline in hypertensive elderly. *Neurobiol. Aging* 2014;35:64–71.
79. Zlokovic BV Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat. Rev. Neurosci* 2011;12:723–38.
80. Heiss W-D. The Ischemic Penumbra: Correlates in Imaging and Implications for Treatment of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc. Dis* 2011;32:307–20.
81. Iadecola C Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci* 2004;5:347–60.
82. Koike MA, Green KN, Blurton-Jones M, Laferla FM. Oligemic hypoperfusion differentially affects tau and amyloid- β . *Am. J. Pathol* 2010;177:300–10.
83. Gentile MT, Poulet R, Pardo A Di, Cifelli G, Maffei A, Vecchione C, et al. Beta-Amyloid deposition in brain is enhanced in mouse models of arterial hypertension. *Neurobiol. Aging* 2009;30:222–8.
84. Wang X, Xing A, Xu C, Cai Q, Liu H, Li L. Cerebrovascular hypoperfusion induces spatial memory impairment, synaptic changes, and amyloid- β oligomerization in rats. *J. Alzheimer's Dis* 2010;21:813–22.
85. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva J V, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002;416:535–9.
86. Li L, Zhang X, Yang D, Luo G, Chen S, Le W. Hypoxia increases A β generation by altering beta - and gamma-cleavage of APP. *Neurobiol. Aging* 2009;30:1091–8.
87. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med* 2003;163:1069–75.

88. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–51.
89. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002;324:699.
90. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2009(4): CD004034.
91. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, Bachoud-Levi A-C, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens* 2013;31:1073–82.
92. LeBouef T, Yaker Z, Whited L. Physiology, Autonomic Nervous System. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
93. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014; 114: 1804-1814.
94. Edwards KM, Wilson KL, Sadja J, Ziegler MG, Mills PJ. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011; 203(3): 343–350.
95. Mancia G, Lundbrook J, Ferrai A, Gregorini L, Zanchetti A. Baroreceptor reflexes in human hypertension. *Circulation Research*. 1978; 43(2): 170-177.
96. Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res*. 1973;32(5):564-76.
97. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension*. 2010; 56(1):10-6.
98. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nature*. 2006; 7: 335-46.
99. Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res*. 2019; 186: 107680.

100. Laghlam D, Jozwiak M, Nguyen LS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Immunomodulation: A State-of-the-Art Review. *Cells*. 2021 13;10(7):1767.
101. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's Disease: Targeting the cholinergic system. *Current Neuropharmacology*. 2016; 14: 101-115.
102. Gil-Bea FJ, Garcia-Alloza M, Dominguez J, Marcos B, Ramirez MJ. Evaluation of cholinergic markers in Alzheimer's disease and in a model of cholinergic deficit. *Neuroscience Letters*. 2005; 375: 37–41.
103. Şen S, Hacıosmanoğlu E. Comparing the neuroprotective effects of telmisartan, perindopril, and nebivolol against lipopolysaccharide-induced injury in neuron-like cells. *Cureus*.2022;14(7): e27429.
104. Castro AR, Silva SO, Soares SC. The use of high sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease detection. *J Pharm Pharm Sci*. 2018; 21: 496 – 503.
105. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002; 13(4): 273-281.
106. Horton AM, Slone DG, Shapiro S. Neuropsychometric correlates of the Mini Mental State Examination: Preliminary data. *Percept Mot Skills*. 1987; 65:64-66.
107. Fillenbaum GC, Heyman A, Wilkonson WE, Haynes CS. Comparison of two screening tests in Alzheimer disease: The correlation and reliability of the Mini Mental State Examination and Modified Blessed test. *Arch Neurol*. 1987; 44: 924-927.
108. Şen S, Gürel N, Ufuktepe B, Özunal ZG, Büyüklü Ç, Üresin Y. Evaluating the relationship of blood pressure, plasma angiotensin peptides and aldosterone with cognitive functions in patients with hypertension. *EXCLI Journal*. 2017; 16: 245-255.
109. Hajjar I, Okafor M, Wan L, Yang Z, Nye JA, Bohsali A, Shaw LM. Safety and biomarker effects of candesartan in non-hypertensive adults with prodromal Alzheimer's disease. *Brain Communications*. 2022; 1-12.

110. Zheng Y, Li Y, Rimm EB, Hu FB, Albert CM, Rexrode KM, et al. Dietary phosphatidylcholine and risk of all-cause and cardiovascular-specific mortality among US women and men. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 173–180.
111. Song M, Xu, BP, Liang Q, Wei Y, Song Y, Chen P et al. Association of serum choline levels and all-cause mortality risk in adults with hypertension: a nested case–control study. *Nutrition & Metabolism.* 2021; 18:108.
112. Cohen E, Margalit I, Shochat T, Goldberg E, Krause I. Markers of Chronic Inflammation in Overweight and Obese Individuals and the Role of Gender: A Cross-Sectional Study of a Large Cohort. *Journal of Inflammation Research.* 2021; 14; 567–573.
113. Dart AM, Kingswell BA. Pulse Pressure—A Review of Mechanisms and Clinical Relevance. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001; 37,975–984.
114. Mannucci E, Lambertucci L, Monami M, Fedeli A, Chiasserini V, Marchionni V, et al. Pulse pressure and mortality in hypertensive type 2 diabetic patients. A cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 172–175.

FORMLAR

Olgu Rapor Formu**BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR**

Hastadan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alındı mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Hastadan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alım tarihi	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Yazılı bilgilendirilmiş olur formunun bir kopyası hastaya verildi mi?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Doğum Tarihi :	_ _ / _ _ / _ _ _ _	Yaş	_ _ _
Cinsiyet :	<input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın (lütfen doğurganlık potansiyeli açısından değerlendiriniz):		
Eğitim Düzeyi			
<input type="checkbox"/> Üniversite/Yüksek Okul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> İlkokul			

Yıl olarak;

TIBBİ ÖYKÜ / FİZİK MUAYENE



VİTAL BULGULAR

Boy	_ _ _ cm
Ağırlık	_ _ _ . _ kg
Bel çevresi	_ _ _ cm
Vücut Sıcaklığı	_ _ . _ C°
Nabız	_ _ _ atım / dakika
Kan Basıncı (3 ölçümün ortalaması)	_ _ _ / _ _ _ mmHg (Sistolik) (Diastolik)

Var ise son 1 ay içinde yaptırmış olduğu laboratuvar sonuçları

	Sonuç:
Glukoz	
HbA1C	
Total Kolesterol	
LDL kolesterol	
HDL Kolesterol	
Trigliserit	
VLDL	
HGB	
HCT	
BUN	
Kreatinin	
Elektrolitler	

LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

ÖRNEK ALIM TARİHİ	___/___/_____	ÖRNEĞİN ALINDIĞI SAAT	___/___
-------------------	---------------	--------------------------	-------------

TEST	SONUÇ	BİRİM
Kolin		
Asetilkolin		
Asetilkolinesteraz		
hsCRP		

MİNİ MENTAL TEST DEĞERLENDİRMESİ

TEST YAPIM TARİHİ	___/___/_____	TESTİN YAPILDIĞI SAAT	___/___
-------------------	---------------	--------------------------	-------------

MİNİ MENTAL TEST SONUCU :

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Antihipertansif tedavinin plazma kolin, asetilkolin, asetilkolinesteraz, hsCRP düzeyleri ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi” isimli çalışmaya davet edildiniz.

Bu çalışmada insan beyni işlem kapasitesini yansıtan işlevler olan kognitif fonksiyonlar ile hipertansiyon arasındaki ilişki incelenecektir. Bu nedenle antihipertansif ilaçların kanda bulunan bazı belirteçler (kolin, asetilkolin, asetilkolinesteraz) üzerine etkileri saptanacaktır. Çalışmada ayrıca antihipertansif tedavinin ateroskleroz (damar sertliği) üzerine etkileri kandaki ilgili belirteç (hsCRP) ölçümlenerek incelenecektir.

Bu belirteçleri (kolin, asetilkolin, asetilkolinesteraz, hsCRP) belirlemek için sizden bir kez olmak üzere yaklaşık 10-15 ml kan alınacak ve laboratuarda analiz edilecektir. Kan alınmasına bağlı riskler bayılma, ağrı ve/veya morarmayı içerebilir. Çok nadiren iğne deliği bölgesinde küçük kan pıhtısı ya da enfeksiyon olabilir. Çalışmada bu sayılanlar dışında ek bir risk tanımlanmamıştır.

Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla “mini mental test” adı verilen bir anket yapmanız istenecektir.

Çalışmaya katılmanız halinde toplam bir kez çalışma merkezinde bulunmanız gerekmektedir. Süre olarak yaklaşık 30 ile 60 dakika arasında bir zamanınızı alacaktır.

Çalışmaya toplam 80 kişinin katılması planlanmaktadır.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı) (bu bölüm hazırlanan gönüllü olur formunun sonuna eklenmelidir)

Sayın Dr Ayşegül Özsoy tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ayşegül Özsoy İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı adresinden ve 0533 368 2526 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

6. GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, tarih

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, tarih

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası, tarih

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, tarih

Ek 1: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz..... ()
 Hangi mevsimdeyiz ()
 Hangi aydayız ()
 Bu gün ayın kaçını ()
 Hangi gündeyiz ()

- Hangi ülkede yaşıyoruz ()
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
 Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

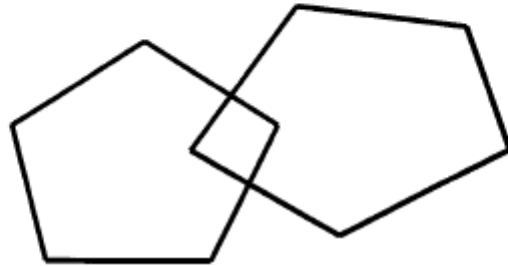
- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
 (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
 Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
 (Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
 b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar
 edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
 c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi
 yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere
 bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
 d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
 "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
 e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
 f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ANTİHİPERTANSİF TEDAVİNİN PLAZMA KOLİN, PLAZMA ASETİLKOLİNESTERAZ, SERUM HSCR P DÜZEYLERİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11 BENZERLİK ENDEKSİ	% 10 İNTERNET KAYNAKLARI	% 3 YAYINLAR	% 5 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	% 1
3	turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	% 1
4	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
6	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBİTAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
8	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1