

ŞEBNEM DÖNMEZ

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL.
ENST.**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İSTANBUL-
2023**

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANAN HASTALARDA
KİNURENİN YOLUNDA ORTAYA ÇIKAN KİNURENİN
VE KİNURENİK ASİT DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE
İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

ŞEBNEM DÖNMEZ

**DANIŞMAN
PROF.DR. ALİ YAĞIZ ÜRESİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK
FARMAKOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

İSTANBUL-2023

İTHAF

Tez çalışmamda bana destek olan tüm sevdiklerime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana desteğini hiç esirgemeyen, her türlü konuda yardımcı olan, mesleki bilgi ve becerilerimi arttırmamda aracı olan tez danışmanım Prof.Dr. Ali Yağız Üresin'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimi arttırmamda katkısı olan Prof. Dr. Ayşe Pınar YAMANTÜRK ÇELİK'e,

Tezimin deneysel kısmını gerçekleştirmemde tüm imkanlarıyla yardımcı olan Prof.Dr. İlhan YAYLIM, Öğr.Gör. Mehmet Tolgahan HAKAN'a,

Hem lisans hem de yüksek lisans dönemimde bana destek olan, akademik anlamda her alanda yol gösteren hocam Prof. Dr. Emine AKALIN'a

Eğitim hayatım ve tez sürecimde bana her daim destek olan Doç.Dr.Selçuk Şen ve İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve personellerine,

Tezimin deneysel ve istatistiksel kısımlarını yürütmemde destek sağlayan Dr. Eda KARAHAN, Dr. Can BİRKAN'a, Dr. Uğur DEMİR'e

Eğitim hayatım boyunca ve tez sürecimde bana her konuda tam destek sağlayan, her daim yanımda olan Deniz AÇIKGÜL'e,

Desteklerini ve katkılarını benden eksik etmeyen annem, babam ve anneanneme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 39545

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Hipertansiyon Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Sınıflandırma Ve Tanı Yöntemleri.....	4
Tablo 1: ESC/ESH Hipertansiyon Sınıflandırması [2].....	5
2.1.4. Tedavi Yöntemleri.....	5
2.1.4.1. Diüretikler.....	6
2.1.4.2. Sempatolitik Ajanlar.....	7
2.1.4.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	7
2.1.4.4. Renin – Anjiyotensin Sistemi Blokerleri.....	8
2.2. Ateroskleroz.....	8
2.2.1. Ateroskleroz ve İnflamasyon.....	9
2.2.1.1. Ateroskleroz Gelişim Sürecinde İnflamasyon Parametreleri.....	9
2.2.2. Ateroskleroz, Hipertansiyon ve İnflamasyon İlişkisi.....	10
2.2.2.1. Shear Stres.....	10
2.2.3. Hipertansiyon ve İnflamasyon.....	11
2.3. Triptofan ve Metabolitleri.....	11
2.3.1. İndolamin 2-3 Oksijenaz Yolunun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	13

2.3.1.1. Kinürenin Yolu ve Renin Anjiyotensin Sistemi Aktivasyonu	13
2.3.1.2. Kinürenin Yolu ve Endotel Disfonksiyon.....	14
2.4. İnterlökin 6.....	15
2.4.1. Ateroskleroz Sürecinde IL-6'nın Rolü.....	15
2.4.2. Hipertansiyon Sürecinde IL-6'nın Rolü.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	23
4.1. Grupların Demografik Özellikleri.....	23
4.2. Sistolik Kan Basıncı, Diyastolik Kan Basıncı ve Nabız Ölçümlerinin Karşılaştırılması	25
4.3. Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	25
4.4. Grupların Triptofan ve Metabolitlerinin Düzeylerinin ve İDO Aktivitesinin Karşılaştırılması	28
4.5. Grupların IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	29
4.6. Korelasyon Analizi	29
5. TARTIŞMA	32
KAYNAKLAR	37
FORMLAR	42
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	48

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: ESC/ESH Hipertansiyon Sınıflandırması

Tablo 2: Grupların Demografik Özellikleri

Tablo 3: Grupların Kan Basıncı Değerleri

Tablo 4: Hemogram Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tablo 6: Triptofan ve Metabolitlerinin Düzeylerinin ve İDO Aktivitesinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Grupların IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: Korelasyon Analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Triptofan Metabolizma Yolu

Şekil 2: Grupların Cinsiyet Dağılımı

Şekil 3: Antihipertansif Tedavide İlaç Gruplarının Dağılımı



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

RAS: Renin-Anjiyotensin Sistemi

AII: Anjiyotensin II

AT1: Anjiyotensin Reseptörü 1

AT2: Anjiyotensin Reseptörü 2

CRP: C-Reaktif Protein

IL: İnterlökin

İDO: İndolamin 2-3 Dioksijenaz

TDO: Triptofan 2-3 Dioksijenaz

KAT: Kinürenin aminotransferaz

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

ÖZET

DÖNMEZ Ş. (2023). Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalarda Kinürenin Yolunda Ortaya Çıkan Kinürenin Ve Kinürenik Asit Düzeylerinin Ölçülmesi Ve İnflamasyon Parametrelerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Abd. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Hipertansiyon dünyada milyonlarca insanı etkileyen ciddi bir sağlık problemidir. Son yıllarda, hipertansiyon tedavisinde başarıyı artırmak için hipertansiyonun inflamasyonla ilintisi üzerinden inflamatuvar süreçlerdeki rolleri nedeni ile triptofan ve metabolitlerinin biyobelirteç olarak kullanımları araştırılmaktadır. Bu çalışmada, triptofan, triptofan metabolitleri ve proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın hipertansiyonda biyobelirteç olarak kullanımlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya toplamda 62 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan katılımcılar antihipertansif ilaç kullanan hastalar ve sağlıklı gönüllüler olarak gruplandırılmıştır. Triptofan ve metabolitlerinin düzeyleri HPLC yöntemi ile, IL-6 düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür. Katılımcıların son 6 ayda yapılan rutin laboratuvar incelemeleri de çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Gruplar arasında triptofan ($p=0,102$), kinürenin ($p=0,151$), kinürenik asit ($p=0,468$) açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p<0,05$). Hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında IL-6 düzeyleri (sırasıyla $5,913\pm 2,42$, $7,143\pm 3,77$ pg/mL) bakımından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,05$). Çalışma parametrelerinin korelasyon analizinde kinürenin ve diyastolik kan basıncı (DKB) ($p=0,036$), triptofan ve sistolik kan basıncı (SKB) ($p=0,018$), triptofan ve DKB ($p=0,002$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Birlikte değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar, söz konusu inflamatuvar parametrelerin hipertansiyon ile ilintili olduklarını düşündürmektedir. Triptofan, triptofan metabolitleri ve IL-6 düzeylerinin hipertansiyon ve antihipertansif tedavinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını aydınlatılması için daha büyük örneklem ve daha kontrollü şartlarda araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, İnterlökin-6, Triptofan, Kinürenin, Biyobelirteç

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 39545

ABSTRACT

DÖNMEZ Ş. (2023). Measuring Kynurenine and Kynurenic Acid Levels Produced in Kynurenine Pathway and Evaluating Inflammation Parameters in Patients Taking Antihypertensive Drugs. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Pharmacology. Master of Thesis. İstanbul.

Hypertension is serious health problem affecting millions of people worldwide. In recent years, the use of tryptophan and its metabolites as biomarkers has been investigated due to their role in inflammatory processes through the association of hypertension with inflammation to increase the success in the treatment of hypertension. In this study, it was aimed to evaluate the use of tryptophan, tryptophan metabolites and IL-6, a proinflammatory cytokine, as a biomarker in hypertension. The study included total of 62 participants. Participants in the study were categorized into those using antihypertensive drugs and healthy volunteers. Tryptophan and its metabolites were measured using the HPLC method, while IL-6 levels were assessed using ELISA. Laboratory parameters from the last 6 months were evaluated for all participants. No significant differences were found between the groups in terms of tryptophan ($p=0.102$), kynurenine ($p=0.151$), and kynurenic acid ($p=0.468$) ($p<0.05$). However, a significant difference in IL-6 levels was observed between patients and healthy volunteers (5.913 ± 2.42 pg/mL, 7.143 ± 3.77 pg/mL, respectively) ($p=0.05$). Positive significant correlations were found in the correlation analysis of the study parameters, kynurenine and Diastolic Blood Pressure (DBP) ($p=0.036$), tryptophan and systolic blood pressure (SBP) ($p=0.018$), and tryptophan and DBP ($p=0.002$) ($p<0.05$). The results obtained when evaluated together suggest that these inflammatory parameters are related to hypertension. To determine the potential use of tryptophan, tryptophan metabolites, and IL-6 levels as biomarkers in hypertension and antihypertensive treatment evaluation, further research with larger sample size and more controlled conditions is necessary.

Key Words: Hypertension, Interleukin-6, Tryptophan, Kynurenine, Biomarker

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No.39545

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hipertansiyon, dünyada bir milyardan fazla insanı etkileyen ciddi bir sağlık problemidir[1]. Hipertansiyon; artan arter basıncı ile karakterize olan dislipidemi, diyabet, böbrek hastalıkları gibi hastalıklara zemin hazırlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Morbidite ve mortalite açısından ve yeni tedavi yöntemleri açısından araştırmalar devam etmektedir. Günümüzde hipertansiyon tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler ve diüretikler sıklıkla kullanılan farmakolojik tedavi seçenekleridir [2]. Kontrolsüz hipertansiyon ateroskleroz başta olmak üzere bir çok kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Hipertansiyonun ateroskleroz gelişimdeki rolü endotele hasar veren monosit ve T lenfositlerini bağlayan adezyon molekülleri artan hücresel geçirgenliği tetikleyen patolojik bir durumdur[3].

Ateroskleroz, vasküler endotelin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hiperlipidemi ve arterlerdeki hemodinamik değişimler ateroskleroz gelişimini etkileyen önemli değişkenlerdir. Arter duvarında köpük hücre oluşumuyla sonuçlanan lipidlerle aşırı yüklenmiş makrofajların birikmesi aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Aterogenezin farklı evrelerinde endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon belirleyici rol oynar[3]. Ateroskleroz miyokard enfarktüsü, inme gibi morbidite ve mortalite açısından önemli sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle ateroskleroz gelişiminin önlenmesi ve gelişikten sonra takibi oldukça önemlidir. Günümüzde ateroskleroza spesifik bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Oluşum dinamikleri göz önüne alınarak riski azaltmak ve gelişimi yavaşlatmak tedavi stratejisini oluşturur[4].

Hipertansiyonda ve aterosklerozda tanı konulurken ve tedavinin izleniminde klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Biyokimyasal olarak bazı parametreler değerlendirilmektedir fakat bu parametreler kesin tanı konulabilmesi için yeterli değildir. Ateroskleroz inflamasyon mekanizmalarının dengesizliğinden kaynaklanan inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle tanı ve tedavi için hedef stratejiler inflamasyonla ilişkilidir[5].

Ateroskleroz risk faktörleri ve inflamasyon ilişkisi değerlendirilirken; CRP, İnterlökinler (IL-1B, IL-2, IL-3, IL-4 vb.) ve inflamasyon parametreleri değerlendirilmektedir. Triptofan ve metabolitlerinin de inflamasyonla ilişkisi araştırmalar sonucunda bulunmuştur fakat etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. İNFLAMASYONUN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDAKİ ROLÜ araştırılmaya devam edilmektedir.

Triptofan ve metabolitleri inflamatuvar süreçlere aracılık eden endojen maddelerdir.

Triptofan, beslenme yoluyla alınan, protein sentezine katılan önemli bir aminoasittir. Triptofan metabolizması sonucu ortaya çıkan çeşitli metabolitler farklı patolojik durumlarla ilişkilendirilmektedir. Triptofanın ana metabolizma enzimlerinden olan indolamin 2-3 dioksijenaz (İDO) triptofanı kinürenine yıkar. Kinürenin yolunun immün düzenleyici rolü son zamanlarda sıklıkla araştırılmaktadır. Triptofan ve kinürenin yolu metabolitlerinin kardiyovasküler hastalıkların gelişim sürecinde nasıl bir rol aldığı araştırılmaya devam etmektedir [6].

Çalışmamızda antihipertansif ilaç kullanan hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde triptofan ve triptofan metabolit düzeylerinin inflamasyon parametreleriyle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon ülkemizde ve dünyada sıklıkla görülen bir sağlık problemidir. Görülme sıklığı, eşlik eden hastalıklar ve olası riskler açısından hipertansiyon önemli bir yere sahiptir[7]. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hipertansiyon müdahale edilmesi gereken ciddi bir sağlık sorunudur ve dünyada 1 milyardan fazla insan hipertansiyon hastasıdır. Nüfus ve artan risk faktörleri hipertansiyon görülme sıklığını oldukça arttıran faktörlerdir[1].

2.1.1. Hipertansiyon Tanımı

Hipertansiyon en geleneksel tanımıyla; arteriyel kan basıncının ofis veya ev ölçümlerinde sürekli sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg veya üzerinde seyretmesi ve devamlı olarak artış göstermesidir. Hipertansiyon tanımı yıllar içerisinde değişmiştir. Geleneksel tanım gelişen tanı yöntemleri ve hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasıyla birlikte genişletilmiştir[8, 9]. Günümüzde hipertansiyon teşhisi konulurken artan arteriyel basıncına ek olarak hastanın kardiyovasküler hastalık riski, böbrek fonksiyon değerleri ve diğer risk faktörleri değerlendirilmektedir[2]. Aynı zamanda mortalite ve morbidite açısından birçok hastalık için risk faktörü oluşturmaktadır. Dislipidemi, diyabet, böbrek hastalıkları gibi risk faktörü oluşturan diğer hastalıklarla birlikte organ hasarına ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır[10].

Hipertansiyon hastalarının büyük bir bölümü primer hipertansiyon (esansiyel hipertansiyon) hastasıdır. Primer hipertansiyon bilinen bir nedeni olmayan, herhangi bir hastalığa bağlı olarak gelişmeyen hipertansiyonu tanımlamak için kullanılan bir terimdir [11]. Günümüzde hipertansiyon denildiğinde genellikle primer hipertansiyon anlaşılmaktadır ve bu metnin ilerleyen kısımlarında da bu şekilde bahsedilecektir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon toplumda sıklıkla görülen bir hastalıktır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada küresel dağılımının 1.13 milyar, Avrupa da görülme sıklığının 150 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir[2]. 2005 yılında yapılan bir çalışmada önceki yıllarda yapılan çalışmalar derlenerek 2000 yılında dünyadaki yetişkin nüfusun % 26,4 'ünün hipertansiyon hastası olduğu sonucuna varılmıştır. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında dünya nüfusunda erkeklerin %26,6 'sı, kadınların %26,1'si hipertansiyon hastasıdır. Aynı çalışmada artış hızına bakılarak 2025 yılında bu oranın yaklaşık % 60 olacağı öngörülmüştür. 2025 yılında ise cinsiyete göre dağılımın erkeklerde %29,0, kadınlarda %29,5 olması beklenmektedir[7]. 2005 yılında yapılan tahminler son yapılan çalışmalara bakıldığında oldukça iyimser görünmektedir. 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği kılavuzuna göre 2015 yılında dünyadaki toplam hipertansiyon oranı %30-45 civarındadır[2].

2.1.3. Sınıflandırma Ve Tanı Yöntemleri

Hipertansiyon tanısı klinikte ve evde yapılan kan basıncı ölçüm sonuçlarına bakılarak konulur. Tek ölçüm tanı koymak için yeterli bir kanıt değeri oluşturmamaktadır, çeşitli nedenlerle kan basıncının yükselebileceği bilinmektedir. Tanı koyup tedavi planlaması yapabilmek için hastanın kan basıncının düzenli olarak takip edilmesi gerekir. Fakat kan basıncı 180/110 mmHg ve üzerinde ise bu süreyi beklemeye gerek olmadan tanı konulabilir [12].

Hipertansiyon hastalarının tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için hastalığın kan basıncına göre evlendirmesi kullanılır. Kan basıncı değerlerine göre tedavi planlaması değişmektedir. Reçete edilecek ilacın dozu ve tedavinin tek ilaç ile mi yoksa kombine tedavi mi olacağını belirleyen parametre hipertansiyonun hangi aşamada olduğudur. Ülkemizde kullanılan sınıflandırma 2018 ESC/ESH Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Hakkında Kılavuzu sınıflandırmasıdır(Tablo 1).

Tablo 1: ESC/ESH Hipertansiyon Sınıflandırması [2]

Kategori	Sistolik Basınç	Ve/Veya	Diastolik Basınç
Normal	120 – 129	Ve/veya	80 – 84
Normal Yüksek	130 – 139	Ve/veya	85 – 89
Evre 1 Hipertansiyon	140 – 159	Ve / veya	90 – 99
Evre 2 Hipertansiyon	160 -179	Ve / veya	100 – 109
Evre 3 Hipertansiyon	180 veya >180	Ve/veya	110 veya >110
İzole Sistolik Hipertansiyon	150 veya >150	Ve	<90

2.1.4. Tedavi Yöntemleri

Hipertansiyon tüm dünyada en sık karşılaşılan hastalıklardan birisidir ve milyonlarca insan bu tanıya sahiptir. Küresel pazarda oldukça büyük bir paya sahip olduğundan dolayı ilaç firmaları ve AR-GE merkezlerinin çokça ilgisini çekmiştir. Patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmış ve bu hedefler doğrultusunda ilaçlar geliştirilmiştir. Günümüzde hipertansiyon tedavisinde kullanılan pek çok ilaç grubu bulunmaktadır.

Hipertansiyon hastalarında kilo ve yaşam tarzı oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle klinikte hastanın durumu incelendiğinde hafif yükselmiş kan basıncı değerlerinde hastaya ilk öneri yaşam tarzı değişiklikleridir.

2018 yılı ESC/ESH hipertansiyon tedavisinde önerilen birincil tedavi seçenekleri; ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler ve diüretiklerdir[2]. Bu ilaç gruplarının ve kombinasyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda değişik tedavi seçenekleri değerlendirilmektedir.

2.1.4.1. Diüretikler

Diüretikler hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ilaç grubudur. Bu ilaç grubunun tedavideki ana hedefi hipertansiyonda bozulmuş olan su ve tuz dengesini sağlamaktır. Tek bir ilaç grubu gibi bahsedilmiş olsa da kendi içinde değişik etki mekanizmalarına sahip ajanları içeren oldukça geniş ve heterojen bir ilaç grubudur. Diüretikleri kendi içinde şu şekilde sınıflandırılır: karbonik anhidraz inhibitörleri, kıvrım diüretikleri, tiyazid grubu diüretikler, potasyum tutucu diüretikler [13, 14].

Kıvrım diüretikleri, Henle kulbunun çıkan kalın kolu üzerinde NaCl geri emilimi inhibe ederek etki gösterirler. Ajanlar Na-K-2Cl taşıyıcı proteinlere bağlanarak Na, K ve Cl'un geri emilimini bozarlar. K geri emilinin etkilenmesine bağlı olarak Ca ve Mg geri emilini de bozarlar. NaCl'ün büyük çoğunluğu buradan geri emildiğinde dolayı bu mekanizmanın inhibe edilmesi güçlü bir diüretik etki yaratır[15].

Tiyazid grubu diüretikler, Na ve Cl transportunu bloke ederek distal tübülerden NaCl geri emilimini inhibe ederler. Na'un toplama kanallarına verilen miktarının artmasına bağlı olarak Na ve K transporunu bozarlar, buna bağlı olarak bozulan iyon dengesinin sağlanabilmesi için Ca geri emilimini arttırlar. Tiyazid grubu diüretikler hipertansiyon tedavisinde diğer ilaç gruplarıyla kombine olarak en sık kullanılan diüretik grubudur[9, 14, 16].

Potasyum tutucu diüretikler; toplayıcı kanallarda aldosteronun etkisini antagonize ederek iki mekanizma üzerinden etki gösterirler. Bu nedenle de kendi içerisinde iki gruba ayrılırlar. Triamteren ve Amilorid; kortikal toplayıcı kanallarda membrandan Na geri emilimini inhibe ederler. Spiranolakton ve Emplerenon; aldosteron reseptör antagonisti olarak etki gösterirler. Mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak aldosteronun reseptöre bağlanmasını engellerler. Bu ilaç grubunun kullanımında en dikkat edilmesi gereken istenmeyen etki hiperkalemidir [14, 15].

2.1.4.2. Sempatolitik Ajanlar

Hipertansiyon patogeneğinde sempatik sinir sistemi önemli bir yere sahiptir. Sempatik sinir sistemindeki herhangi bir fonksiyon bozukluğu kan basıncında yükselmeye, bunun yanında ateroskleroz, aritmi, kardiyak hipertrofi gibi istenmeyen durumlara neden olabilir. Tüm bu etkiler göz önüne alındığında sempatik sistem blokerleri hipertansiyon tedavisinde en etkili ilaç gruplarından birisidir. Sempatolitik ajanlar kendi aralarında alt gruplara ayrılmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde en sık kullanılan grup adreno reseptör antagonistleridir[17]. Adreno reseptör antagonistleri alfa adreno reseptör antagonistleri ve beta reseptör antagonistleri olarak iki alt grupta incelenmektedir.

Alfa blokerler, hipertansiyon tedavisinde damar düz kasları üzerinde bulunan alfa reseptörlerinin antagonize edilmesiyle etki gösterirler. Alfa reseptörlerinin bloke edilmesi periferik damar direncinde azalma ve kan basıncında düşme sağlar [9, 14].

Beta blokerler, β_1 ve/veya β_2 reseptörlerine katekolaminlerin bağlanmasını engelleyerek çeşitli etkilere aracılık ederler. Beta reseptörlerinin bloke edilmesi miyokarda ve kalp hızında azalma ile birlikte çeşitli mekanizmalar aracılığıyla dolaşımın düzenlenmesine ve kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlarlar. Buna ek olarak özellikle β_1 reseptörlerinin antagonize edilmesi renin aktivitesi ve RAS aktivitesinde azalma da sağlar. Buna ek olarak bazı ajanların NO salınımı, alfa 1 blokajı gibi ek etkileri de bulunabilir [9, 14, 18].

2.1.4.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, vasküler düz kasın kasılması için gerekli kalsiyumun (Ca) hücre içine girişini sağlayan voltaj duyarlı L-tipi Ca kanallarını bloke ederek hücre içine Ca girişi azaltırlar. Antihipertansif etkisi arteriyel düz kasın gevşemesi ve periferik vasküler direncin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Kalsiyum kanal blokerleri kendi içerisinde iki gruba ayrılırlar; dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri. Dihidropiridin Ca kanal blokerleri L-tipi kanallar dışında diğer bazı kanalları da bloke ettiklerinden dolayı spesifik olarak kabul

edilmezler. Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerine örnek olarak; Amlodipin, Nifedipin, Lercanidipin verilebilir. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin iki üyesi vardır; Verapamil ve Diltiazem [9, 19, 20].

2.1.4.4. Renin – Anjiyotensin Sistemi Blokerleri

RAS vücudun en önemli sodyum dengesi, vücut sıvıları ve kan basıncı düzenleyici sistemlerinden birisidir. Anjiyotensin II (AII) kardiyovasküler açıdan önemli bir moleküldür. AII'nin AT1 reseptörlerini uyarması sonucunda vazokonstriksiyon, su ve tuz tutulumu gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkar. Bu nedenle RAS hipertansiyon tedavisinde ana hedef kaynaklarından biridir. RAS sisteminin farklı noktalarına müdahale ederek antihipertansif ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaç gruplarından en önemlileri ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)dir [21].

ACE inhibitörleri, Anjiyotensin I'in AII'ye dönüşümünü sağlayan enzimi inhibe ederek etki gösterirler. Bu sayede kan basıncını düşürür, natriüresi arttırmaya yardımcı olurlar. Fakat ACE birçok substratı olan bir enzimdir[22, 23].

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri, AT1 reseptörlerine bağlanarak AII'nin bağlanmasını engellerler. Bu sayede AT1 reseptörlerinin neden olduğu vazokonstriksiyon, aldosteron salınımı, su ve tuz tutulumu, vazopressin salınımı gibi etkiler ortadan kalkar. Ayrıca AII, AT2 reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon ve natriüresi uyarır ve kan basıncının düşmesine katkı sağlar [21, 23, 24].

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz vasküler endotelin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kardiyovasküler nedenlerden ölümün en sık nedenlerinden birisidir. Arterler içerisinde oluşan ateroskleroz plakları damar çeperinde lipid ve bağışıklık hücrelerinin birikimiyle

oluşur ve vasküler stenoz, aterosklerotik plak rüptürü, inme gibi ölümle sonuçlanabilen kardiyovasküler olaylara neden olur. [25] Ateroskleroza bağlı klinik tablonun ortaya çıkışı hastanın durumuna bağlı olarak uzun yıllar sürebilen bir süreçtir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet gibi kronik hastalıklar, sigara gibi dış etmenler bu sürecin hızlanmasına veya kötüleşerek ilerlemesine neden olabilmektedir.[26]

2.2.1. Ateroskleroz ve İnflamasyon

İnflamasyon ateroskleroz başlangıcında ve gelişiminde en önemli fizyopatolojik unsurlarından birisidir. Çünkü bu sürecin tüm aşamalarında inflamasyonun rolü vardır[27]. Aterosklerozun erken aşamalarında lipid metabolizma bozuklukları, endotel hasarı gibi etkilere bağlı olarak endotel hücrelerde inflamatuvar değişimler meydana gelir. Endotel hücrelerin uyarılmasıyla birlikte inflamatuvar faktörler arter duvarından sızan lenfosit ve monositleri çekerek inflamatuvar süreci başlatır. Makrofaflar, lenfositler, dentritik hücreler, vasküler düz kas hücreleri, interlökinler, adhezyon molekülleri, tümör nekroz faktörü gibi hücreler ve sitokinler bu sürece katılır[28]. Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) okside LDL(oxLDL)'ye dönüşerek hücre duvarında birikmeye başlar ve daha sonrasında monositler okside LDL'yi kullanarak köpük hücrelere dönüşen makrofajlar oluşturur[29].

Aterosklerozun ilerleyen evrelerinde, makrofajlar ve inflamatuvar faktörler damar duvarından sızarak ateroskleroz plağının dış matriksini bozan enzimler salgılatarak kollajen liflerin bozulmasına ve plağın yırtılmasına neden olur. Bu olay plak rüptürü, kanama ve tromboz oluşumuna aracılık eder[30].

2.2.1.1. Ateroskleroz Gelişim Sürecinde İnflamasyon Parametreleri

Aterojenik süreç hipertansiyon gibi bir tetikleyici etkisiyle akışın bozulması ve endotel disfonksiyon bölgelerinde plazma proteinlerinin birikmesiyle başlar. Endotel, LDL ve oxLDL'nin makrofajlara alınmasını sağlayan reaktif oksijen radikalleri tarafından değişikliğe uğrar. Oksitlenmiş fosfolipitler Toll benzeri reseptörlere bağlanarak inflamasyon sürecinin başlamasına ve proinflamatuvar sinyallemeye neden olur. Kolesterol yüklü makrofajlardan olan köpük hücreleri proinflamatuvar sitokin

sekresyonu, makrofaj proliferasyonu ve miyeloid hücre toplanmasını uyararak inflamasyon sürecini hızlandırır. IL-1B,IL-2,IL-3, IL-4, IL-10, C- Reaktif Protein (CRP), T ve B hücreleri, IFN-y, TNF gibi sitokin ve mediyatörler ateroskleroz sürecinde aktif rol oynar[31].

CRP inflamasyon sürecinde en sık kullanılan biyobelirteçlerden birisidir. Karaciğer hücrelerinin IL-6, IL-1 β ve TNF- α tarafından uyarılmasıyla üretilen bir moleküldür. Herhangi bir doku hasarı olduğunda bu hasarlı bölgeden salınan uyarıcı faktörler karaciğerde CRP sentezini artırır ve kandaki miktarı artar. Artan CRP vasküler endotel hücrelerde hasar meydana getirir ve endotel hücrelerin rejenerasyon yeteneğini kısıtlayabilir. Sağlıklı vasküler damar dokusunda CRP bulunmaz fakat ateroskleroz sürecinde erken evrelerden itibaren damar duvarında CRP birikimi görülür. CRP'nin LDL molekülerine bağlanarak aterosklerotik plaklarda bulunduğu düşünülmektedir [30, 32].

Yapılan çalışmalar triptofan ve metabolitlerinin bağışıklık sistemi fonksiyonlarını ve inflamasyonu düzenlemeye yardımcı olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler inflamasyon sürecinde fizyolojik ya da patofizyolojik bir rolü olduğu düşünülmektedir[33]. Triptofan metabolizmasının kardiyovasküler hastalıklar açısından yeni bir hedef mekanizma olarak kullanılıp kullanılamayacağı detaylı çalışmalarla açıklanacaktır.

2.2.2. Ateroskleroz, Hipertansiyon ve İnflamasyon İlişkisi

2.2.2.1. Shear Stres

Vasküler endotel çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara bağlı olarak homeostazın sağlanmasında önemli işlevlere aracılık etmektedir. Aynı zamanda NO, AII, endotelin gibi endojen maddeleri modüle ederek vasküler tonusun ve kan basıncının regülasyonunda görev alır. Genel olarak vasküler endotel ateroskleroz gelişimini engelleyici yönde hareket eder. Vasküler endotel kan akışına doğrudan maruz kalır ve sabit laminer akış endotel hücrelerin hayatta kalmasını sağlarken aynı zamanda koagülasyon, düz kas hücre proliferasyonunu engelleyen faktörlerin salınımını uyarır. Endotel hücrelerdeki disfonksiyonel bozukluğun nedeni sabit laminer akışın

bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan shear stresdir. Endotel hücrelerin anti-aterosklerotik davranışı sağlayan temel mekanizma sabit laminar akışın inflamatuvar süreci baskılayıcı bir uyarım yapmasıdır. Bozulmuş endoteldeki shear stres inflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin dengesini bozarak endotel hücre yüzey molekül ekspresyonunu bozar. Buna bağlı olarak bozulmuş molekül ekspresyonu ateroskleroz, tromboz, endotel disfonksiyon gibi istenmeyen durumlarla sonuçlanır[34, 35]. Ateroskleroz gelişiminde inflamasyon kritik öneme sahiptir. Triptofan metabolizma yolunun ateroskleroz gelişiminde endotel aracılı etkinliği araştırılmaya devam etmektedir.

2.2.3. Hipertansiyon ve İnflamasyon

Araştırmacılar inflamatuvar süreçlerin kan basıncı ve son organ hasarı üzerindeki etkisine odaklanmışlardır. Bağışıklık hücrelerinin aktive olması endotelde lokal inflamasyonu sağlayan sitokinlerin oluşumunu indükler. Kemokinler bağışıklık hücrelerinin dokulara gn yönlendiren özel sitokin hücreleridir. Özellikle hipertansiyon açısından değerlendirilen sitokin ve kemokinler TNF-a, IL-17, MCP-1 ve IL-6'dır. Yapılan çalışmalarda bu inflamatuvar mediyatörlerin hipertansiyon gelişimine katkısı olduğu ve hipertansif durumlarda seviyelerinin artığı gözlemlenmiştir. Ayrıca hipertansiyon aracılı ateroskleroz gelişiminde de bu inflamatuvar sürecin katkısı vardır [36]. İndolamin 2-3 Dioksijenaz (İDO), endotelde eksprese edilen bir enzimdir. Hipertansiyon aracılı endotel disfonksiyon İDO aktivitesinde bozulmaya ve triptofan metabolizmasında değerleme neden olmaktadır. Triptofan ve metabolitleri hipertansiyon ve aterosklerozun değerlendirilmesinde potansiyel bir inflamatuvar belirteç olup olmadığı hakkında araştırmalar devam etmektedir [37].

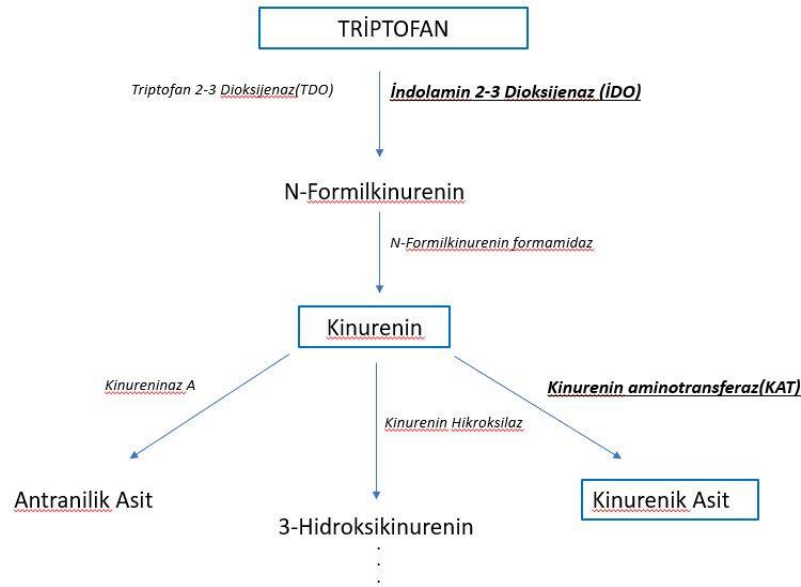
2.3. Triptofan ve Metabolitleri

Triptofan, protein sentezinde kullanılan veya farklı enzimatik yollardan metabolitlerine dönüşerek çeşitli etkilere aracılık eden esansiyel bir aminoasittir. Triptofanın yıkım ürünlerinin ve yıkım yolundaki enzimlerinin düzeyleri birçok

hastalıkta değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle triptofan metabolizmasındaki ürünlerin biyobelirteç olarak rolleri araştırılmaya devam etmektedir[38].

Diyetle alınan triptofanın %95'i serotonin yolu veya kinürenin yoluyla metabolize edilir. Kinürenin yolu insanlarda triptofanın ana katabolize yoludur. Kinürenin yolunda; triptofan karaciğerde Trp 2,3-dioksijenaz (TDO), vücudun diğer bölgelerinde indolamin 2-3 dioksijenaz (İDO) tarafından yıkılır. İDO aktivitesi IFN-y ve diğer sitokinler tarafından düzenlenir. Triptofan TDO ve İDO tarafından N-formilkinürenine dönüştürülür. N-formilkinürenin, N-formilkinürenin formamidaz enzimi tarafından yıkılmasıyla kinürenin oluşur. Kinürenin farklı enzimatik yollar aracılığıyla metobiletlere yıkılır. Kinürenin aminotransferaz (KAT),kinürenini kinürenik asite yıkar [33, 38]. Kinürenin metabolizma yolu Şekil 1'de özetlenmiştir.

Yapılan araştırmalar triptofan metabolitlerinin nörodejeneratif hastalıklar, multiple skleroz, depresyon, kanser, şizofreni gibi hastalıklarda fizyolojide ve patolojide önemli roller oynadığını göstermiştir[33, 39, 40]. Kardiyovasküler sistemdeki çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 1. Triptofan Metabolizma Yolu [41]

2.3.1. İndolamin 2-3 Oksijenaz Yolunun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

İDO, kinürenik asit yolunun hız kısıtlayıcı enzimidir ve inflamasyon aracılı mediyatörler tarafından aktiflenir. Miyeloid hücreler ve endotel hücreler tarafından salınımı immün sistemin düzenlenmesine ve endotele bağlı olarak vazodilatasyona aracılık eder. İDO aktivitesi Kinürenin:Triptofan oranı ile hesaplanır[42].

2.3.1.1. Kinürenin Yolu ve Renin Anjiyotensin Sistemi Aktivasyonu

Triptofan katabolizmasının kan basıncıyla ilişkisi son yıllarda artan bir araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarla kinürenin yolunun kan basıncı regülasyonu üzerindeki etkileri gösterilmiştir.

Bartosiewicz ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada; renovasküler hipertansiyon oluşturdukları sıçanlarda triptofan ve kinürenin yolu metabolitlerini incelemişlerdir. Yaptıkları ölçümler sonucunda hipertansiyon gelişmiş sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla kinürenin yolu bileşenlerinde önemli düzeyde bir artış gözlemlemişlerdir. Buna ek olarak plazma ve dokularda kinürenin metabolitlerinin bir kısmı, kan basıncı ve AII seviyeleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu sonuçlar kinürenin yolunun RAS sistemi ve hipertansiyonla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur[43].

Zacrocka ve ark. sıçanlarla yaptıkları bir çalışmada ACE inhibitörlerinin in vitro sıçan böbreğinde KAT aktivitesi üzerindeki etkileriyle kinürenik asit aktivitesini azalttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada ARB'lerin sıçan beyni üzerindeki etkileri de incelenmiştir ve ARB'lerin KAT aktivitesini doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir [44]. Bu çalışmanın sonuçları kinürenin yolunun hipertansiyonla ilişkili olduğunu ve antihipertansif tedavinin kinürenin ve metabolitleri üzerinde belirleyici etkisi olduğu üzerine kanıtlar sunmaktadır.

Cernaro ve ark. Yaptıkları çalışmada kronik böbrek hastalığı olan hastalarda RAS blokeri kullanan ve kullanmayan hastaların kinürenin düzeylerini ve İDO aktivitesini kıyaslamışlardır. Çalışma sonucunda RAS blokeri alan hastalarda almayan hastalara kıyasla daha düşük kinürenin/triptofan oranı bulmuşlardır[45].

Yapılan çalışmalar kinürenin yolu ile RAS sistemi arasında muhtemel bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir. Kinürenin yolunun RAS ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir.

2.3.1.2. Kinürenin Yolu ve Endotel Disfonksiyon

Endotel; damarın luminal yüzeyini kaplayan, hücre büyümesi, damar tonusu ve damar duvarının etkileşimlerini düzenleyen hücre tabakasıdır. Büyüme faktörleri, pıhtılaşma faktörleri gibi moleküller sentezlenmesinde ve damarda gerçekleşen sinyalleşmelerin düzenlenmesinde görev almaktadır. Endotel dokunun sağlıklı olması kardiyovasküler hastalıklar açısından oldukça önemlidir. Endotel disfonksiyon; endotel vazodilatasyonun bozulmasına, trombosit ve lökositler ile düzenleyici moleküller arasındaki anormalliklere neden olarak ateroskleroz, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu vasküler direncin artmasına, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon mekanizmalarında bozulmaya ve buna bağlı olarak hipertansiyon gelişimine neden olabilmektedir. Bunun altında yatan mekanizma endotelde vazodilatasyona aracılık eden NO aktivitesinin bozulmasıdır [46, 47].

Wang ve ark. endotel disfonksiyon modeli yaratılan farelerde İDO aktivitesinin ve kinürenin düzeylerinin yükseldiğini, kinüreninin adenilat siklaz ve guanilat siklaz aracılığıyla vazodilatasyona aracılık ettiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada İDO'nun inhibe edilmesinin sistemik inflamasyon modelinde kan basıncının artmasına neden olduğu görülmüştür. Çalışma sonuçları İDO aktivitesinin endotel inflamasyona bağlı olarak arttığını, artan İDO aktivitesine bağlı olarak kinürenin düzeylerinin arttığını göstermiştir. Vazodilatör etkili bir madde olan kinürenindeki artışın, hipertansiyonun

neden olduğu vasküler inflamasyon sonucunda olduğu ve kompensatuvar bir mekanizma olarak kan basıncını düşürmede katkı sağladığı düşünülmektedir [48, 49].

2.4. İnterlökin 6

İnterlökin 6 (IL-6), akut ve kronik inflamasyonun düzenlenmesinde rolü olan pleotripk bir sitokindir ve çoklu inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer alır. IL-6 inhibitörleri romatoid artrit, sedef gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanlardır[50].

2.4.1. Ateroskleroz Sürecinde IL-6'nın Rolü

IL-6 aterojenik sürecin başından itibaren süreci hızlandırıcı etkinlik gösterir. Ateroskleroz plaklarda IL-6'nın ana kaynağı VSMC'lerdir. IL-6 aterosklerozda erken dönemde önemli olan akut faz proteinlerinin ekspresyonunu, proliferasyonunu ve migrasyonunu hızlandırarak trans-sinyalleme yoluyla otokrin yönde hareket eder. Kemoatraktan proteinleri ve bağışıklık hücrelerini toplayan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler.

Yapılan araştırmalar sonucunda IL-6'nın yaşlanmaya bağlı ateroskleroz gelişiminde de katkısı olduğunu düşünülmektedir. IL-6'nın bloke edilmesi yaşlanmayla kemik iliğinde adipositlerindeki artan IL-6 sinyalini bloke edebilir, inflamatuvar potansiyeli azaltabilir, mitokondriyal fonksiyonu arttırarak reaktif oksijen radikallerini azaltabilir. Tüm bu etkileri sayesinde özellikle yaşlanmaya bağlı ateroskleroz gelişiminin azaltılmasında belirleyici rol oynayabilir. Fakat diğer inflamatuvar hastalıkların indüklenme ihtimaline bağlı olarak etkililik ve güvenlilik açısından araştırmaların yapılması gerekmektedir[51].

Farelerde yapılan bir çalışmada aortta yaşa bağlı olarak artış gösteren IL-6'nın vasküler mitankondri fonksiyonlarını bozduğu ve pozitif geri besleme döngüsüne neden olarak ateroskleroz sürecini hızlandırdığı gösterilmiştir[52].

İnterlökin – 1 β hücrelerde IL-6 üretimini arttırır. CANTOS çalışması, interlökin – 1 β 'yı hedefleyen Canakinumab'ın denendiğın ve IL-6 azalmasının kardiyovasküler sonuçlarının incelendiğı bir çalışmadır. 4833 ateroskleroz hastasının dahil edildiğı CANTOS çalışmasında IL-6 düzeylerinin temel olarak kardiyovasküler olay riskindeki artışla bağlantılı bulunmuştur. IL-6 sinyal yolağının düzenlenmesiyle kardiyovasküler olaylarda, kardiyovasküler nedenlere bağılı ölümlerden azalmayla ilişkili bulunmuştur[50].

2.4.2. Hipertansiyon Sürecinde IL-6'nın Rolü

İnflamasyon, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynayan önemli bir süreçtir. Proinflamatuvar sitokinlerin hipertansiyon gelişiminde yer aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Pleotripik bir sitokin olan IL-6'nın inflamatuvar hastalıklarda kanıtlanmış varlığı hipertansiyon açısından da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar IL-6'nın hipertansiyon gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü ortaya koymaktadır. RAS'ın hipertansiyon gelişimindeki rolü birçok çalışma ile yıllar içerisinde kanıtlanmıştır. Bazı çalışmaların sonuçları RAS'ın inflamasyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır fakat tam mekanizması açıklanamamıştır. IL-6'nın vasküler dokularda AII'nin etkilerine bir cevap olarak salındığı düşünülmektedir. Buna bağılı olarak da hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ARB'lerin dolaylı olarak IL-6 salınımını azalttığı ileri sürülmüştür [53-55].

Yüksek IL-6 seviyelerinin yüksek kan basıncıyla ilişkili olduğu ve AII'nin IL-6 yapımını arttırdığı bazı çalışmalarda kanıtlanmıştır. Dexter ve ark. IL-6 nakavt farelerde AII ve yüksek tuz alımının kan basıncı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında IL-6'nın yokluğunda AII ve yüksek tuz alımının hipertansiyon oluşturma ihtimalini azalttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda sadece yüksek tuzla beslenen farelerde kan basıncı yüksekliğinin normal bir şekilde yükseldiğı gözlenmiştir. Çalışma sonuçları IL-6 ve AII arasında hipertansiyon oluşma ihtimali açısından doğrudan bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir[56].

Chamarthi ve ark. hipertansif ve normotansif hastaları karşılaştırdıklarında IL-6 seviyelerinin hipertansif hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Daha sonrasında katılımcılara AII infüzyonu yapıldığında hem hipertansif hastalarda hem de normotansif hastalarda IL-6 seviyelerinin infüzyondan sonra anlamlı olarak daha yüksek seyrettiğini görmüşlerdir. Aynı çalışmada katılımcılarda tuz kısıtlamasının IL-6 seviyelerinde anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür[53].

IL-6'nın hipertansiyondaki rolünün aydınlatılması hipertansiyonun inflamatuvar açıdan anlaşılabilmesi açısından oldukça önemlidir. IL-6'nın RAS üzerinden inflamasyona aracılık ettiğinin anlaşılması bugün tedavide kullandığımız ilaçların etki mekanizmaları üzerinden yorum yapabilmeyi de kolaylaştıracaktır. Hipertansiyon hastalarında inflamatuvar sürecin baskılanması ateroskleroz gelişiminin yavaşlatılması açısından da değerlendirilebilir. Fakat RAS sisteminde IL-6'nın rolünü açıklamak için yapılan az sayıda insan çalışması kısıtlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalarda Kinürenin Yolunda Ortaya Çıkan Kinürenin Ve Kinürenik asit Düzeylerinin Ölçülmesi Ve İnflamasyon Parametrelerinin İncelenmesi isimli çalışmamıza 32 hasta, 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 62 katılımcı katıldı. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji (Dahiliye 2) polikliniğinde yürütüldü. Çalışma kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmış olup gerekli izinler alınmıştır. Çalışmamız Ocak 2023 – Mayıs 2023 tarihleri arasında dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uygun olan 62 katılımcı dahil edildi.

Katılımcılardan alınan çalışma örnekleri İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında analiz edildi.

Dahil Edilme Kriterleri

1.Hasta Grubu

- Gönüllü tarafından imzalanmış olur formu
- En az 3 ay süreyle aynı antihipertansif ilaçla hipertansiyon tedavisi alıyor olmak
- Ayaktan tedavi edilen hasta olmak
- 25 - 65 yaş aralığında olmak
- Türkçe okuma – yazma bilmek (en az 5 yıllık eğitim)

2. Sağlıklı Gönüllü Grubu

- Gönüllü tarafından imzalanmış olur formu
- 25 - 65 yaş aralığında olmak
- Türkçe okuma – yazma bilmek (en az 5 yıllık eğitim)
- Hipertansiyon tanı ve tedavisi almıyor olması

Hariç Tutma Kriterleri

1.Hasta Grubu

- Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik tansiyon>180 mmHg, diastolik tansiyon>110mmHg)
- Son 6 ay içerisinde yapılan biyokimya testlerinde HbA1C değerinin 7'nin üstünde olması
- Dislipidemi tanısı almış olmak ve tedavi alıyor olması
- Diğer sistemik hastalıklar
- 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
- Cockroft-Gault formülasyonuna göre GFR<60 ml/dak
- Gebelik

2.Sağlıklı Gönüllü Grubu

- Hipertansiyon tanısı almış olmak ve antihipertansif tedavi alıyor olması
- Son 6 ay içerisinde yapılan biyokimya testlerinde HbA1C değerinin 7'nin üstünde olması
- Dislipidemi tanısı almış olmak ve tedavi alıyor olması
- Diğer sistemik hastalıklar
- 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
- Cockroft-Gault formülasyonuna göre GFR<60 ml/dak

- Gebelik

Çalışma Grupları

Çalışmamıza 25-65 yaş arasında dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uygun hasta ve sağlıklı gönüllüler imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınarak dahil edildi. Hipertansiyon tanısı almış ve tedavisi devam eden hasta grubumuz ile sağlıklı gönüllü grubumuz çeşitli parametreler açısından değerlendirildi. Katılımcıların eğer varsa son 6 ay içerisinde yapılmış rutin laboratuvar sonuçları olgu rapor formuna işlenmiş ve analizler sırasında kullanıldı.

Grup 1: Antihipertansif Tedavi Alan Hastalar

Grup 2: Sağlıklı Gönüllüler

Etik Konular

Çalışmaya katılmaya uygun olan katılımcılar dahil edilmeden önce çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Katılımcılara çalışma dahilinde kullanılacak olan verilerin anonim bir şekilde işleneceği ve hiç kimseyle paylaşılmayacağı açıklandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü oluru alındı. Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Rehberi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak çalışma yürütüldü.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07/10/2022 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülmüş olup 2022/1654 dosya numarasıyla etik kurul onayı almıştır.

Ölçümler

Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan triptofan, kinürenin, kinürenik asit ve IL-6 düzeylerinin ölçümü için gerekli kan örnekleri görevli hemşire tarafından toplandı. Katılımcılardan bir sarı bir mor kapaklı tüp olmak üzere toplam 2 tüp kan alındı. Alınan kanlar pıhtılaşması için 20-30 dk bekletildikten sonra İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 4500 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten

sonra ependorf tüplere alınarak tüm örnekler aynı anda çalışılacağından dolayı İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde -80 °C'de saklandı..

Örneklerin analizinde IL-6 düzeylerinin ölçümü için immünosorbent yöntemi (ELISA, enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi, triptofan, kinürenin ve kinürenik düzeylerinin ölçümü için floresan dedektörlü yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC-FLD) yöntemi kullanıldı. Analizler İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi.

ELİSA Analizi

Serum IL-6 seviyelerinin ölçümü için İnvitrogen ticari markalı KHC0061 Human IL-6 ELİSA kit kullanıldı. Çalışma grubundaki örnekler analiz öncesinde oda sıcaklığına (18-25 °C) getirildi. Literatür örneklerinde açıklanan protokole uygun şekilde uygulama yapılarak serum IL-6 düzeyleri kantitatif olarak ölçüldü. Bu amaçla ticari ELİSA kiti içerisinde bulunan standartlar kullanıldı. Ölçüm sırasında İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan ELİSA mikropalak okuyucu (Multiskan™ FC Microplate Photometer, Thermo Electron Corp.) kullanıldı.

HPLC Analizi

Analizi yapılacak olan serum örneklerinde triptofan ve triptofan metabolizma yolu olan kinürenin yolunda ortaya çıkan kinürenin ve kinürenik asit düzeyleri her katılımcı için tek tek olacak şekilde floresan dedektörlü yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC-FLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ölçüm İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan HPLC cihazı (Spectra System 20A, Thermo Scientific, USA) cihazı ile yapıldı.

HPLC kalibrasyon grafiklerinin hazırlanmasında özel olarak hazırlanmış kalibrasyon standartları kullanıldı. Liyofilize halde bulunan standartlar, HPLC saflık derecesinde saf suyla 192 µmol/L kinürenin ve 211,6 µmol/L kinürenik asit şeklinde hazırlanarak analizlerin yapılacağı tarihe kadar -20 °C saklama koşullarında saklandı. Analizi yapılacak moleküllerin kalibrasyon grafiği çizmek için kullanılacak 5 nokta stok çözeltilerden kalibrasyon standartları 0,312 mol/L olan perklorik asit ile hazırlandı.

Triptofan metabolitlerinin ölçümü için kullanılacak olan örneklerde protein presipitasyonu ve ayrımı yapıldıktan sonra metabolit ölçümü yapıldı. Protein presipitasyonu işleminde oda sıcaklığına getirilmiş olan örnekler 0,5 mL'lik ependorf tüplere 150 µL serum ve eşit hacimde 0.6 mol/L HClO₄ alınarak vortekslenildi. Daha sonrasında örnekler 10.000 rpm hızda 10 dk satrifüjlenip protein ayrımı yapıldı.

Analiz sırasında C18 kolonu (250x 4.6 mm i.d.;5 µm parçacık boyutu) ve mobil faz olarak 20 mmol/L NaAc, 3 mmol/L ZnAc₂ ve %7 asetonitril karışımı hazırlandı. Mobil faz günlük olarak hazırlanıp 0.45 µm'lik membran filtreden süzöldükten sonra 20 dk ultrasonik bir cihaz yardımıyla oluşan gazlar giderildi.

UV dedektörlü HPLC cihazında kinürenin için 365 - 480 nm, triptofan için 254 – 404 nm ve kinürenik asit için 344 – 404 nm değerlerinde ölçüm yapılmıştır. Alıkonma süresi kinürenin için 9.dk, triptofan için 16.dk, kinürenik asit için 20.30.dk'dır. Enjeksiyon hacmi 20 µL, akış hızı 1,5 mL/dk, kolon sıcaklık 20 °C olarak ayarlandı.

İDO Aktivitesinin Hesaplanması

İDO aktivitesi(%) hesaplanırken (kinürenin/triptofan)x100 formülü kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel veri analizi SPSS IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 21.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı ($p \leq 0,05$) olan değişkenler bağımsız örneklem için t-testi (Independent Samples T test), normal dağılım göstermeyen ($p > 0,05$) değişkenler için non-parametrik testler içerisinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde normal dağılımlı değişkenlerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyenlerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kategorize edilmiş değişkenler için iki grup arasındaki farkları bulabilmek için ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı için p değeri 0,05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

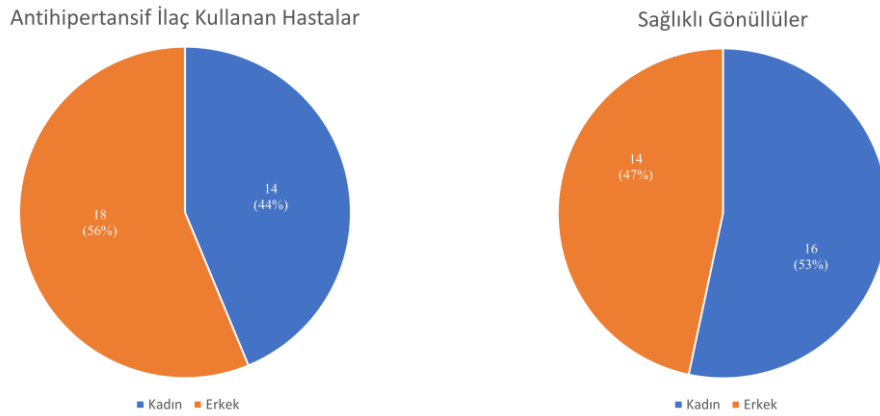
Dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uygun olan hasta ve sağlıklı katılımcılar çalışmaya gönüllü olarak katılmışlardır. Çalışmaya katılan katılımcılardan başvuru sırasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi(BKİ), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, mevcut hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve son 6 ay içerisinde yaptırdığı laboratuvar sonuçları Olgu Rapor Formu'na kaydedildi ve analizleri yapıldı.

4.1. Grupların Demografik Özellikleri

Çalışmaya antihipertansif tedavi alan ve almayan toplam 62 katılımcı dahil edilmiştir.

Grup 1: Antihipertansif Tedavi Alan Hastalar (n=32)

Grup 2: Sağlıklı Gönüllüler (n=30)



Şekil 2: Grupların Cinsiyet Dağılımı

Antihipertansif ilaç kullanan hastaların %44'ü (14/32), sağlıklı gönüllülerin %53'ü (16/30) kadın, antihipertansif ilaç kullanan hastaların %56'sı (18/32), sağlıklı gönüllüler %47'si (14/32) erkekti (p=0,450). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 2).

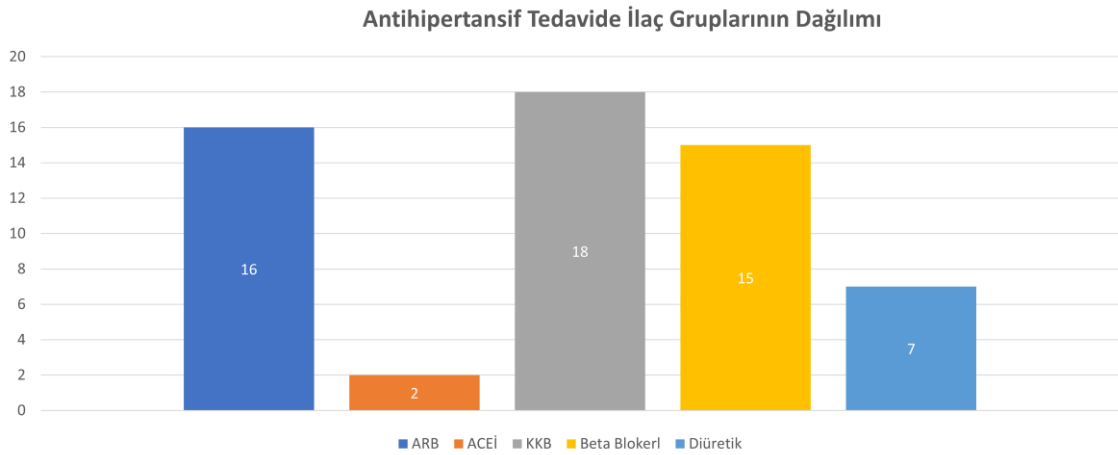
Gruplar demografik özellikler açısından incelendiğinde iki grup arasında yaş ($p<0,01$) ve beden kitle indeksi (BKİ) ($p=0,042$) değerlerinde anlamlı fark bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların Demografik Özellikleri

Parametreler	Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalar		Sağlıklı Gönüllüler		p
	Ortalama \pm SS	Medyan (Min. - Max.)	Ortalama \pm SS	Medyan (Min.- Max.)	
Yaş	53,25 \pm 8,35	53,00(26-65)	41,30 \pm 10,93	39,50(25-60)	<0,001 ^a
BKİ	28,40 \pm 3,56	28,41(21,52-37,81)	26,54 \pm 5,94	24,38(17,84-44,28)	0,042 ^a

BKİ: Beden Kitle İndeksi
a; Mann- Whitney U b; Bağımsız t testi SS;standart sapma

Antihipertansif tedavi alan hasta grubunda hastalar kullandıkları antihipertansif ilaç gruplarına göre incelendiğinde; hastaların 16'sı (%50) ARB, 2'si ACEİ (%6,25), 18'i (%56,25) kalsiyum kanal blokeri, 15'i (46,87) beta bloker ve 7'si (%21,87) diüretik kullanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Antihipertansif Tedavide İlaç Gruplarının Dağılımı

4.2. Sistolik Kan Basıncı, Diyastolik Kan Basıncı ve Nabız Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Antihipertansif ilaç kullanan hastalar ile sağlıklı gönüllü grupları arasında sistolik kan basıncı(SKB)($p<0,001$) ve diyastolik kan basıncı(DKB)($p=0,003$) açısından anlamlı fark bulundu. Gruplar arasında nabız değerleri açısından ($p=0,870$) arasında anlamlı fark bulunamadı(Tablo 3).

Tablo 3: Grupların Kan Basıncı ve Nabız Değerleri

Parametreler	Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalar		Sağlıklı Gönüllüler		p
	Ortalama \pm SS	Medyan (Min. - Max.)	Ortalama \pm SS	Medyan (Min. -Max.)	
SKB	134,28 \pm 15,12	135,50(102-162)	120,27 \pm 11,07	121,00(97-137)	<0,001 ^b
DKB	82,81 \pm 11,29	83,50(57-120)	74,70 \pm 9,77	75,00(52-93)	0,003
Nabız	77,28 \pm 10,08	78,50(54-95)	76,87 \pm 9,76	76,00(62-102)	0,870 ^b

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı
a; Mann- Whitney U b; Bağımsız t testi SS;standart sapma

4.3. Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Katılımcıların son 6 ay içerisinde yapılmış olan tahlillerinde laboratuvar değerleri kaydedildi ve analiz edildi. Grupların hemogram değerleri karşılaştırıldığında; lenfosit ($p=0,009$) ve monosit ($p=0,014$) değerlerinde gruplar arası anlamlı fark bulundu. Diğer hemogram değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı($p>0,05$)(Tablo 4).

Tablo 4: Hemogram Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalar		Sağlıklı Gönüllüler		p
	Ortalama ± SS	Medyan (Min. - Max.)	Ortalama ± SS	Medyan (Min. -Max.)	
WBC (10 ³ /μL)	7,24±2,11	7,10(3,54-11,94)	6,42±1,35	6,37(4,55-9,59)	0,072 ^b
RBC (10 ⁶ /μL)	4,91±0,41	4,93(4,16-5,71)	4,83±0,43	4,76(3,90-5,93)	0,448 ^b
HGB g/dL	13,98±1,42	13,90(9,90-17,20)	13,73±1,84	13,85(10,40-17,90)	0,562 ^b
HCT	42,55±3,93	42,10(33,30-51,30)	41,63±4,71	41,90(32,60-54,50)	0,411 ^b
PLT 10 ³ /μL	277,87±50,57	266,00(202,00-426,00)	276,70±60,30	268,00(153,00-423,00)	0,762 ^a
NEUT (10 ³ /μL)	4,08±1,69	3,93(1,08-9,64)	3,80±1,08	3,72(2,30-6,29)	0,411 ^b
LYMPH (10 ³ /μL)	2,32±0,59	2,38(1,19-3,40)	1,96±0,45	1,93(1,06-3,11)	0,009 ^b
EO	0,21±0,21	0,20(0,00-1,20)	0,14±0,08	0,12(0,03-0,33)	0,080 ^a
BASO	0,047±0,028	0,04(0,00-0,10)	0,047±0,22	0,45(0,01-0,11)	0,870 ^a
MONO	0,73±1,00	0,54(0,29-6,20)	0,46±0,11	0,46 (0,25-0,85)	0,014 ^a

Hb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, WBC:lökosit, RBC:eritrosit, Plt: Platelet, NEU: nötrofil, LYMPH: lenfosit, EO: eozinofil, BASO:basofil, MONO:monosit
a; Mann- Whitney U b; Bağımsız t testi SS;standart sapma

Tablo 5: Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Parametreler	Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalar(n=32)		Sağlıklı Gönüllüler(n=30)		p
	Ortalama ± SS	Medyan (Min. - Max.)	Ortalama ± SS	Medyan (Min. -Max.)	
CRP (mg/L)	3,21±2,83	2,20(0,30-12,62)	1,60±1,38	1,17(0,10-5,55)	0,002 ^a
Glukoz (mg/dL)	96,53±10,65	96,50(77-120)	91,76±9,32	91,00(79-120)	0,029 ^a
HbA1C	5,66±0,35	5,70(4,9-6,4)	5,35±0,41	5,30(4,5-6,1)	0,003 ^b
Total kolesterol (mg/dL)	214,41±32,79	210,65(142,20-293,20)	187,33±33,55	185,00(131,60-248,10)	0,004 ^b
Trigliserit (mg/dL)	127,47±56,65	114,05(33,30-274,40)	91,86±48,58	79,70(42,60-251,60)	0,006 ^a
LDL (mg/dL)	148,33±29,24	144,50(88,00-210,00)	122,40±30,33	125,00(57,00-172,00)	0,004 ^b
HDL (mg/dL)	51,13±14,20	48,10(29,60-93,50)	57,48±16,37	57,00(33,20-99,90)	0,289 ^b
Kreatinin (mg/dL)	0,82±0,15	0,83(0,53-1,25)	0,78±0,15	0,76(0,49-1,12)	0,227 ^b
GFR	93,46±13,84	96,50(61,00-120,00)	104,78±12,64	105,00(84,38-133,91)	0,001 ^b
BUN (mg/dL)	14,61±3,30	14,25(8,20-23,70)	12,58±2,84	12,50(7,30-21,60)	0,008 ^a
Ürik Asit (mg/dL)	5,17±1,14	4,80(2,80-7,90)	4,65±1,25	4,60(2,80-7,30)	0,150 ^b
AST (U/L)	19,48±6,07	17,20(11,80-37,50)	18,04±5,45	15,90(10,70-29,90)	0,254 ^a
ALT (U/L)	22,52±13,88	17,30(9,70-71,80)	20,75±11,60	17,40(7,60-54,40)	0,630 ^a
LDH (U/L)	175,73±22,58	175,50(133,00-216,000)	172,32±26,73	175,00(103,00-224,00)	0,670 ^b
TSH	1,90±1,07	1,63(0,53-5,38)	2,12±1,19	1,93(0,82-5,42)	0,620 ^a
Na (mmol/L)	140,40±1,37	140,00(138,00-143,00)	140,24±1,61	140,00(137,00-143,00)	0,695 ^b
K (mmol/L)	4,48±0,40	4,51(3,84-5,20)	4,46±0,28	4,47(3,93-4,89)	0,960 ^b
Cl (mmol/L)	101,033±1,77	101(96-105)	102±1,52	102(99-105)	0,039 ^b

CRP:C-Reaktif Protein, HbA1c:Hemoglobin A1c, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, BUN: kan üre azotu, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrojenaz, Na: Sodyum, K:Potasyum, Cl:Klor, TSH: tiroid stimüle edici hormon

a; Mann- Whitney U b; Bağımsız t testi SS;standart sapma

Grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması Tablo 5’te gösterilmiştir. Karşılaştırma analizleri incelendiğinde gruplar arasında CRP(p=0,002), Glukoz (p=0,029), HbA1c(p=0,003), Total Kolesterol(p=0,004), Trigliserid (p=0,006), LDL(p=0,004), GFR(p=0,001), BUN(p=0,008),MONO (p=0,039) değerlerinde anlamlı fark bulundu. Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arası anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 5).

4.4. Grupların Triptofan ve Metabolitlerinin Düzeylerinin ve İDO Aktivitesinin Karşılaştırılması

Antihipertansif ilaç kullanan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin triptofan (p=0,102), kinürenin(p=0,151), kinürenik asit(p=0,468) düzeyleri ve İDO aktivitesi (p=0,652) karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05)(Tablo 6).

Tablo 6: Triptofan ve Metabolitlerinin Düzeylerinin ve İDO Aktivitesinin Karşılaştırılması

Parametreler	Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalar		Sağlıklı Gönüllüler		p
	Ortalama ± SS	Medyan (Min. - Max.)	Ortalama ± SS	Medyan (Min. -Max.)	
Triptofan (µmol/L)	117,855±33,91	108,658(86,885-260,304)	103,536±20,32	103,851(66,005-156,130)	0,102 ^a
Kinürenin (µmol/L)	3,867±1,06	3,664(2,475-6,915)	3,493±1,04	3,368(2,149-7,000)	0,151 ^a
Kinürenik asit (µmol/L)	0,098±0,09	0,790(0,015-0,491)	0,077±0,04	0,061(0,032-0,204)	0,468 ^a
İDO Aktivitesi(%)	3,429±1,09	3,105(1,514-5,846)	3,368±0,65	3,282(2,099-4,898)	0,652 ^a

İDO: İndolamin 2-3 Dioksijenaz
a; Mann- Whitney U b; Bağımsız t testi SS;standart sapma

4.5. Grupların IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Antihipertansif ilaç kullanan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin IL-6 düzeyleri (p=0,05) incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Antihipertansif İlaç Kullanan Hastalar		Sağlıklı Gönüllüler		p
	Ortalama ± SS	Medyan (Min. - Max.)	Ortalama ± SS	Medyan (Min. -Max.)	
IL-6 (pg/nL)	5,913±2,42	5,372(3,925-16,516)	7,143±3,77	6,034(4,128-20,905)	0,05 ^a

a; Mann- Whitney U b; Bağımsız t testi SS;standart sapma

4.6. Korelasyon Analizi

Çalışmada toplanan veriler kapsamında triptofan, kinürenin, kinurenik asit, İDO Aktivitesi, IL-6, SKB, DKB, nabız, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, yaş, CRP, HbA1c ve BKİ arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Korelasyon değerlendirmelerinde Spearman ve Pearson korelasyon analizleri kullanılmıştır. Spearman korelasyon analizinde kinürenin ve diyastolik kan basıncı (p=0,036, r=0,266), kinürenin ve trigliserid (p=0,040, r=0,261), kinürenin ve yaş (p=0,040, r=0,261), triptofan ve SKB (p=0,018, r=0,299), triptofan ve DKB (p=0,002, r=0,379), triptofan ve total kolesterol (p=0,041, r=0,260), triptofan ve trigliserid (p=0,010, r= 0,324) arasında pozitif yönde doğrusal korelasyon, IL-6 ve SKB (p=0,039, r= -0,263), IL-6 ve HbA1c (p=0,015, r= -0,312) arasında negatif yönde doğrusal korelasyon bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: Korelasyon Analizi

Parametreler	TRP	KYN	KYNA	İDO	IL-6	SKB	DKB	Nbz	T.Kol.	TGS	HDL	LDL	Yaş	CRP	HbA1c	BKİ
TRP	Korelasyon Katsayısı	0,466	0,340	-0,274	-0,14	0,299	0,379	0,042	0,260	0,324	-0,027	0,187	0,101	-0,040	0,060	0,150
	p Değeri	<0,001**	0,007*	0,031*	0,915	0,018*	0,002*	0,744	0,041*	0,010*	0,836	0,146	0,437	0,759	0,647	0,244
KYN	Korelasyon Katsayısı	0,466	0,496	0,664	0,012	0,229	0,266	-0,026	0,179	0,261	-0,032	0,158	0,261	0,001	0,221	0,105
	p Değeri	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,924	0,073	0,036*	0,839	0,163	0,040*	0,806	0,221	0,040*	0,991	0,090	0,415
KYNA	Korelasyon Katsayısı	0,340	0,496	0,178	0,132	0,166	0,105	-0,193	0,173	0,197	-0,053	0,151	0,232	0,000	0,059	0,165
	p Değeri	0,007*	<0,001**	0,167	0,308	0,196	0,417	0,133	0,178	0,125	0,681	0,241	0,069	0,999	0,655	0,200
İDO	Korelasyon Katsayısı	-0,274	0,664	0,178	0,094	-0,001	-0,020	0,023	-0,046	0,011	-0,030	-0,002	0,109	-0,004	0,247	0,027
	p Değeri	0,031*	<0,001**	0,167	0,466	0,992	0,876	0,858	0,724	0,934	0,814	0,989	0,398	0,977	0,058	0,837
IL-6	Korelasyon Katsayısı	-0,14	0,012	0,132	0,094	-0,263	-0,232	-0,014	0,058	0,180	-0,126	0,061	0,006	0,237	-0,312	0,171
	p Değeri	0,915	0,924	0,308	0,466	0,039*	0,070	0,914	0,655	0,161	0,331	0,638	0,961	0,064	0,015*	0,183
SKB	Korelasyon Katsayısı	0,299	0,229	0,166	-0,001	-0,263	0,780	0,177	0,340	0,259	-0,057	0,320	0,414	0,232	0,467	0,264
	p Değeri	0,018*	0,073	0,196	0,992	0,039*	<0,001**	0,169	0,007*	0,042*	0,658	0,011*	0,001*	0,070	<0,001**	0,038*
DKB	Korelasyon Katsayısı	0,379	0,266	0,105	-0,020	-0,232	0,780	0,291	0,424	0,256	0,079	0,379	0,317	0,261	0,454	0,322
	p Değeri	0,002*	0,036*	0,417	0,876	0,070	<0,001**	0,022*	0,001*	0,045*	0,540	0,002*	0,012*	0,041*	<0,001**	0,011*
Nbz	Korelasyon Katsayısı	0,042	-0,026	-0,193	0,023	-0,014	0,177	0,291	-0,047	0,041	-0,051	-0,090	-0,074	0,205	0,079	0,108
	p Değeri	0,744	0,839	0,133	0,858	0,914	0,169	0,022*	0,717	0,749	0,695	0,487	0,567	0,110	0,548	0,403

T.Kol.	Korelasyon Katsayısı	0,260	0,179	0,173	-0,046	0,058	0,340	0,424	-0,047		0,485	0,031	0,934	0,545	0,343	0,288	0,452
	p Değeri	0,041*	0,163	0,178	0,724	0,655	0,007*	0,001*	0,717		<0,001*	0,814	<0,001**	<0,001**	0,006*	0,025*	<0,001**
TGS	Korelasyon Katsayısı	0,324	0,261	0,197	0,011	0,180	0,259	0,256	0,041	0,485		-0,450	0,462	0,429	0,396	0,051	0,488
	p Değeri	0,010*	0,040*	0,125	0,934	0,161	0,042*	0,045*	0,749	<0,001*		<0,001**	<0,001**	0,001*	0,001*	0,701	<0,001**
HDL	Korelasyon Katsayısı	-0,027	-0,032	-0,053	-0,030	-0,126	-0,057	0,079	-0,051	0,031	-0,450		-0,244	0,053	-0,177	-0,090	-0,253
	p Değeri	0,836	0,806	0,681	0,814	0,331	0,658	0,540	0,695	0,814	<0,001*		0,080	0,682	0,168	0,494	0,047*
LDL	Korelasyon Katsayısı	0,187	0,158	0,151	-0,002	0,061	0,320	0,379	-0,090	0,934	0,462	-0,244		0,439	0,327	0,358	0,485
	p Değeri	0,146	0,221	0,241	0,989	0,638	0,011*	0,002*	0,487	<0,001*	<0,001*	0,080		<0,001**	0,009*	0,005*	<0,001**
Yaş	Korelasyon Katsayısı	0,101	0,261	0,232	0,109	0,006	0,414	0,317	-0,074	0,545	0,429	0,053	0,439		0,338	0,287	0,300
	p Değeri	0,437	0,040*	0,069	0,398	0,961	0,001*	0,012*	0,567	<0,001*	0,001*	0,682	<0,001**		0,007*	0,026*	0,018*
CRP	Korelasyon Katsayısı	-0,040	0,001	0,000	-0,004	0,237	0,232	0,261	0,205	0,343	0,396	-0,177	0,327	0,338		0,183	0,524
	p Değeri	0,759	0,991	0,999	0,977	0,064	0,070	0,041*	0,110	0,006*	0,001*	0,168	0,009*	0,007*		0,162	<0,001**
HbA1c	Korelasyon Katsayısı	0,060	0,221	0,059	0,247	-0,312	0,467	0,454	0,079	0,288	0,051	-0,090	0,358	0,287	0,183		0,205
	p Değeri	0,647	0,090	0,655	0,058	0,015*	<0,001**	<0,001**	0,548	0,025*	0,701	0,494	0,005*	0,026*	0,162		0,117
BKİ	Korelasyon Katsayısı	0,150	0,105	0,165	0,027	0,171	0,264	0,322	0,108	0,452	0,488	-0,253	0,485	0,300	0,524	0,205	
	p Değeri	0,244	0,415	0,200	0,837	0,183	0,038*	0,011*	0,403	<0,001**	<0,001**	0,047	<0,001**	0,018*	<0,001**	0,117	

TRP: Triptofan, KYN: Kinürenin, KYNA: Kinürenik asit, İDO: İndolamin 2-3- Dioksijenaz, IL-6: İnterlökin 6, SKB: sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, Nbz: Nabız, T.Kol: Total Kolesterol, TGS: Trigliserid, BKİ: Beden Kitle İndeksi

*p<0,05 **p<0,001

5. TARTIŞMA

Sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği kardiyovasküler hastaların gelişimi ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Koroner olaylar, inme, konjestif kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, böbrek yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıklar için hipertansiyonun majör risk faktörü olduğu yıllar içerisinde yapılmış çalışmalarla kanıtlanmıştır[57]. Bütün bu olayların sebebi endotelin kronik inflamatuvar hastalığı olan aterosklerozdur. Aterosklerozda vasküler faktörlerle birlikte inflamasyon temel zemini oluşturmaktadır. Bu itibar kardiyovasküler hastalıkların gidişinde ve tedavisinde vasküler ve inflamasyonla ilgili belirteçlerin izlenmesi önem kazanmaktadır.

Triptofan esansiyel bir aminoasittir ve ana metabolizma yolu kinürenin yoludur. Triptofan metabolizmasının inflamasyon sürecinde etkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, vasküler tonusun düzenlenmesi ve kardiyovasküler olayların gelişiminde triptofan metabolitlerinin rolü araştırılmıştır. İnflamasyona karşı oluşan çeşitli yanıt moleküllerinin (IFN-y, monositler, makrofajlar vb.) İDO enzimini aktive ettiği görölmüştür. Hem triptofan hem de kinürenin vazodilatör maddelerdir. Buradaki dönüşüm mekanizması araştırıldığında triptofanın vazodilatör etkisinin İDO aktif olduğunda ve bozulmamış endotel varlığında görölmediği buna karşın kinürenin vazodilatör etkisinin bunlardan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmalar İDO aracılığı triptofan metabolizmasının vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynadığı göstermektedir[37, 58]. Kinürenin yolu sağlıklı kişilerde iyi kontrol edilen bir metabolizma yoludur. Yapılan araştırmalar sonucunda bazı patofizyolojik koşullar altında kinürenin yolunda bazı değişikliklerin oluşabileceği görölmüştür. Yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalıklar, multiple skleroz, depresyon, şizofreni, diyabet gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar ile kinürenin yolunun bağlantılı olduğu gösterilmiştir[33, 59].

Bu çalışmada antihipertansif ilaç kullanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında triptofan, kinürenin, kinürenik asit ve İDO aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bu çalışmada gruplar arasında Glukoz ($p=0,029$), HbA1c ($p=0,003$), Total Kolesterol ($p=0,004$), Triglisericid ($p=0,006$), LDL ($p=0,004$), GFR ($p=0,001$), BUN ($p=0,008$) değerleri arasında beklendiği gibi anlamlı fark bulunmuştur. Temel inflamasyon parametrelerinden biri olan CRP beklendiği gibi anihipertansif ilaç kullanan hasta grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ve gruplar arası CRP ($p=0,002$) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Triptofan, kinürenin, kinürenik asit ve İDO aktivitesi değerlendirildiğinde antihipertansif hasta grubu ile sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Ayrıca triptofan ve SKB ($p=0,018$), triptofan ve DKB ($p=0,002$), kinürenin ve DKB($p=0,036$) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Triptofan ve kan basıncı değerleri arasında pozitif korelasyon triptofanın vazodilatör etkisi olduğunu düşündürmektedir. Schwetz ve ark. 490 hipertansif katılımcıyla gerçekleştirdikleri çalışmada kan basıncı ölçümleri ile triptofan metabolitleri (kinürenin, kinürenik asit, Kinolinik asit, İDO aktivitesi) arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Aynı çalışmada triptofan ve kinürenin yolu parametreleri ile BKİ, yaş, cinsiyet, HDL, sigara ve diyabetes mellitus arasında istatistiksel anlamlı ilişkiler bulmuşlardır[60]. Triptofanın vazodilatör etkinliğinin fizyolojik sağlık koşullarında arttığı düşünüldüğünde antihipertansif tedavinin protektif etkisine bağlı triptofanın etkinliğini arttığı bu nedenle de gruplar arasında anlamlı fark görülmediğini düşündürmektedir. Kinürenin fizyolojik koşullardan bağımsız olarak etkinlik gösteren vazodilatör bir metabolittir. Kinürenin ve DKB basıncı arasında görülen anlamlı korelasyonun kan basıncında artışa bağlı olarak görece olarak artmış triptofan metabolizmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada kinürenin ve triglisericid ($p=0,040$), triptofan ve total kolesterol ($p=0,041$), triptofan ve triglisericid ($p=0,010$) arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür.

Pertovaara ve ark. 986 katılımcıyla yürüttükleri aterskleroz risk faktörleri ile triptofan metabolitleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada triptofan ve kinürenin yolu metabolitleri ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda kadınlarda İDO aktivitesi ile HDL,LDL,Triglisericid arasında anlamlı fark

bulmuşlardır. Erkeklerde İDO aktivitesi ile HDL arasında anlamlı fark görülmüştür. Ayrıca İDO aktivitesi hem kadınlarda hem erkeklerde CRP ile korele bulunmuştur[61].

Çalışma sonuçlarında bulmuş olduğumuz korelasyonlar incelendiğinde triptofan ve kinüreninin hipertansiyon ve buna bağlı ateroskleroz gelişimi için yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

IL-6 proinflatuvar bir sitokindir. Yapılan araştırmalar IL-6'nın yaşa bağlı gelişen aterosklerozda kronik inflamasyonu artırıcı etkisi olduğu, vasküler ve miyeloid hücrelerde yaşlanmaya bağlı artan ateroskleroz ile IL-6'nın sinerjistik bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında IL-6, İDO'nun aktivasyonunda da aktif rol aldığı bilinmektedir [51, 58]. Bu çalışmada triptofan metabolitlerinin antihipertansif hastalar ve sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmesinde IL-6 düzeylerinin etkisi değerlendirdik.

Çalışmada antihipertansif ilaç kullanan hastalarda ortalama IL-6 düzeyleri $5,913 \pm 2,42$ pg/nL, sağlıklı gönüllülerde ise $7,143 \pm 3,77$ pg/nL anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,005$). Ayrıca IL-6 ve SKB ($p=0,039$, $r= -0,263$) arasında negatif anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalar IL-6 ve kan basıncı düzeyleri arasında pozitif bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Fernandez-Real ve ark. 228 katılımcı dahil ettikleri çalışmalarında IL-6'nın kan basıncı ve insülin direnci ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda. IL-6 ve SKB ($P=0,02$), IL-6 ve DKB ($p=0,0004$), IL-6 ve açlık insülini ($p=0,004$) arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Analizler katılımcı cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında; erkeklerde görülen açlık insülini ve IL-6 arasındaki anlamlı ilişki kadınlarda saptanamamıştır. Aynı şekilde kadınlarda görülen IL-6, SKB, DKB arasındaki anlamlı fark erkeklerde görülmemiştir. Çalışma sonucunda IL-6'nın hipertansiyon ya da insülin direncini indükleyerek aterojenik sitokin oluşumuna katkıda bulunduğu görülmüştür.[62]

Tadi S. ve K MB. 150 katılımcı ile yaptıkları çalışmada yeni tanı almış 50 hipertansiyon hastası, yeni tanı almış 50 pre-hipertansif hasta ve 50 kontrol grubu katılımcısının SKB, DKB, IL-6 ve diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi

incelemişlerdir. Çalışma sonucunda, hipertansif hastalardaki IL-6 değerlerinin pre-hipertansif hasta gurub ve kontrol gurubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Hipertansif hastalarda IL-6'nın SKB($r=0,420$) ve DKB($r=0,632$) ile pozitif korelasyonu olduğunu göstermişlerdir[63].

Kaya C. ve ark. Polikistik over sendromu olan 54 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların kan basıncı ve IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya katılan katılımcıların hipertansif olmadığı belirtilmiştir. Çalışma sonucunda IL-6 ile SKB ($p<0,001$) VE DKB($p<0,001$) arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca hastaların SKB değerleri <126 ve ≥ 126 olarak gruplandırıldığında ≥ 126 grubun IL-6 düzeylerinin <126 grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür [64].

Bu çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki fark diğer çalışmalardaki katılımcıların hipertansif tedavi almıyor olması olabilir. Antihipertansif ilaçlar vasküler inflamasyonu baskılayarak inflamasyona bağlı cevapların oluşumunu da düzenlemiş olabilir. Hipertansiyona bağlı vasküler inflamasyonda RAS oldukça önemlidir. İnsan ve hayvan çalışmaları IL-6'nın AT1 reseptörünün uyarılmasıyla ortaya çıkan etkilere bağlı olarak artış kaydettiğini göstermiştir. Antihipertansif tedavide kullanılan ilaçlar doğrudan veya dolaylı olarak AII'nin AT1 reseptörleri üzerindeki etkisini ortadan kaldırmaktadır. Bu olgudan hareketle antihipertansif ilaç kullanan hastalarda IL-6'nın baskılanmış olduğu speküle edilebilir.

Ancak, SKB ile IL-6 arasındaki negatif korelasyonun açıklanabilmesi için çalışmadaki örneklem büyüklüğünün küçük olması, kesitsel bir çalışma olmasında dolayı kan basıncı değerlerinde tek ölçüm yapılması, gruplar arası yaş ve diğer eşlik eden özelliklerin farkı, ölçüm sonuçlarında ortalamadan yüksek gelen değerler gibi kısıtlılıkların giderildiği daha kapsamlı araştırmalara gerek vardır.

Bu çalışmada değerlendirilen tüm parametreler ve çalışma sonuçları triptofan, triptofan metabolitleri ve IL-6'nın vasküler inflamasyondaki önemini göstermektedir. Hipertansiyonun seyri ve antihipertansif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından inflamasyon parametrelerinin önemi görülmüştür. Triptofan, triptofan metabolitleri ve IL-6 erken dönem biyobelirteç olarak kullanımlarının değerlendirilmesi

için renin aktivitesi, AII düzeyleri, aldosteron düzeyleri gibi parametrelerin de değerlendirildiği daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. World Health Organization https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1 [03.07.2023]
2. Williams, B., et al., [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2018. **19**(11 Suppl 1): p. 3S-73S.
3. Hurtubise, J., et al., *The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis*. *Current Atherosclerosis Reports*, 2016. **18**(12).
4. Getz, G.S. and C.A. Reardon, *Animal Models of Atherosclerosis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012. **32**(5): p. 1104-1115.
5. Bäck, M., et al., *Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities*. *Nature Reviews Cardiology*, 2019. **16**(7): p. 389-406.
6. Hsu, C.N. and Y.L. Tain, *Developmental Programming and Reprogramming of Hypertension and Kidney Disease: Impact of Tryptophan Metabolism*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(22).
7. Patricia M Kearney, M.W., Kristi Reynolds, Paul Muntner, Paul K Whelton, Jiang He, *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. *Lancet*, 2005. **365**: p. 217-223.
8. Elliott, W.J., *Systemic Hypertension*. *Current Problems in Cardiology*, 2007. **32**(4): p. 201-259.
9. Gilman, A.G., *Goodman&Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics* 13 ed. 2017.
10. Triantafyllidi, H., et al., *Hypertension-mediated organ damage regression associates with blood pressure variability improvement three years after successful treatment initiation in essential hypertension*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021. **23**(6): p. 1150-1158.
11. GUYTON A.C., H.J.E., *Guyton ve Hall Tibbi Fizyoloji*. 12 ed. 2013, İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi.
12. Unger, T., et al., *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines*. *Hypertension*, 2020. **75**(6): p. 1334-1357.
13. Roush, G.C., R. Kaur, and M.E. Ernst, *Diuretics: a review and update*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014. **19**(1): p. 5-13.
14. KATZUNG B.G., M.S.B., Trevor A.J., *Basic & Clinical Pharmacology* 14 ed. 2018.

15. Tamargo, J., J. Segura, and L.M. Ruilope, *Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014. **15**(5): p. 605-621.
16. Ernst, M.E. and M. Moser, *Use of Diuretics in Patients with Hypertension*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(22): p. 2153-2164.
17. Esler, M., *The sympathetic system and hypertension*. Am J Hypertens, 2000. **13**(6 Pt 2): p. 99S-105S.
18. Pedersen, M.E. and J.R. Cockcroft, *The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties*. Curr Hypertens Rep, 2006. **8**(4): p. 279-86.
19. Tamargo, J. and L.M. Ruilope, *Investigational calcium channel blockers for the treatment of hypertension*. Expert Opin Investig Drugs, 2016. **25**(11): p. 1295-1309.
20. Godfraind, T., *Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014. **19**(6): p. 501-15.
21. Mirabito Colafella, K.M., D.M. Bovee, and A.H.J. Danser, *The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets*. Exp Eye Res, 2019. **186**: p. 107680.
22. Guang, C., et al., *Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(6-7): p. 373-85.
23. Messerli, F.H., et al., *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use?* J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(13): p. 1474-1482.
24. Siragy, H.M., *The role of the AT2 receptor in hypertension*. Am J Hypertens, 2000. **13**(5 Pt 2): p. 62S-67S.
25. Hansson, G.K. and A. Hermansson, *The immune system in atherosclerosis*. Nature Immunology, 2011. **12**(3): p. 204-212.
26. Fan, J. and T. Watanabe, *Atherosclerosis: Known and unknown*. Pathology International, 2022. **72**(3): p. 151-160.
27. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
28. Ranjit, N., et al., *Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Arch Intern Med, 2007. **167**(2): p. 174-81.
29. Pirillo, A., G.D. Norata, and A.L. Catapano, *LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 152786.
30. Zhu, Y., et al., *Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation*. Biomolecules, 2018. **8**(3): p. 80.
31. Wolf, D. and K. Ley, *Immunity and Inflammation in Atherosclerosis*. Circulation Research, 2019. **124**(2): p. 315-327.

32. Badimon, L., et al., *C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 430.
33. Song, P., et al., *Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2017. **74**(16): p. 2899-2916.
34. Reinhart-King, C.A., K. Fujiwara, and B.C. Berk, *Physiologic stress-mediated signaling in the endothelium*. Methods Enzymol, 2008. **443**: p. 25-44.
35. Heo, K.S., K. Fujiwara, and J. Abe, *Shear stress and atherosclerosis*. Mol Cells, 2014. **37**(6): p. 435-40.
36. De Miguel, C., et al., *Inflammation and Hypertension: New Understandings and Potential Therapeutic Targets*. Current Hypertension Reports, 2015. **17**(1).
37. Wang, Y., et al., *Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation*. Nat Med, 2010. **16**(3): p. 279-85.
38. Badawy, A.A.B., *Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects*. International Journal of Tryptophan Research, 2017. **10**(0): p. 117864691769193.
39. Breda, C., et al., *Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016. **113**(19): p. 5435-5440.
40. Erhardt, S., et al., *Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia*. Neurosci Lett, 2001. **313**(1-2): p. 96-8.
41. Badawy, A.A., *Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects*. Int J Tryptophan Res, 2017. **10**: p. 1178646917691938.
42. Cole, J.E., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015. **112**(42): p. 13033-13038.
43. Bartosiewicz, J., et al., *The activation of the kynurenine pathway in a rat model with renovascular hypertension*. Experimental Biology and Medicine, 2017. **242**(7): p. 750-761.
44. Zakrocka, I., T. Kocki, and W.A. Turski, *The effect of three angiotensin-converting enzyme inhibitors on kynurenic acid production in rat kidney in vitro*. Pharmacol Rep, 2017. **69**(3): p. 536-541.
45. Cernaro, V., et al., *RAS inhibition modulates kynurenine levels in a CKD population with and without type 2 diabetes mellitus*. International Urology and Nephrology, 2020. **52**(6): p. 1125-1133.
46. Konukoglu, D. and H. Uzun, *Endothelial Dysfunction and Hypertension, in Hypertension: from basic research to clinical practice*, M.S. Islam, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham. p. 511-540.

47. Dinh, Q.N., et al., *Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension*. BioMed Research International, 2014. **2014**: p. 1-11.
48. Wang, Y., et al., *Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation*. Nature Medicine, 2010. **16**(3): p. 279-285.
49. Ala, M. and S.P. Eftekhari, *The Footprint of Kynurenine Pathway in Cardiovascular Diseases*. International Journal of Tryptophan Research, 2022. **15**: p. 117864692210966.
50. Ridker, P.M., et al., *Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)*. Eur Heart J, 2018. **39**(38): p. 3499-3507.
51. Tyrrell, D.J. and D.R. Goldstein, *Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6*. Nat Rev Cardiol, 2021. **18**(1): p. 58-68.
52. Tyrrell, D.J., et al., *Age-Associated Mitochondrial Dysfunction Accelerates Atherogenesis*. Circulation Research, 2020. **126**(3): p. 298-314.
53. Chamarthi, B., et al., *Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans*. Am J Hypertens, 2011. **24**(10): p. 1143-8.
54. Funakoshi, Y., et al., *Induction of Interleukin-6 Expression by Angiotensin II in Rat Vascular Smooth Muscle Cells*. Hypertension, 1999. **34**(1): p. 118-125.
55. Fliser, D., K. Buchholz, and H. Haller, *Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation*. Circulation, 2004. **110**(9): p. 1103-7.
56. Lee, D.L., et al., *Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **290**(3): p. H935-40.
57. Aronow, W.S., *Treatment of systemic hypertension*. Am J Cardiovasc Dis, 2012. **2**(3): p. 160-70.
58. Mangge, H., et al., *Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease*. Curr Med Chem, 2014. **21**(17): p. 1931-7.
59. Breda, C., et al., *Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. **113**(19): p. 5435-40.
60. Theiler-Schwetz, V., et al., *Associations of Parameters of the Tryptophan-Kynurenine Pathway with Cardiovascular Risk Factors in Hypertensive Patients*. Nutrients, 2023. **15**(2).
61. Pertovaara, M., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. Clin Exp Immunol, 2007. **148**(1): p. 106-11.

62. Fernandez-Real, J.M., et al., *Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(3): p. 1154-9.
63. Santhi Tadi, B.M.K., *Interleukin-6, uric acid, and electrolytes for the detection of endothelial dysfunction in pre-hypertensive and hypertensive patients*. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2019. **8**(3): p. 248-254.
64. Kaya, C., et al., *Relationship between interleukin-6 levels and ambulatory blood pressure in women with polycystic ovary syndrome*. *Fertil Steril*, 2010. **94**(4): p. 1437-1443.



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				
Üniversite/Yüksek Okul Lise İlkokul Yıl olarak;				

TIBBİ ÖYKÜ / FİZİK MUAYENE



VARSA KULLANDIĞI İLAÇLAR

VİTAL BULGULAR

Nabız	atım / dakika
Kan Basıncı (3 ölçümün ortalaması)	/ mmHg (Sistolik) (Diastolik)

Var ise son 6 ay içinde yaptırmış olduğu laboratuvar sonuçları

	Sonuç:
Glukoz*	
HbA1C	
Total Kolesterol	
LDL kolesterol	
HDL Kolesterol	
Trigliserit	
VLDL	
HGB	
HCT	
BUN	
Kreatinin	
ALT	
AST	
Hemoglobin	
HCT	

Elektrolitler	
CRP	



LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

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

TEST	SONUÇ	BİRİM
Kinurenin		
Kinurenik Asit		
IL-6		

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANAN HASTALARDA KİNURENİN YOLUNDA ORTAYA ÇIKAN KİNURENİN VE KİNURENİK ASİT DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 9	% 5	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	okul.selyam.net İnternet Kaynağı	% 1
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
5	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

