T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA ,KOENZİM Q (CoQ) VE HEMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Şahin ŞANLITÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA(TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr.İdris MEHMETOĞLU

KONYA-2009

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA ,KOENZİM Q (CoQ) VE HEMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Şahin ŞANLITÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr.İdris MEHMETOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Tarafından 08202017 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2009

ÖNSÖZ

Erişkin insanlarda hipertansiyon, çoğunda nedeni bilinmediğinden esansiyel hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım etiyolojik nedeni saptanamayan tüm hipertansiyon grubunu kapsamaktadır. Esansiyel, genel anlamda renal fonksiyon sağlamak için gerekli kan basıncı düzeyini gösterdiğinden esansiyel hipertansiyon yerine primer hipertansiyon teriminin kullanımının daha uygun olacağı düşünülmektedir. Primer hipertansiyon erişkinlerin, hipertansiyonun büyük bir kısmını oluşturur.

Hipertansiyonun teşhisi için kan basıncı ölçümünün uygun bir teknikle yapılması gerekmektedir. Obesite, obstrüktif uyku apnesi, diyetle aşırı sodyum alımı ve kronik böbrek yetmezliği en sık görülen nedenler olmakla birlikte çoğu vakada tedaviye direncin etyolojisi multifaktöryeldir. Retinopati, kronik böbrek yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ hasarları kontrolsüz hipertansiyon tanısını destekler.

Bu çalışmamızda, homosistein ve koenzim Q'nun insan sağlığı açısından ciddi risk oluşturan esansiyel HT'daki rollerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya dahil edilecek vakaların bulunması için çok özel gayret gösterildi. Özellikle başka rahatsızlığı olmayan sadece esansiyel hipertansiyonu bulunan hastaların bulunması oldukça güç oldu. Bunun için gerek hastalardan gerekse sağlıklı kişilerden yazılı onamları alındıktan sonra gönüllü olarak kan örnekleri alındı. Bu şekilde çalışmamıza en büyük katkıyı sağlamış oldular. Dolayısıyla çalışmamız için kan örneği veren herkese teşekkür ediyorum.

Tezin hazırlanması esnasındaki yardım ve desteklerinden dolayı başta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU' na ve Biyokimya Anabilim dalı doktora öğrencisi Süleyman Nergiz' e teşekkür ediyorum. Ayrıca, örneklerde istenen analizlerin yapılmasında yardımcı olan Biyokimya Anabilim dalı uzman Hümeyra Yerlikaya' ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER i1
KISALTMALAR iv
1. GİRİŞ 1
1.1. Hipertansiyonun Tanımı 3
1.1.1. Hipertansiyon Riskleri 6
1.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması 7
1.1.3. Sekonder (ikincil) Hipertansiyon 8
1.1.4. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon) 8
1.1.5. Esansiyel Hipertansiyon Riskini Artıran Faktörler 10
1.2. Homosistein 11
1.3. Ubikinon (CoQ) 15
1.3.1.Ubikinon Biyosentezi 20
1.3.2. Ubikinonun Biyoüretimi 22
1.3.3. Ubikinonun Yeni Rolleri 22
1.3.4. CoQ'nun Kullanıldığı Hastalıklar 22
2. GEREÇ veYÖNTEMLER 23
2.1. Gereçler 23
2.2. Yöntem 24
2.3. Kullanılan Cihaz ve malzemeler 24
2.4. Homosistein ölçümü 24
2.5. Koenzim Q ölçümü 26
3. BULGULAR 27
4. TARTIŞMA 29
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 32

6. ÖZET 34
7. SUMMARY 35
8. KAYNAKLAR 36
9. ÖZGEÇMİŞ 41

KISALTMALAR

BHMT : Betain-homosistein metil transferaz
CHD : Koroner kalp hastalığı
CoQ : Koenzim Q
DDL-K : Dansiteli lipoprotein kolesterol
DKB : Diyastolik kan basıncının
DNA : Deoksiribonükleik asit
HEY : Homosistein
HT : Hipertansiyon
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KKH : Koroner kalp hastaları
KKY : Konjestif kalp yetersizliği
KVH : Kardiyovasküler hastalık
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
MTHFR : Metilen tetra hidrofolat redüktaz
NADH : Nikotinamid adenin dinükleotit
PHB : Parahidroksi benzoat'tan
SKB : Sistolik kan basıncının
SOD : Süperoksit dismitoz
UQ : Ubikinon Q

1. GİRİŞ

Hipertansiyon insanlar için ortak ve önemli bir toplum sorunu haline gelmiştir. Hipertansiyon, kendi başına öldürücü değildir, fakat tedavi edilmediğinde hipertansiyonun sonuçları öldürücü olabilir. Hipertansiyon kalbi zorlayarak kalp yetmezliğine neden olabilir. Üstelik ateroskleroz ve bunun yol açabileceği iskemik kalp hastalığı (belli bir bölgede kan akımının kesilmesi nedeniyle oluşan geçici kansızlık sonucu dokuların hava alamaması) riskini önemli ölçüde arttırır. Buna ek olarak; hipertansiyonlu hastalar kanama ve beyindeki kan damarlarının trombozuna (pıhtıyla tıkanmasına) diğerlerinden daha kolay yakalanırlar. Hipertansiyon ayrıca koroner arter hastalığına da büyük katkıda bulunur ki, bu hastalık sanayileşmiş toplumlarda ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Bunların hepsi tedavi edilmeyen hipertansiyonun sonuçları olup hipertansiyona bağlı morbidite (hastalık), mortalite (ölüm) büyük bir bölümünü oluşturur.

Epidemiyolojik çalışmalar hipertansiyonun dünyada çok yaygın bir toplum sorunu olduğunu ortaya koymuştur. Framingham çalışması bu konuda bir dönüm noktası olmuş ve olguların 36 yıllık izlem verilerinde, izole sistolik hipertansiyonlu hastalarda koroner kalp hastaları (KKH) riskinin normotansiflere göre iki kat fazla olduğu anlaşılmıştır (Vasan ve ark.2002). Yol açtığı hedef organ hasarları nedeniyle hipertansiyon önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2000 yılı verilerinde, 20 ile 70 yaş arası erkeklerin %40'ında ve kadınların %51.6'sında sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg üzerinde bulunduğu, hastaların %45'inin antihipertansif tedavi aldığı belirlenmiş ve bu hastaların ancak %18'inde kan basıncının kontrol altına alınabildiği görülmüştür (Sudan 2000).

Son on yılda ortalama SKBve DKB de erişkin kadınlarda 6.4/4.2 mmHg erkeklerde 4.4/2.7 mmHg artış göstermiştir (Onat ve ark 2000). Bu çalışma ışığında ülkemizdeki erkeklerin %18.7'si, kadınların %25.2'si hipertansiftir. Farmakolojik hipertansiyon tedavisi hipertansif ilaçlar dünyada en fazla reçete edilen ilaçlardandır. Bunun için günümüzde altı sınıf antihipertansif ajan kullanılmaktadır. Kan basıncını

düşürmelerinden ayrı olarak, herhangi bir ilaç grubunun hipertansiyon tedavisinde ek bir yararı olup olmadığı kanıtlanamamıştır (Mulrow ve ark.2001).

Hipertansiyon tanısı koymak kolay olmakla birlikte, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. HT etiyolojisinin aydınlatılmasında büyük ilerlemeler kaydedilmiş olup, mortalite ve morbiditesinin önlenmesini sağlayacak çalışmalar sürmektedir (Saçıkara 2002).

HT'un etyolojisinden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır, güncel olarak KAH' da risk faktörü kabul edilen serum homosistein düzeyinin, HT'dan sorumlu bir risk faktörü olabileceği de bildirilmiştir (Chambers ve ark.1999). Homosistein yüksekliğinin, damar endotelinde hasarlanma yaparak hipertansiyona zemin hazırlayabileceği şeklinde görüşler de vardır (Temel ve Özerol 2002).

Koroner kalp hastalığı riskini arttıran, ortadan kaldırabilen bir risk faktörü olan homosistein yıllardır biliniyor ancak çok az tanınıyor. Harward Halk Sağlığı Okulu öğretim üyelerinden Dr. Meir Stamper'in açıklamasına göre; HOMOSİSTEİN miyokard infaktüsüne ve felce yol açan kalp damar hastalıkları, yaşam süresinin kısalmasına ve yaşam kalitesini düşmesine neden olan hastalıkların başında geliyor. Kan homosistein düzeyi yüksekliğinin, koroner kalp hastalığı riskini arttıran bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Homosistein ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki net olarak görülmesine rağmen toplumumuzun bu konudaki bilgi düzeyi maalesef arzu edilen düzeyde değildir.30 yılı aşkın süredir yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, farklı nedenlerden dolayı kan homosistein düzeyindeki artışın, erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan tıkayıcı damar hastalıkları (tromboembolik hastalıklar) için 'tek başına' bir risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir. Bu durumdaki damar hastalıkları, genellikle 40 yaşın altındaki bireylerde oluşmaktadır.

Koenzim Q vücutta doğal olarak bulunan güçlü antioksidan bir maddedir ve hücrelerde enerji üretiminde rol oynadığı bilinmektedir. Enerji üretimindeki hayati rolü yüzünden kalp hücrelerinde bol miktarda bulunur ve kalbin sağlıklı çalışmasına destek olur. Vücuttaki koenzim Q miktarları yaşa ve mevcut bir kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak düşebilir. Bu nedenle koenzim Q, kardiyovasküler sağlığın korunması,

antioksidan koruma sağlama, hipertansiyon, bağışıklık sisteminin doğru işlemesi, sporcularda egzersiz desteği gibi alanlarda kullanılabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız, esansiyel hipertansiyon hastalarında kan homosistein düzeyi ile CoQ düzeyini ölçerek bu hastalığın etyopatogenezi ve tedavisi yönündeki mevcut bilgilere katkı sağlamaktır.

1.1. Hipertansiyonun Tanımı

Hipertansiyon basit olarak yüksek kan basıncı demektir. Kan basıncı ya da daha doğru söylemek gerekirse kanı kalpten dokulara taşıyan damarların basıncı, hastaya ait özellikler (yaş, cinsiyet, ırk gibi) ve fiziksel durumdan (istirahat, efor gibi) etkilenen bir parametredir. Bu nedenle de normal kan basıncı değerlerini belirlemek gerçekte oldukça güçtür. Kişi yaşının hipertansiyona olan katkısı öncelikle damarlarda yaşlanmaya eşlik eden anormalliklerdir. Bu durum özellikle de kanı kalpten damarlara taşıyan damarlardaki esneklik kaybı ile açıklanabilir.

Hipertansiyonun, erken yaşta (30-45 yaş) ortaya çıkması, tedaviye dirençli olması, hastalığın ani başlaması, klinik görünümün kötüleşmesi durumunda ve evre üç hipertansiyon varlığında ikincil hipertansiyondan şüphelenilmelidir (A'Court 2002). Hastalar bu aşamadan sonra kardiyovasküler hastalık (KVH) risklerine göre üç gruba ayrılır:

1. Hafif riskli grup*:* Evre I veya II hipertansiyonu olan, herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan, hedef organ hasarına uğramamış 55 yaşından genç erkek ve 65 yaşından genç kadınları içerir. Bu olgularda 10 yıl içinde KVH geçirme riski %10'un altındadır.

2. Orta riskli grup*:* Diabetes mellitus dışında bir veya daha fazla sayıda ana KVH risk faktörüne sahip, hedef organ hasarı olmayan hastaları içerir. Bu olgularda 10 yıl içinde KVH geçirme riski %15 civarındadır.

3. Ağır riskli grup*:* Evre III hipertansiyonlu, hedef organ hasarı olan, kardiyovasküler hastalığa sahip veya diabetes mellituslu hastalardan oluşmaktadır. Bu grupta 10 yıl içinde KVH geçirme riski %20 ve üzerindedir (Padwal R ve ark.2001).

Bugün kabul edilen kan basıncı değeri istirahat halindeki normal bir yetişkinde 120/80 mmHg'dır. Herhangi bir kişide kan basıncı uyku sırasında düşük, sinirli ya da heyecanlıyken yüksektir. Normal şartlarda, sürekli olarak kan basıncı 120/80 mmHg (milimetre civa) üzerinde olan kişiler hipertansiyon hastalığı adayı kabul edilmektedir. Kan basıncı devamlı olarak 140/90 mmHg üzerinde seyrediyorsa hipertansiyondan bahsedilir.

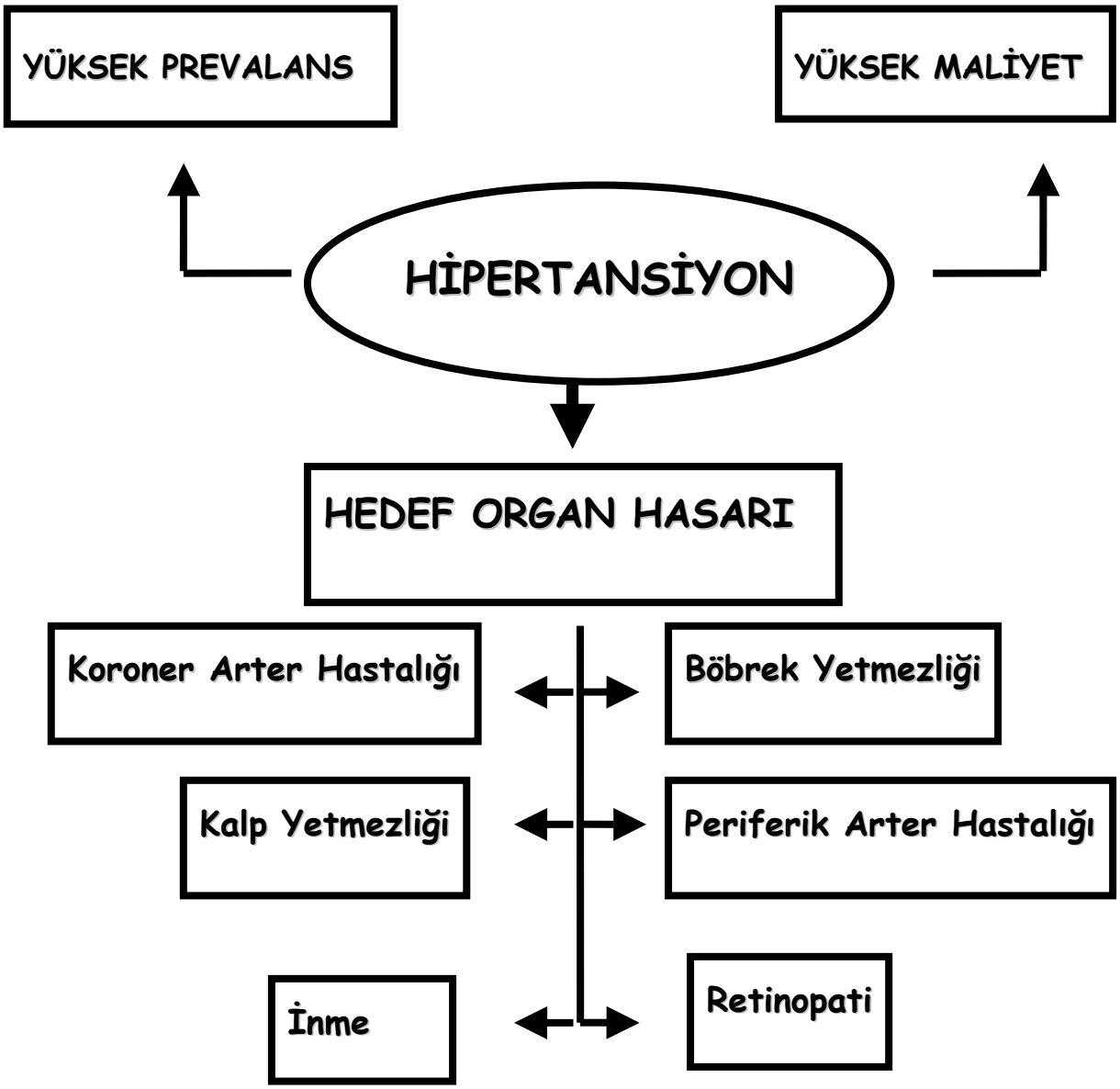
Çizelge 1.1. Erişkinlerde Kan Basıncı Sınıflaması

	Sistolik KB (mmHg)	Diyastolik KB (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120- 129	80- 84
Yüksek-normal	130- 139	85- 89
Evre 1 hipertansiyon	140- 159	90- 99
Evre 2 hipertansiyon	160- 179	100- 109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	≥110

Kan basıncı aynı birey içinde ve bireyler arasında farklılık gösterir. Bu nedenle bireyin kan basıncı (kan basıncının sfingomanometre ile ayrı ayrı zamanlarda en az 3 kez ölçülmesi) ortalaması alınarak belirlenmelidir. Sanayileşmiş ülkelerdeki yetişkin nüfusun %10-20 kadarında hipertansiyon bulunduğu hesaplanmaktadır Hipertansiyon siyah ırkta ve kadınlarda daha çok görülmektedir (Dyer ve ark.1999).

Kişinin yaşı, cinsiyeti ve ırkı hipertansiyon sıklığı konusunda belirleyici faktörlerdir. Hipertansiyon kalp hastalıkları için ana bir risk faktörüdür. Eğer tedavi edilmezse beyin dolaşımı, kalp, damar, göz ve böbrek hastalıkları için ciddi hastalık ve

ölüm oranlarında artışa sebep olur. Bir kez teşhis yapılıp tedavi başlanırsa artan kan basıncı düşürülebilir, kalp ve kalp dolaşım sistemindeki hastalık riski azaltılabilir.



Şekil 1.1 Hipertansiyon ve Etkileri (Ateş 2005)

Bu durumda etkili faktörün yaşam biçimi olduğu söylenebilir: Örn. tuz kullanımı, aşırı beslenme, hareketsiz yaşam, stres, vs.

1.1.1. Hipertansiyon Riskleri

Tansiyon yükseldiğinde başarısı, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi şikayetler olabilir. Ama hipertansiyon hastası olduğunu anlamanın tek yolu tansiyonun ölçülmesidir. Hipertansiyon bazı ailelerde çok görülmektedir. Dolayısıyla ailevi

(kalıtsal) olabilir. Diğer birçok durum hipertansiyona neden olabilmektedir. Bunlardan bazıları şunlardır: şeker hastalığı, şişmanlık, hareketsizlik, aşırı alkol kullanmak, çok tuzlu, çok yağlı ve bol kalorili (hamur işleri, tatlılar) yiyecekler yemek, sebze ve meyveyi az yemek. Tansiyonun yükselmesini engellemek ve meydana getirebileceği rahatsızlıkları engellemek için yaşam tarzını değiştirmek gerekmektedir. Yaşam tarzında değiştirilmesi gerekenlerin başında şunlar gelmektedir: Kilo kaybı. Alkol içmeyi terketmek. Haftada en az 4 gün, minimum 30 dakika spor yapmak, en azından açık havada yürümek. Dengeli beslenme. Bol sebze ve meyve yeme. Hamur işi ve tatlı gibi yağlı ve şekerli yiyeceklerden uzak durma. Hayvansal yağ ve doymuş yağ (margarin) kullanmamak. Yemeklere çok tuz atmak. Sigara içmemek. Kahve ve çayı az içmek.

Hipertansiyonlu hastalar kanama ve beyindeki kan damarlarının trombozuna (pıhtıyla tıkanmasına) diğerlerinden daha kolay yakalanırlar. Hipertansiyon ayrıca koroner arter hastalığına da büyük katkıda bulunur ki, bu hastalık sanayileşmiş toplumlarda ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir.

1.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Hipertansiyon, sıklıkla, nedenine göre sınıflandırılır. Buna göre iki tipi vardır.

- Sekonder (ikincil) hipertansiyon
- Esansiyel (primer - birincil) hipertansiyon

Tüm dünyada hipertansiyonla mücadelede primer, sekonder ve tersiyer korunma önlemleri kullanılmaktadır. Primer korunmada amaç, hastalık oluşmadan önce risk faktörlerini belirleyip düzelterek hastalığı önlemek; sekonder korunmada ise ortaya çıkmış olan hastalığı, henüz semptomların bulunmadığı erken dönemde yakalayıp, gerekli girişimlerde bulunmaktır. Tersiyer korunma ise semptomları ortaya çıkmış ve tanısı konmuş hastalığı tedavi etmek ve birinci basamakta esansiyel hipertansiyona yaklaşım komplikasyonların önlenmesi için gerekli girişimlerde bulunmak olarak belirlenebilir (Grundy ve ark 1997).

Hastalarla yoğun ilişkisinden dolayı primer ve sekonder korunmanın yapılacağı en uygun yer birinci basamaktır. Birinci basamakta çalışılan hekim hipertansiyona tanı

koyabilmeli, hastayı değerlendirip uygun tedaviyle izlemeli, bir üst basamağa sevk gerektiğinde bunu belirleyebilmelidir.

1.1.3. Sekonder (ikincil) Hipertansiyon

Hipertansiyon vakalarının yaklaşık %90'ı, neden (etiyoloji) bilinmediğinden primer ya da "esansiyel" hipertansiyon olarak adlandırılır.

Hipertansiyon vakalarının geriye kalan bölümüne, yani yaklaşık %10'una bu durumun nedeni bilindiğinden "sekonder " hipertansiyon denir. Böbrek kökenli olan (renal) hipertansiyon bunların en yaygın olanıdır. En sık saptanan sekonder nedenler obstrüktif uyku apnesi, renal parankim hastalığı, renal arter stenozu ve primer hiperaldos-teronizmdir. Feokromostoma, cushing sendromu, hiperparatiroidizm, aort koarktasyonu ve intrakranial tümörler gibi sekonder nedenler daha az sıklıkta görülmektedir.

1.1.4. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon)

Hipertansiyonun bu en yaygın şeklidir.Bilinen nedenlere bağlı değildir. Bu hipertansiyonun ortaya çıkış faktörleri hakkında kesin bilgimiz mevcut değildir. Esansiyel (primer, idiyopatik) hipertansiyon renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, feokromasitoma ve aldesteronizm gibi sekonder nedenlerin bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanır ve tüm hipertansiyon nedenlerinin %90'ından sorumludur (Michael ve ark. 2002).

Hipertansiyon vakalarının % 90′ın esansiyel hipertansiyon oluşturmaktadır. Günümüzün tıbbi olanakları, bu vakaların altında yatan hazırlayıcı nedeni henüz ortaya koyabilmiş değildir. Ancak ailesel eğilimin önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyon sıklıkla 25 -55 yaşları arasında başlamaktadır. İlk dönemlerde tansiyon yüksekliği tamamen yerleşmiş değildir. Fakat daha sonraları olay tamamen yerleşir ve tansiyonun sürekli olarak yüksek olduğu saptanır. Primer hipertansiyon ancak damar ve organların çalışmalarını bozduğu zaman belirtiler oluşturmaya başlar. Bundan önce ise uzun süren bir sinsi dönem geçirir. Bu sinsi dönemde teşhis edilmesi, genellikle rastlantılara bağlıdır. Bu dönemde teşhis edilmiş olan primer hipertansiyon vakaları, kişinin sağlığının geleceği açısından büyük önem taşımaktadır. Primer

hipertansiyon teşhisine varılabilmesi için, sekonder hipertansiyonun kesinlikle saf dışı edilmesi gerekmektedir. Yani yüksek tansiyona neden olan hastalıklardan hiçbirinin o kişide bulunmadığı ortaya konulmalıdır. Primer hipertansiyonun klinik belirtileri yüksek tansiyondan etkilenmiş olan damar ve organların bozulmuş olan işlevlerinden kaynaklanmaktadır. Kan basıncı, toplumda sürekli ve normal olarak dağılım gösteren bir değişkendir. Bu nedenle, hipertansiyon, anormallik tanımının keyfi ve pragmatik olduğu kantitatif bir fenomendir.70 yaş ve üzerindeki popülasyonda prevalans %70'e yaklaşmaktadır (Burt ve ark 1995).Antihipertansif ilaçlarla ilgili prospektif gözlemsel çalışmaların ve rondomize kontrollü çalışmaların verileri, genel kan basıncı düzeyleri ile koroner kalp hastalığı (CHD) ve felç riski arasında sabit, sürekli lineer bir ilişki göstermiştir (Collins ve ark.1990, Miyadera ve ark.2001). Genetik duyarlılık farklılıkları, büyük ölçüde benzer bir ortamda bulunan bir popülasyon içindeki kan basıncı varyasyonunun büyük kısmından sorumlu iken, çevresel faktörlerdeki farklılıklar büyük ölçüde popülasyonlar arasındaki kan basıncı düzeyi varyasyonunu belirler. (Hirata ve ark.1999).

Hipertansiyon insidansı yaşın ilerlemesi ile birlikte keskin bir şekilde artar ve yaşamın erken dönemlerinde erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranlar görülürken, yaşamın geç dönemlerinde bunun tam tersi söz konusu olur (Michael H ve ark.2002).

Ayrıca hipertansiyonun başlangıcında rolü olan ailesel faktörlerin etkiside toplumlarda oldukça fazladır. Hipertansiyon, kalp dolaşım sistemini, sinir ve hormon sistemlerini, böbrekleri içeren birden fazla sistemi etkileyen bir bozukluktur ve güçlü genetik faktörleri içerir. Bu faktörlerden birine ya da bir başkasına farklı derecelerde önem veren çok sayıda ve farklı ailesel geçiş teorileri öne sürülmüştür. Psikolojik stresle ilişkili olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin ve sodyum tutucu hormonların aşırı üretimi, potasyum ve kalsiyum alımının yetersiz olması, artmış ve uygunsuz renin sekresyonu, prostoglandinler ve nitrik oksit gibi vazodilatatörlerin eksiklikleri, direnç damarlarında konjenital anomaliler, diabetes mellitus, insülin direnci, obezite, damar büyüme faktörlerinde aktivite artışı ve hücresel iyon transportunda değişme gibi birçok patojizyolojik faktör, esansiyel hipertansiyonun oluşmasında rol oynarlar (Michael ve ark.2002).

1.1.5. Esansiyel Hipertansiyon Riskini Artıran Faktörler

Esansiyel hipertansiyon ayrıca bazı risk faktörleri ile de ilgidir. Bu faktörler hipertansiyonu daha yaygın ve/ya da daha şiddetli yapmaktadır. Bu faktörler;

- sıvı ve hacim kontrolünde değişiklikle sonuçlanan böbrek işlev değişikliği
- böbreklerden tuz ve su atılmasını kontrol eden, sistemde anormallik
- kılcal damar duvarlarında sodyum ve tuz artışı
- basınç kontrolü yapan organların yeniden düzenlenmesi
- diyetteki tuz miktarının yüksek olması
- anormal psikolojik uyarı
- ırk
- cinsiyet
- yaş
- şeker hastalığı
- aile hikayesinde hipertansiyon
- hiperlipidemi (hiperkolesterolemi)
- sigara içimi

Esansiyel hipertansiyon, kalıtsal olduğu düşünülen, şişmanlarda, büyük kentlerde yaşayanlarda ve içe dönük kişilerde daha sık görülen, 40 yaşından sonra beliren, daha çok sistolik basınç yükselmesiyle karakterize, zamanla ateroskleroza zemin hazırlayan, kalp yetmezliği ve beyin kanamasıyla ölüme neden olabilen majör global bir toplum sağlığı problemidir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kan basıncında artış 'esansiyel' olarak kabul edilmelidir. Bu durum, toplum sağlığı stratejilerinin birleştirilmesi ve risk altındaki kişilerin tanımlanması ve tedavisine dayalı 'yüksek risk' yaklaşımı yoluyla büyük ölçüde önlenebilir. Dünya genelinde, toplumlarda, kan basıncı kontrolünde önemli ilerlemeler, toplum politikasındaki gelişmelere bağlıdır.

Günümüzde çocuklar ve erişkinlerde obezite prevalansını düşürmeye yönelik toplum politikalarının, tuz alımının azaltılmasının (özellikle işlenmiş besinlerde), sebze ve meyve tüketiminin özendirilmesinin, alkol tüketiminin düşük düzeyde tutulmasının ve düzenli egzersizin, toplumda ortalama kan basıncını ve hipertansiyon prevalansını azaltacağını gösteren çok miktarda bulgu vardır (MacMahon ve ark.1990).

Diabette artmış koroner kalp hastalığı riski, arterial hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi kısmen kanıtlanmış risk faktörleriyle açıklanır. Buna ek bir risk faktörü de diabette kesin olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen hiperhomosisteinemidir (Yenigül 2001, Ueland ve ark.1993). Uzun süredir yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, farklı nedenlerden dolayı kan homosistein düzeyindeki artışın, erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan tıkayıcı damar hastalıkları (tromboembolik hastalıklar) için tek başına bir risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir. Homosistein terimi hiperhomosisteinemili hastaların plazmasında bulunan homosistein, homosistin, homosisteine bağlı disülfitler ve homosistein tiolaktonunu kapsar.

1.2. Homosistein

Homosistein, kükürt içeren bir aminoasit olmakla birlikte, bütün proteinlerin yapısal bileşeni olarak görev yapan 20 aminoasit arasında yer almayan, diyetle birlikte alınan ve metiyoninin metabolizması sonucu oluşan metabolik bir ara üründür (Cooper ve ark.1983).

Hem homosistein hem de metiyonin birbirlerinin öncü maddeleri olup birinin detoksifikasyonu diğerinin sentez aşamasını oluşturmaktadır. Bu ilişkinin temelini metiyonin metabolizması oluşturur (James ve ark. 2003). İnsanda bilinen hiçbir proteinin yapısına katılmaz ve hayvansal ürünlerle alınır (Altınova ve ark.2003).

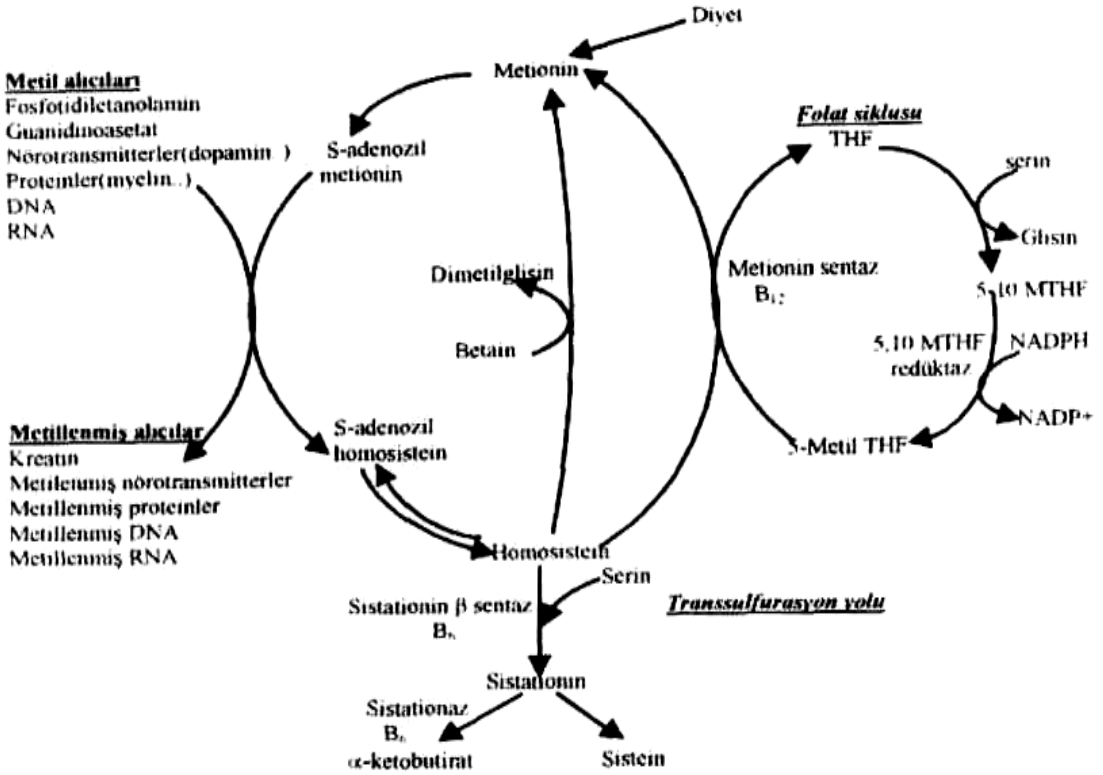
Homosistein ile yapılmış birçok çalışmada homosistein, homosisteine bağlı mikst disülfitler, homosistein tiolakton, serbest homosistein ve proteine bağlı homosistein olmak üzere total homosistein havuzunun % 70 ile % 80' ini kapsar. Normal toplam homosistein konsantrasyonu açlıkta 5 ile 15 μmol/L arasında değişir (Ueland ve ark. 1993, Jacobsen ve ark. 1994, Van den Berg ve ark. 1995).

Kang ve arkadaşları homosisteinemiyi 15 ile 30 μmol/L arasında hafif, 30 ile 100 μmol/L arasında orta, 100 μmol/L' nin üzerinde de ağır olarak sınıflandırmıştır (Kang ve ark.1992).

Plazma homosistein artışlarının tipik olarak iki nedeni vardır. Homosistein metabolizmasından sorumlu bir enzimin genetik defekti veya vitamin kofaktör eksikliğine yol açan alım eksikliği. Homosistinüri veya hiperhomosisteinemi nadir genetik enzim eksiklikleri neticesi oluşur ve yüksek miktarlarda plazma ve idrar homosisteinine yol açar. Sistatyonin beta sentetaz eksikliği ağır homosisteineminin en sık görülen genetik bozukluğudur. Bu hastalığın homozigot formu olan konjenital homosistinüri açlık esnasında 400 μmol/L' ye varan plazma homosisteini ile karşımıza çıkacağını ifade etmişler (Dudman 1993**,** Gallagher ve ark.1996).

Homosistein 2 temel yolla metabolize olur.

A) Metiyoninin artmış olduğu durumlarda trans-sülfürasyon yolu ile metabolize olur. Homosistein serinle geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve sistatiyona dönüşür. Bu reaksiyon ko-faktör olarak B6 vitaminin kullanır ve sistatiyon beta sentetaz enzimi ile katalize edilir. Sistatiyon B6 vitaminini ko-faktör olarak kullanan sistatiyonaz enzimi ile hidrolize olarak sisteine metabolize olur.



Şekil 1.2. Homosistein metabolizması (Demirel 2007).

B) Metiyoninin düşük olduğu durumlarda ise primer olarak remetilasyon ile metabolize olur. Remetilasyon da 2 şekilde oluşur.

1) 5-metil tetrahidro folatdan kobalamin bağımlı metiyonin sentetaz enzimi ile metil grubu alarak tekrar metiyonine dönüşür. 5-metil tetra hidrofolat ko-faktör olarak riboflavin kullanan metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) yolu ile oluşur.

2) Metil vericisi olarak betaini kullanır ve betain-homosistein metil transferaz enzimi ile oluşur (BHMT).

Plazmada yaklaşık olarak %75'i proteinlere bağlı olarak, %25'inde homosistein dimerleri olarak dolaşır (Desouza ve ark 2002). Kolestiramin kobalamin emilimine olan etkileri nedeniyle homosisteinde artmaya neden olmaktadır. Nikotinik asit pridoksal kinazı inhibe etmekte bunun sonucu olarak da sistatiyon beta sentetaz aktivitesi için gerekli olan pridoksinde azalmaya neden olarak homosistein düzeyinde

artmaya neden olmaktadır. Munshi ve arkadaşları tip 2 DM'li hastalarda metiyonin yüklemesi sonrası homosisteinde %40 oranında artma tespit etmişlerdir (Munshi ve ark.1996).

İnsülinin aminoasit metabolizmasına güçlü etkileri vardır ve plazma metiyonin düzeyini azaltır. Hepatik transsülfürasyon enzimlerine etki etmektedir. Sistatiyon beta sentetaz ve MTHFR enzimelerine etkisi hiperinsülineminin derecesine bağlıdır. Endojen östrojenin arttığı en klasik durum olan gebelikte homosistein seviyeleri düşmektedir. Metiyonin yükleme testi ile olan yükselme postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha belirgindir. Postmenopozal kadınlar östrojenle tedavi edildiklerinde homosistein azalmakta iken premenopozal kadınlara verilen östrojenle değişmemektedir. Hcy düzeyi, 15 -30µmol/L düşük, 31 -100µmol/L orta, >100 µmol/L yüksek hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (Stanfer ve ark.1992, Graeme ve ark. 2004).

Homosistein iskelet kasındaki bağlantı bölgelerinde kreatinin sentezinde kullanılmaktadır. Metotreksat folat metabolizmasına olan etkileri nedeniyle homosisteinde yükselmeye neden olmaktadır. Bu etki hem romatoid artrit hem de kanser tedavisi kullanımında görülür. Folik asit verilmesiyle bu etki kaybolmaktadır. Ayrıca sülfasalazin de homosistein düzeyini artırmaktadır. Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital ile folat metabolizması etkilenmekte ve homosistein düzeyleri artmaktadır (Desouza ve ark.2002).

Homosisteinin kendisininde epileptik etkisi vardır. Petri ve arkadaşları SLE'li hastaları taramış ve %51 inde hiperhomosisteinemi tespit etmişler. Ayrıca inme ve arteryel trombotik olayları artırdığını da tespit etmişlerdir (Petri ve ark.1996).

Selhub ve arkadaşlarının Framingham kalp çalışması katılımcıları ile yapılan çalışmasında extrakraniyal karotid arter stenozu ile homosistein düzeyleri arasında pozitif ve buna ek olarak folat ve pridoksal fosfat ile homosistein düzeyleri arasında negatif ilişki ortaya konulmuştur. Yaşlanma ile olan artışın vitamin düzeylerinden bağımsız olduğu ve yaşlanma ile azalan sistatiyon beta sentetaz enzim aktivitesindeki düşmeye bağlı olduğu düşünülmüştür. Erkeklerde daha yüksek homosistein seviyeleri saptanmış ve bunun daha düşük olan B vitamini seviyelerinden kaynaklandığı

saptanmıştır. Hiperhomosisteinemi için kritik düzey belli değildir. 15.8 micromol/L düzeyleri olan erkeklerde 14.1 micromol/L olanlara göre kalp krizi riskinin 3.4 kat arttığı gösterilmiştir. 14 micromol/L düzeyi alındığında vitamin düzeyi ile olan ilişki çok daha belirgin olmaktadır (Guttormsen ve ark.1996).

Verhoef ve ark. çalışmalarında ise homosisteinin direk etki ile vasküler düz kas hücre proliferasyonunu uyardığı göstermişler. Proliferasyona olan bu etki metionin, sistein, glutatyon ve timidin ile denenmiş ve sonuç olarak homosisteinin bu etkisinin serbest sülfidril grubu yoluyla olabileceği düşünülmüştür (Verhoef ve ark.1997).

Homosistein düzeyi yüksek olan % 20'lik grubun ateroskleroz riskinin diğer % 80'lik gruba göre 2, 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sigara içen kişilerde homosistein düzeyleri de yüksek olduğunda kroner arter tıkanma riski 4 katına çıkmakta ve hipertansiyon eşlik eden vakalarda da 11 kata varan risk artışı görülmektedir (Jungers ve ark.1997).

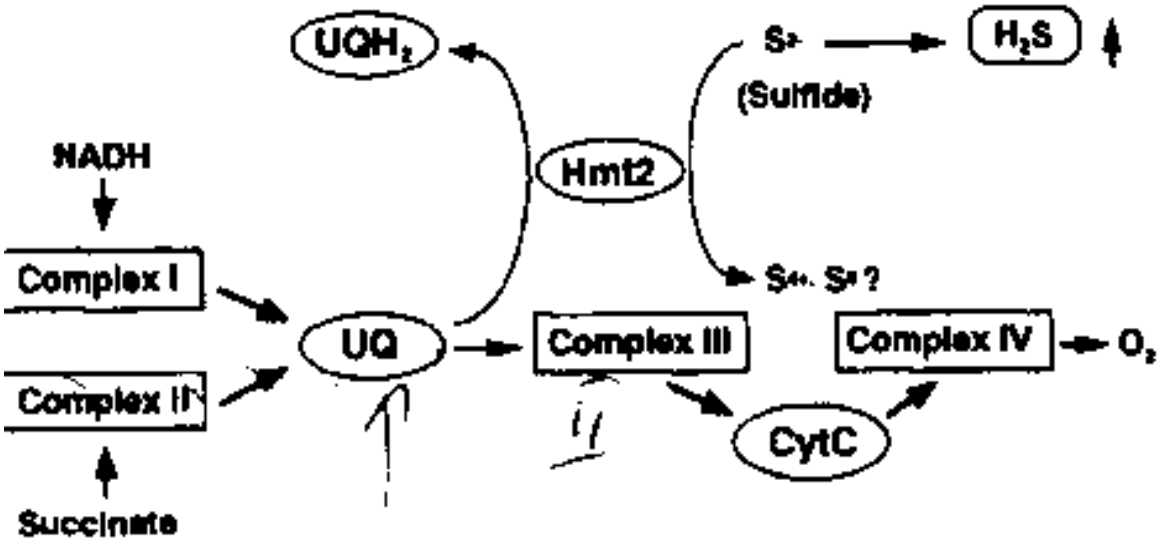
Homosistein serbest radikaller grubuna dahil edilen bir parametre olarak kabul edilmektedir (Çıkım 2002) Hiperhomosisteinemi vücutta bir çok zararlı etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları arasında serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturması ve bu olayın sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagulasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması sayılabilmektedir (Boushey ve ark.1995, Brattstrom ve ark.1989). Özellikle oksitleme, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküler ile kolayca reaksiyona girer ve böylece hücrelere, canlıya zarar verebilirler. Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stresin önlenmesi ve etkisinin en aza indirilmesi için yeterli miktarda diyetsel antioksidan tüketilmelidir (Weinbrenner ve ark 2003). Son yıllarda Koenzim Q'nun bu amaçla kullanımı gittikçe artmaktadır. Koenzim Q öncelikli olarak suboptimal hücresel enerji metabolizması ve oksidatif yaralanmalara bağlı pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan vitamin benzeri bir antioksidandır.

1.3. Ubikinon (CoQ)

Koenzim Q, vücuttaki kimyasal reaksiyonlara enerji sağlanmasında önemli rol oynayan elektron taşıma zincirinin esansiyel bir kofaktörü, mikrozom, mitokondri gibi

çeşitli organelleri ve hücreleri çevreleyen lipid membranların bileşeni olan lipofilik bir antioksidandır. Antioksidanlar vücut tarafından üretilmelerine rağmen, kandaki seviyeleri yaşlanma, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle azalmaktadır. Koenzim Q, iyi bir antioksidan olarak mitokondriyal iç membranındaki solunum zincirinin elektron ve proton transportuna katılır ve oksidatif stresi azaltarak, hücre ve dokularda serbest radikal oksidasyonunu önler. Koenzim Q' nun oksidatif strese ve azalmış antioksidan kapasiteye bağlı olarak ilerleyen çeşitli hastalıklardaki ve mitokondriyal düzensizliklerdeki potansiyel yararlılığı vardır.

CoQ, canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan poliizoprenoid birimi bağlanmış bir kinon halkasından ibarettir. Ubikinonun yan zinciri, polipirenil di fosfat sentetaz enzimi tarafından sentezlenir (Grünler J ve ark.1994, Okada K ve ark.1996). CoQ, iki elektron ve iki proton transfer eder. Canlı organizmalarda elektron transport sisteminin bir bileşenidir(Mehmetoğlu 2002). Solunum zincirinde CoQ'nun I.kompleksi (veya II.) elektronları kompleks III'e transfer eder (Murray ve ark.1993).



Şekil 1.3. Canlı organizmalarda elektron transport sistemi (Murray ve ark.1993)

Ubikinon; golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom organellerinin zarlarında ve hücre zarlarında da bulunur (Collins ve ark.1981). Antioksidanlar, oksit giderici her türlü maddeye verilen addır. Vücut tarafından üretildiği gibi vücuda dışardan da

alınabilirler. Her ne kadar karaciğer, kalp ve böbrek gibi et ürünlerinde ve balıkta yüksek oranda bulunsa da koenzim Q hapları şeklinde vücuda alınması daha etkilidir.

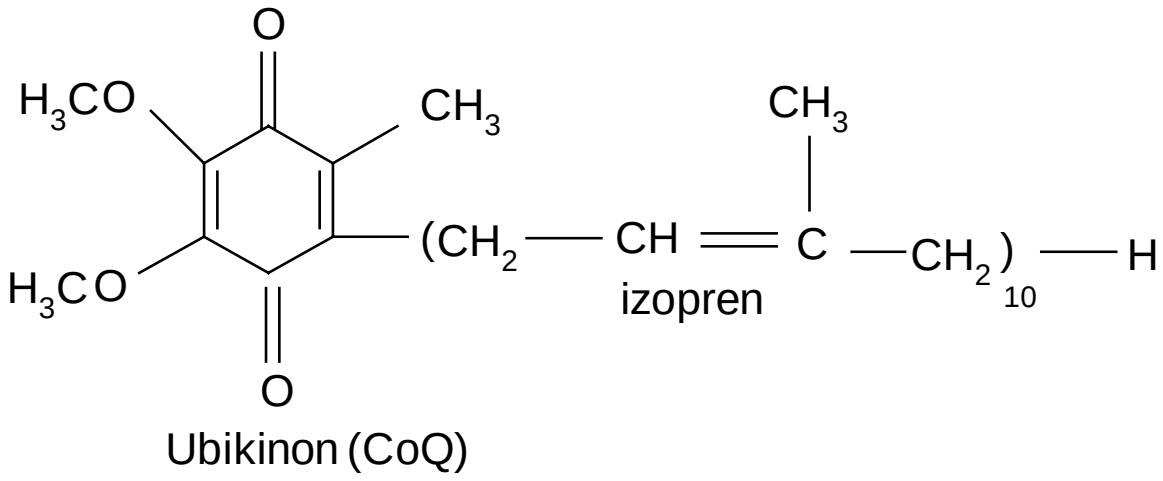
Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküler ile kolayca reaksiyona girer ve böylece hücrelere, canlıya zarar verebilirler. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek (onlarla bağ kurarak) hücrelere zarar vermelerini önlerler. Bu özellikleriyle hücrelerinin anormalleşmesine ve sonuç olarak tümör oluşturma risklerini azalttıkları için, daha sağlıklı ve yaşlılık etkilerinin minimum olduğu bir yaşam oluştururlar. Tıbbi istatistik çalışmaları ne kadar dozda antioksidan alınırsa kanser ve kalp krizi gibi amansız iki hastalığa yakalanma ihtimalinin o denli azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca bulaşıcı hastalıklar ve katarakt konusunda da yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak bu etki, oluşmuş hastalığın tedavisi değil, hastalıkların ilerlemesini yavaşlatma şeklindedir. Antioksidan alım miktarı arttıkça koruyucu etkinin de daha fazlalaştığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Canlı organizmalarda yan zincirin uzunluğuna bağlı olarak değişen, farklı türde CoQ bileşikleri vardır. Mesela; insanlarda CoQ10'u üretir. Fare ve zea CoQ9'u üretebilir. Echeridia Coli CoQ8'i üretir. Saccaromyces cerevisia CoQ6'yı ürertir (Collins ve Jones.1981).

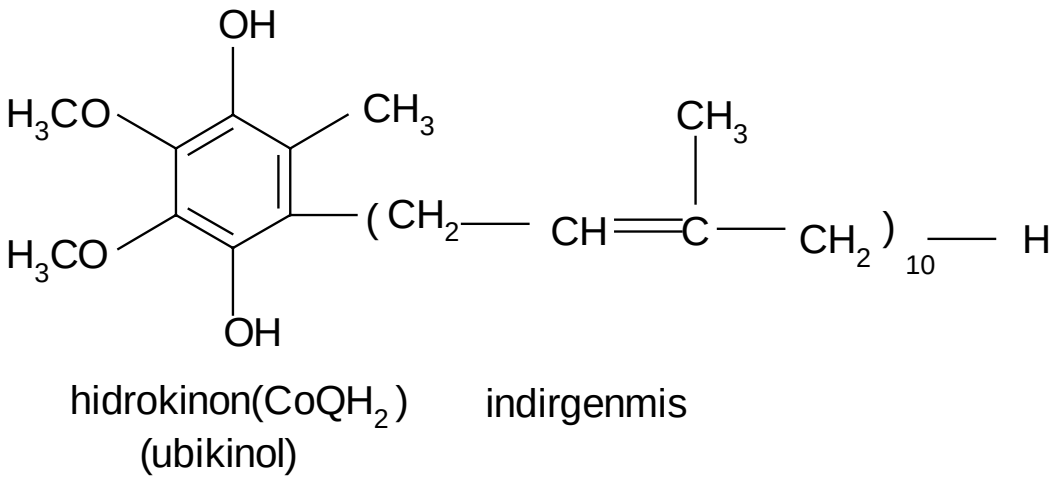
Çeşitli ubikinon türleri arasından; ubikinon UQ -10 (CoQ10), ilaç olarak kullanılır ve son zamanlarda besin katkısı maddesi olarak da kullanılmaktadır (Collins ve ark.1981, Okada ve ark.1997).

Lipit antioksidantı olan CoQ10 yalnızca insanda sentezlenir ve bundan dolayı besin katkı maddesi olarak yan etkisi oldukça azdır.

Bu çalışmada bahsedilen CoQ, CoQ10 ' dur.



Şekil 1.4. Ubikinon (Mehmetoğlu 2002)



Şekil 1. 5. Ubikinonun yükseltgenmiş hali (Mehmetoğlu 2002)

Fermentasyon ürünü olan CoQ, kimyasal olarak sentezlenenden daha yaygın olarak bulunur. Genetik mühendisliği, ubikinon üretimine ilk olarak E.coli de başladı (Yoshida ve ark.1998).

Koenzim Q özellikle kanser ve nörolojik hastalıklara pozitif etkisi olan önemli bir antioksidandır. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek (onlarla bağ kurarak) hücrelere zarar vermelerini önlerler. Koenzim Q ilk olarak sığır eti

mitokondrisinden izole edilmiştir. Koenzim Q enerji metabolizmasına bağlı pek çok aktivite için hayati önem taşıyan, her yerde bulunan bir bileşiktir. Pek çok sebepten dolayı bozuk olan enerji metabolizmasına destek sağlayıcı bir faktör olarak belirtildiği için, koenzim Q'nun kardiyak, nörolojik, onkolojik ve immünolojik hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Zhu ve ark. 2002). Bütün canlı organizmalarda ilk vitamin olarak düşünülen ubikinon üretilebilir.

Koenzim Q'nun faydalarını araştıran çalışmalar Parkinson hastalığı ve bazı ensefalomoyelopatiler gibi nöro-dejeneratif bozukluklar için umut verici bir tedavi şekli olduğunu göstermiştir. Q minimal düzeydeki yan etkileri ve başka ilaçlara karşı düşük etkileşim potansiyelleri dolayısıyla güvenilir bir takviye olarak gözükmektedir (Bonakdar ve ark 2005).

Koenzim Q'nun, ana görevi adenozin trifosfat üretmek olan mitokondriyal oksidatif solunum zinciri için de hayati önem taşımaktadır. Koenzim Q kalp hücrelerinden adeninnükleotid birikimin kayıplarını önleyerek adenozin trifosfat seviyelerini artırmaktadır. Buna ilaveten, koenzim Q, kalsiyumun aşırı yüklenmesini azaltmak için kalsiyum kanallarının dolaylı bir stabilizatörü ve bir antioksidan temizleyici olarak lipid peroksidasyonunu önleyici aktivite göstermektedir. Koenzim Q öncelikli olarak suboptimal hücresel enerji metabolizması ve oksidatif yaralanmalara bağlı pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan vitamin benzeri bir maddedir. Enerji metabolizmasındaki bozukluklarda destek sağlayıcı bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden, kardiyak, nörolojik, onkolojik ve immünolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmasının faydalı olduğu kaydedilmiştir. (Zhu ve ark. 2002).Bu amaçla Japonya'da 1974'den beri konjestif kalp yetersizliği (KKY)tedavisinde kullanılmaktadır **(**Zuhani ve ark1989).

KKY hastalarının miyokardında koenzim Q konsantrasyonu azaldıkça oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir **(**Zuhani ve ark. 1989).

Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stresin artması biyomoleküllere (proteinler, DNA ve lipidler gibi) zarar verir, koroner kalp hastalığı ve kanser gibi hastalıkların riskini artırır. Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stresin önlenmesi ve etkisinin en aza indirilmesi için yeterli miktarda diyetsel antioksidan tüketilmelidir

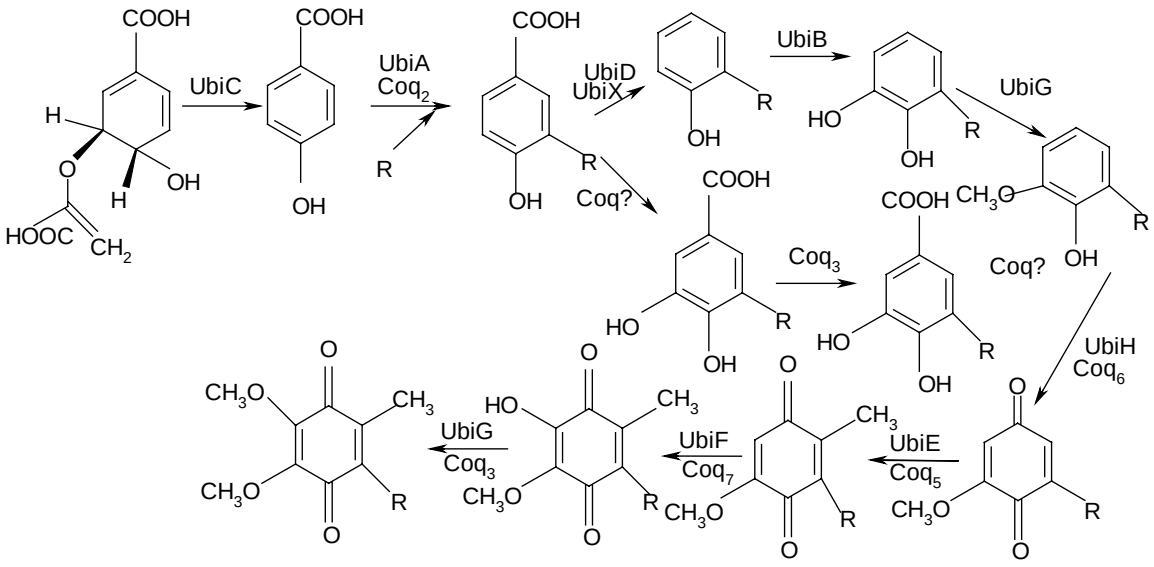
(Weinbrenner ve ark 2003). Son yıllarda Koenzim Q'nun bu amaçla kullanımı gittikçe artmaktadır. Koenzim Q10 (2, 3 dimetoksi-5 metil-6 dekaprenil benzoquinon) yağda çözünebilir vitamin benzeri bir quinondur. Yüzden fazla tek preparatlı ve kombinasyon preparatlı üründe mevcuttur ve 2002'de ABD'de 200 milyon doların üzerinde satışı yapılmıştır.

1.3.1.Ubikinon Biyosentezi

CoQ'nun biyosentez yolu; E.Coli ve S.cerevisia mutantlarının genetik analizi sonucunda ortaya çıkarılmıştır.

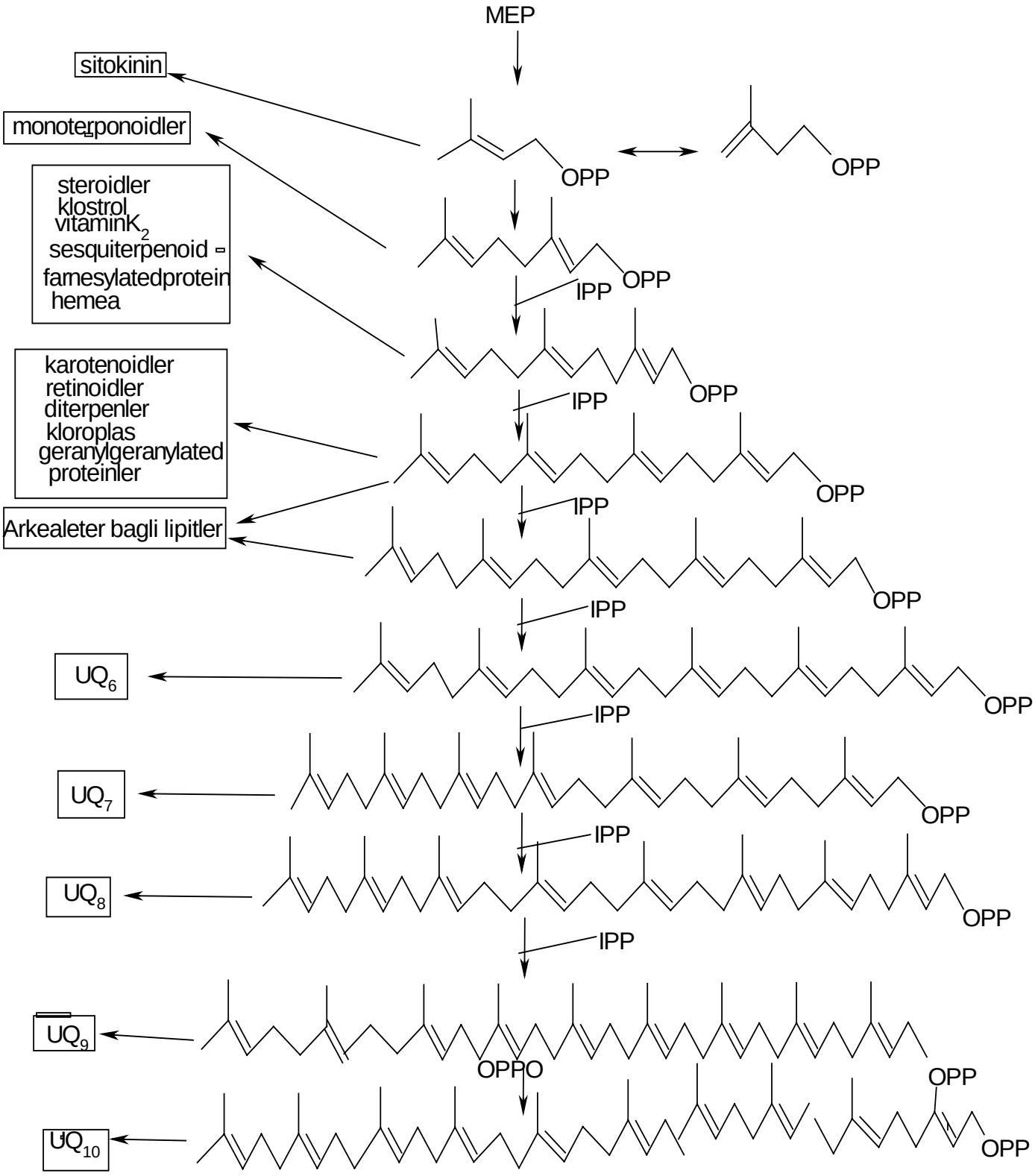
CoQ sentezinin parahidroksi benzoat'tan (PHB)başlayıp, 8 enzimle 9 basamakta gerçekleştiği düşünülmektedir.

Koenzim Q'nun sentezi



Şekil 1.6. Koenzim Q sentezi (Okada ve ark 1997)

Ubikinonun yan zincirinin oluşması için izoprenoid kondansasyonu yapılır (Okada ve ark 1997)



Şekil 1.7. İzoprenoidin Vücutta Sentezlenmesi(Okada ve ark 1996)

1.3.2. Ubikinonun Biyoüretimi

Fotosentetik bakteri ve mayaları içine alan mikroorganizmalar tarafından CoQ üretilir. Burada UQ10, fermentasyon ürünü olarak ortaya çıkar. Fermentasyon ürünü olan bu CoQ ürünü, kimyasal olarak sentezlenenden daha yaygın olarak bulunur (Zuhani ve ark 1989).

1.3.3. Ubikinonun Yeni Rolleri

Elektron transport sistemi mitokondride bulunmasına rağmen, ubikinonnun dağılımı sadece mitokondri ile sınırlanmamaktadır. Ubikinon; golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom organellerinin zarlarında ve hücre zarlarında da bulunur (Ernester ve Dallner 1995). Bu şekilde yaygın olması, elektron transfer görevinin yanında başka görevlerinin de olduğunu düşündürmektedir. Ubikinonun antioksidan özelliği çok sayıda mikroorganizmalar üzerinde çalışılmış ve onların çoğunda bu özellik gözlenmiştir. Bileşiğin antioksidan özelliği, membranda lipit peroksidasyonuna karşı koruma sağlamasıdır. Ubikinol, lipit peroksidasyonunu önlemek için E vitamini gibi bir dereceye kadar bir antioksidan olarak görev yapar (Frei ve ark 1990). Peroksidasyon ise DNA'ya ve LDL'ye zarar verir (Kontush ve ark 1995). Ubikinol ve vitamin E sinerjik olarak lipid proksidasyonunu önlerler (Ernster ve Dallner 1995). Yapılan bazı çalışmalara göre ubikinon eksikliği olan bakteriler, oksidatif strese karşı çok daha hassastırlar (Søballe ve Poole 1999, Suzuki ve ark 1997).

1.3.4. CoQ'nun Kullanıldığı Hastalıklar

Parkinson hastalığı ve mitokontriyal sitopatiler

Konjestif kalp yetmezliği,

Hipertansiyon

İskemik kalp rahatsızlığı

Diyabet

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Gereçler

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve esansiyel hipertansiyon tanısı konulan 38- 79 yaşları arasında hastalarla 30 hasta (10Erkek, 20kadın) ile, aile hikâyesinde herhangi bir hastalığı olmayan 38- 83 yaşları arasında 30 sağlıklı şahıs (12Erkek, 18Kadın) üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların seçimi klinik kriterlere göre yapıldıktan sonra herhangi bir tedaviye başlanmadan önce kan örnekleri alındı. Kontrol vakalarının herhangi bir şikâyetleri veya patolojik bulgularının bulunmamasına dikkat edildi.

Hastaların büyük tansiyonu 120- 220, küçük tansiyon 80- 120 arasında, kontrollerin büyük tansiyon 115- 130 küçük tansiyon 75-90 mmHg arasında idi. He iki grubun tansiyonları arasındaki fark istatistiki açıdan önemliydi. Yine her iki grubun kan lipid düzeyleri arasında istatistiki açıdan önemli bir fark yoktu.

Çizelge 2.1: Kontrol ve Hasta Gruplarına Ait Lipit Parametreler

PARAMETRE	KONTROL	HASTA	P
Kolestrol	196, 31±23, 1	211, 45±20, 1	Ö.D
Trigliserit	150, 14±17, 2	151, 30±18, 8	Ö.D
HDL	41, 35±9, 1	48, 14±8, 5	Ö.D
LDL	123, 70±15, 0	133, 21±13, 6	Ö.D
VLDL	29, 32±8, 5	30, 14±9, 8	Ö.D
Lp (a)	18, 3±4, 1	19, 7±5, 1	Ö.D

Ö.D:Önemli değil

2.2. Yöntem

Hastalardan 12- 14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde 8- 10 ml antikoagülansız kan örnekleri alındı. Kan örnekleri pıhtılaştıktan hemen sonra bekletilmeden santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum örneklerinden koenzim Q ve homosistein düzeyleri ölçümü için çalışma gününe kadar -25^{o}C'de saklandı.

2.3. Kullanılan Cihaz ve malzemeler

- Santrifüj (Hettich Rotofix 32)
- Santrifüj (Hettich Mikro 200)
- Vortex (Nüve)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- HPLC cihazı (Agilent 1100)
- Su banyosu (Dedeoğlu)
- HPLC kolonu
- Koenzim Q kolonu
- Homosistein kiti (Chromsystems)
- Koenzim Q kiti (Chromsystems)

2.4. Homosistein ölçümü

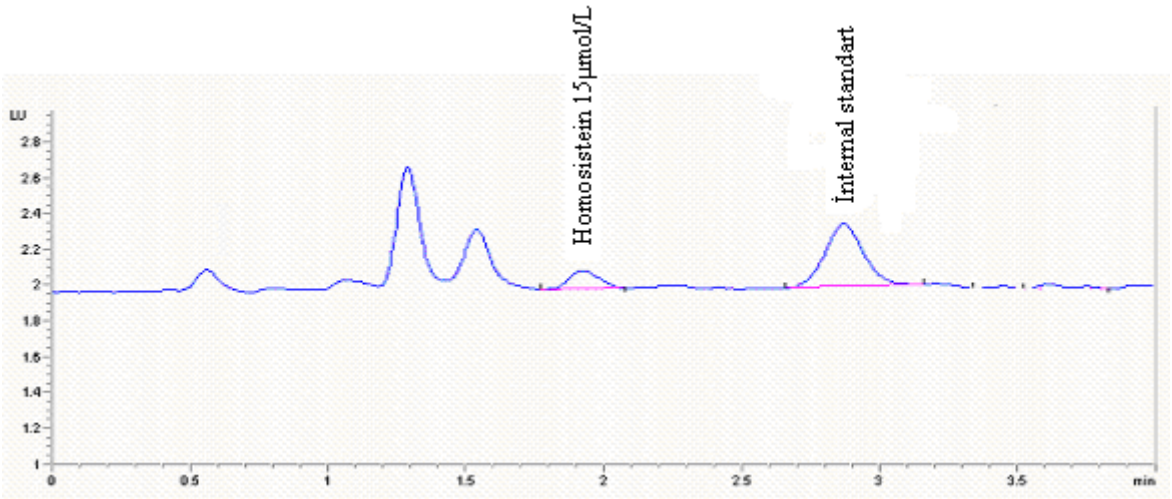
Homosistein ölçümü, Chromsystems marka ticari kit kullanılarak Agilent 1100 marka HPLC cihazında firma tarafından verilen prospektüse göre aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

100µl serum, 25µl internal standart ve 25µl indirgeyici reaktif kahverengi bir eppendorf tüp içerisinde 2- 3 sn kadar vortekste karıştırıldıktan sonra 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 100µl çöktürücü reaktif aynı eppendorfa ilave edilip 30 saniye karıştırıldı ve 9000 rpm'de 6 dakika santrifüj edildi. Süpernatandan 50µl alınıp beyaz eppendorf tüpte 100µl derivatizasyon reaktif-1 ile 1-2 saniye karıştırılıp 50-

55°C'de su banyosunda 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra buz banyosunda soğutulup 20µl enjeksiyona ayarlanmış HPLC agilent 1100 cihazında ölçüm yapıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz homosistein ölçümüne ait standart kromatogram örneği şekil de verilmiştir.

Grafik 2. 1 Homosisteinin değişimi



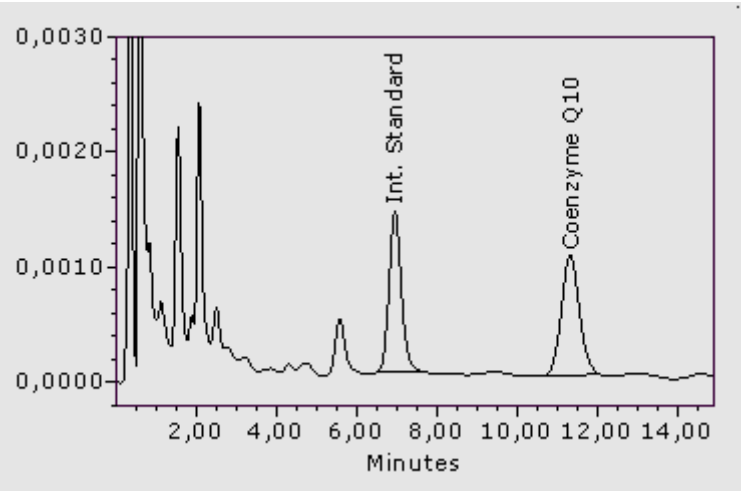
2.5. Koenzim Q ölçümü

Koenzim Q ölçümü, Chromsystems marka ticari kit kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile firma tarafından verilen prospektüse göre aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

500µl serum, 250µl internal standart kahverengi bir eppendorf tüp içerisinde 1-2 sn kadar vortekste karıştırıldıktan sonra 500µl indirgeyici reaktif 1 eklendi ve tekrar 30sn vortekste karıştırıldı. 10 dakika + (2 – 8) buzdolabında bekletildi. Daha sonra 13 000 rpm de 5 dk santrifüj edildi ve üzerine 100µl indirgeyici reaktif 2 eklenip 30 sn vortekste karıştırıldı. Tekrar 13 000 rpm de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatantlar sample clean up column'a dökülüp 500µl yıkama solüsyonu 1 ve 160µl yıkama solüsyonu 2 ile 2000 rpm de sırasıyla 1 ve 2 dk santrifüj edildi. En son temiz tüplere alınan sample clean up column üzerine 250µl elution solüsyonu eklenip 2000 rpm 1dk santrifüj sonrası elde edilen sıvı HPLC agilent 1100 cihazına 50µl olarak enjekte edildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz koenzim Q ölçümüne ait standart kromatogram örneği aşağıda verilmiştir.

Grafik 2.2 Koenzim Q'nun değişimi



3. BULGULAR

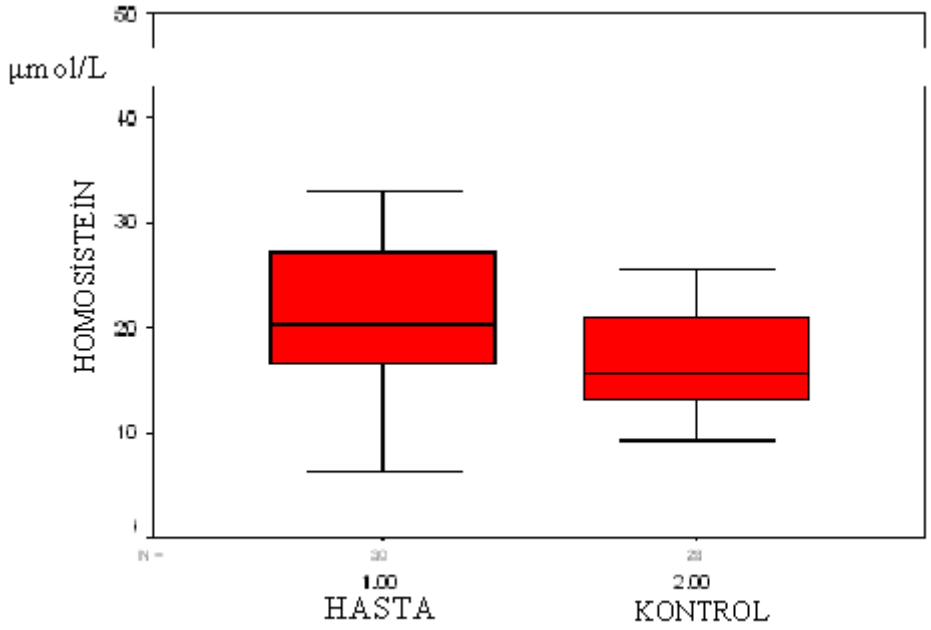
Her iki gruba ait bulgular tablo1.2 de toplu halde verilmiştir.

Çizelge 3.1: Esansiyel hipertansiyon hastaları ve sağlıklı kontrollere ait serum homosistein ve CoQ parametrelerinin karşılaştırılması

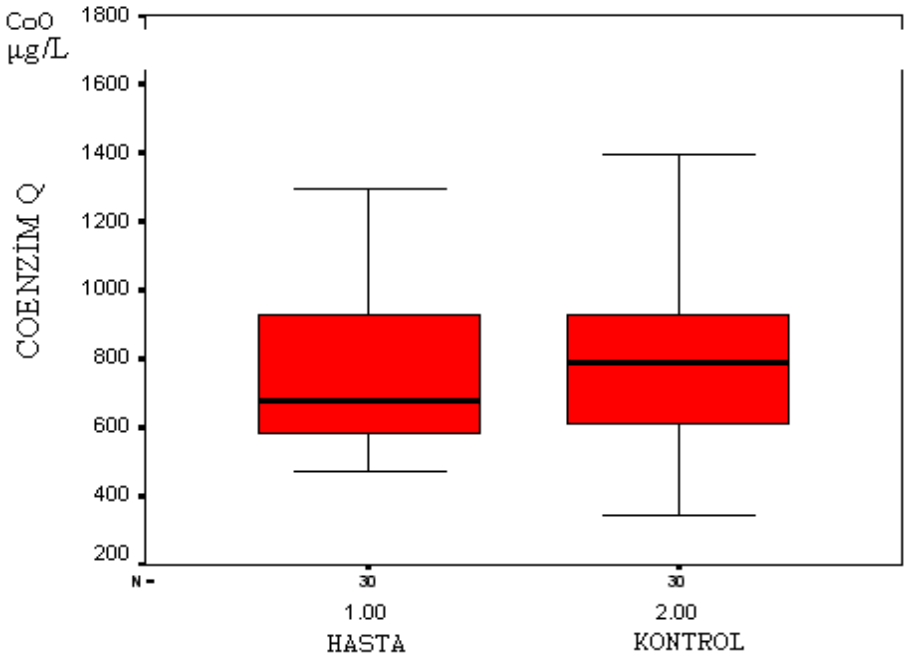
PARAMETRE	n	GRUP	X±SD	t	P
Homosistein	30	Kontrol	11, 16±3, 18 µmol/L	1, 426	0.01
	30	Hasta	17, 35±4, 81 µmol/L		
CoQ	30	Kontrol	810, 07±278, 63 µg/L	-0, 102	0, 920
	30	Hasta	801, 22±285, 91 µg/L		

Tablodan görüldüğü gibi esansiyel hipertansiyon hastalarına ait homosistein degerleri kontrollere göre biraz yüksektir. Bu yükseklik istatistik açıdan önemlidir. CoQ değerleri ise kontrollere göre biraz düşük bulundu. Fakat aradaki fark istatistikî açıdan önemli değildi.

Grafik:3.1 Homosistein Değerleri



Grafik:3.2 Koenzim Q Değerleri



4. TARTIŞMA

Homosistein serbest radikaller gibi etki gösteren ve son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu kabul edilen, protein yapısına girmeyen bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi vücutta birçok zararlı etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları arasında serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturması ve bu olayın sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagulasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması, LDL oksidasyonu yaparak aterosklerozu artırıcı etkiler ortaya çıkarması sayılabilir. Antioksidanların kolesterol oksidasyonunu engelleyerek aterosklerozun önlenmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür(Balkan 2005, Adams ve ark. 1993).

Homosistein, metionin'den sentezlenen bir aminoasittir. Kofaktör olarak vitamin B_{12} ve folik asite ihtiyaç duyar. Ayrıca, B6, B12, Folik asit vitamini aracılı üç yol ile metabolize edilir. Hcy kan düzeylerinin genetik enzim çeşitliliği ve diyetle vitamin alınımıdan etkilendiğini ortaya konmuştur (Balkan 2005, Adams ve ark. 1993). Hcy, kanda albumine bağlı olarak taşınmaktadır. Serum hcy düzeyleri, serum kreatinin düzeyleri ile yakın ilişkilidir. Diyet alışkanlıkları ve yaşam şekli de hcy düzeyleri üzerinde etkili olmaktadır. Akut inflamatuar reaksiyonlarda oksidatif stresin artmanın ve serum albumin düzeylerindeki azalmanın serum hcy düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir(Abbot ve ark. 1994, Eliyahu ve ark. 2003).

Homosistein yüksekliği ve hiperlipidemi ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Eren ve ark.2008). Eren ve ark. yaptıkları çalışmalarında normo ve hiperlipidemik hipertansif hasta gruplarında serum homosistein (Hcy) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyini ölçmüşler. Hipertansif hastalarda plazma homosistein düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken lipit yüksekliğinin homosistein düzeylerini etkilemediği tespit edilmiştir (Eren ve ark.2008).

Ningjun ve arkadaşları hipertansif ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada Hcy düzeylerinde yükselmenin glomerüllerde hasarlanma yaparak hipertansiyona yol açtığını ileri sürmüşlerdir (Ningjun ve ark. 2002).

Jacop ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hiperhomosisteineminin, diyastolik basınç üzerinde disfonksiyona neden olabileceğini göstermişlerdir. Bunu da hiperhomosisteineminin periferik vasküler kollajen seviyesini arttırarak yaptığını ileri sürmüşlerdir (Joseph ve ark.2002).

Sutton ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada 60 yaş üzeri izole sistolik hipertansiyonu olan 179 kişiyi incelemişler, İzole sistolik hipertansiyonla plazma Hcy düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını ortaya çıkarmışlardır. Çalışmalarında Hcy düzeyi yüksekliğinin izole sistolik hipertansiyonun nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu ilişkiyi, Hcy'in damar endotelindeki elastin yapısını parçalayarak damar duvarında meydana getirdiği bozulmaya bağlamışlardır (Sutton ve ark.1997).

Araki ve arkadaşları plazma Hcy düzeyleri ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında plazma Hcy yüksek kişilerde hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarında artış tespit etmişlerdir (Araki ve ark 1989). İran' lı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada Hcy düzeyleri ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki tesbit etmişlerdir (Fakhrzadeh ve ark. 2005).

CoQ'nün enerji metabolizmasındaki bozukluklarda destek sağlayıcı bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden, kardiyak, nörolojik, onkolojik ve immünolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmasının faydalı olduğu kaydedilmiştir **(**Zuhani ve ark.1989). Bu amaçla Japonya'da 1974'den beri konjestif kalp yetersizliği (KKY) tedavisinde kullanılmaktadır.

CoQ, canlı organizmalarda elektron transport sisteminin bir bileşenidir. Elektron transport sistemi mitokondride bulunmasına rağmen, ubikinonun dağılımı sadece mitokondri ile sınırlanmamıştır. Ubikinon; golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom organellerinin zarlarında ve hücre zarlarında da bulunur. Koenzim Q özellikle kanser ve nörolojik hastalıklara pozitif etkisi olan önemli bir antioksidandır. Antioksidanlar, oksidan etkiyi önleyen her türlü maddeye verilen addır.

Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküller ile kolayca reaksiyona girer ve böylece hücrelere, canlıya zarar verebilirler. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek (onlarla bağ kurarak) hücrelere zarar vermelerini

önlerler. Bu özellikleriyle hücrelerinin anormalleşmesine ve sonuç olarak tümör oluşturma risklerini azalttıkları için, daha sağlıklı ve yaşlılık etkilerinin minimum olduğu bir yaşam oluştururlar.

Koenzim Q enzimlerle birarada çalışarak hücrelerin ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlar ve kasları güçlendirir. Enerji üretimindeki hayati rolü yüzünden her hücrede bulunur. Özellikle kalp hücrelerinde bol bulunur ve kalbin sağlıklı çalışmasında rol oynar. Çalışmalarda, kardiyovasküler ve kas hastalıkları (Muscular Dystrophy-Müsküler Distrofi; Kas erimesi) olan kişilerde koenzim Q düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Bunun yanında koenzim Q serbest radikalleri nötralize eden (etkisiz hale getiren) antioksidan olarak da etkilidir ve Anti-ageing (yaşlanma etkilerini azaltıcı) özelliğe sahiptir.

KKY hastalarının miyokardında koenzim Q konsantrasyonu azaldıkça oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir(Zuhani ve ark. 1989).

Serbest radikallerin meydana getirdiği oksidatif stresin artması biyomoleküllere (proteinler, DNA ve lipidler gibi) zarar verir, koroner kalp hastalığı ve kanser gibi hastalıkların riskini artırır. Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stresin önlenmesi ve etkisinin en aza indirilmesi için yeterli miktarda diyetsel antioksidan tüketilmelidir (Weinbrenner ve ark 2003). Son yıllarda Koenzim Q'nun bu amaçla kullanımı gittikçe artmaktadır.

Rosenfeldt ve ark.'nın yaptıkları bir meta- analiz çalışmada, koenzim Q'nun herhangi bir yan etkiye sebep olmadan, potansiyel hipertansiyon hastalarında sistolik kan basıncını 17 mm Hg'ye kadar, diastolik kan basıncında ise 10 mm Hg'ye kadar düşürdüğünü kaydetmişlerdir(Rosenfeldt ve ark. 2007).

Singh ve ark. koenzim Q kullanılarak uygulanan tedavinin, hipertansiyonu önleyici klasik ilaçları kullandığı bilinen hastalardaki insülin ihtiyacını ve oksidatif stresi azaltarak kan basıncını mümkün olduğu kadar düşürdüğünü göstermişlerdir (Singh ark. 2003).

Langsjoen ve ark. CoQ verilen esansiyal hipertansiyon hastalarında ilk 1 ila 6 ay içinde, antihipertansif ilaç tedavisinde görülen tedrici azalmaya paralel olarak yine

hastaların fonksiyonel durumlarında da kesin ve aşamalı olarak gerçekleşen bir iyileşme hali görmüşlerdir. Bu bağlamda, sistolik ve diastolik kan basıncında meydana gelen dikkate değer iyileşmeyle birlikte, klinik durum ve ilaç tedavisi de stabil hale gelmiştir.

Langsjoen_ve ark., CoQ verilen hipertansiyon hastalarında aşağı-yukarı 4.4 ay sonra hastaların %51'i, kullandıkları antihipertansif ilaçların 1-3 tanesini tamamen bırakmışlar ve hastaların yalnızca %3'ü bu ilaçları kullanmaya devam etmiştir. Ekokardiyagrafı olan hastaların %9.4 'ünde ise, hem tedavi öncesinde hem de sonrasında, ventriküler duvar kalınlığında ve diastolik işleyişinde çok ciddi iyileşmeler görmüşlerdir(Langsjoen ve ark. 1994).

McCarty, CoQ'nun, hipertansiyon tedavisi için insanlarda ve hayvanlarda orta derecede etkili olduğunu göstermiştir. CoQ'nun, sitoplazmik NADH seviyesini düşürdüğünü ve böylece, endotelyum ve vaskular düz kaslarda meydana gelen süperoksit sentezinden kaynaklanan zayıflatıcı gücün etkisini de hafiflettiğini görmüştür. Bu araştırmacı, CoQ'nun tedavisinin, vaskular superoksit seviyesini azaltarak hipertansiyonla alakalı aterotromboz riskini azaltması beklendiğini de kaydetmiştir(McCarty 1999**)**.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda esansiyel hipertansif hastalarda Hcy düzeyi sağlıklı kontrollerinkinden önemli oranda yüksek bulunmuşken hasta grubunda CoQ düzeyi kontrollere göre biraz düşüktü fakat her iki gruba değerler arasındaki fark istatistiki açıdan önemli değildi. Homosistein bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur. Fakat, literatürde bu hasta grubunda CoQ ölçen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Fakat, yukarıda verdiğimiz literatür bilgilerinden anlaşılacağı gibi, CoQ ciddi bir antioksidan olduğuna ve bilinen hiçbir yan etkisi olmadığına göre, bu hastalarda destek amaçlı olarak CoQ kullanılmasının faydalı olabileceğini söylemek mümkündür.

Sonuç olarak; esansiyel hipertansiyon hastalığının etyolojisinde yüksek homosistein düzeyinin önemli rol oynadığı kanaatine varıldı.

6. ÖZET

T.C
Selçuk Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarında Serum Koenzim Q (Co Q) ve Homositein Düzeylerinin Araştırılması

Şahin ŞANLITÜRK

Danışman
Prof. Dr.İdris MEHMETOĞLU
Biyokimya (Tıp)Anabilim Dalı
YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA -2009

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve esansiyel hipertansiyon tanısı konulan 38- 79 (10Erkek, 20kadın) yaşları arasındaki 30 hasta ile klinik ve laboratuar yönünden hiçbir şikayeti ve bulgusu olmayan 38-83 yaşları arasında 30 sağlıklı kişi (12Erkek, 18Kadın) üzerinde gerçekleştirildi. Vakalardan alınan kan örneklerinde, homosistein ve koenzim Q düzeyleri ölçüldü.

Esansiyel hipertansiyon hastalarının homosistein düzeyi 17, 35±4, 81µmol/L, sağlıklı kişilerin homosistein düzeyi 11, 16±3, 18µmol/L olarak bulundu. Hastaların koenzim Q değeri 801, 22±285, 91 µg/L ve sağlıklı kişilerin koenzim Q değeri 810, 07±278, 63 µg/L olarak bulundu. Her iki gruba ait homosistein düzeyleri arasındaki fark ististiki açıdan önemliydi (p 0, 001), CoQ değerleri arasındaki fark ise önemli değildi. Esansiyel hipertansiyon hastalığının etyolojisinde yüksek homosistein düzeyinin önemli rol oynadığı sonucuna varıldı. Bulgularımız literatür bulguları ışığında tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Esansiyel Hipertansiyon;Homosistein;KoenzimQ

7. SUMMARY

S.U. Meram Institute of Medical Sciences

Investigation of serum homocystein and CoQ levels in patients with Essential Hypertension

Şahin ŞANLITÜRK

Supervisor

Prof.Dr. İdris MEHMETOĞLU

Department of Biochemistry

Master Thesis /KONYA -2009

This study was performed on 30 patients (10M, 20 F) with essential hypertension aged between 38- 79 years applied to the Cardiology Department of Meram Medical Scooh of University of Selcuk and 30 healty controls (12M, 18F) aged 38-83 years. Blood homocystein and CoQ levels of the subjects were measured.

Homocystein level of the patients was found as17, 35±4, 81µmol/L, and homocystein level of the controls was found 11, 16±3, 18µmol/L. CoQ level of the patients was found as 801, 22±285, 91 µg/L and that of level of the controls was found as <810, 07±278, 63 µg/L. The difference between homocystein levles of the aptients was statistically significant while the difference between CoQ levels of the subjects was not significant. It was concluded that homocystein plays a significant role in the pathogenesis of essential hypertension.

Keywords: Essential Hypertension; homocystein;Coenzym Q

8. KAYNAKLAR

1. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM. Physical activity in olde middle aged men and reduced risk of stroke : The Honolulu Heart Program. Am J Epidemiol. 1994: 139;881-93.

2. Adams J.r HP, Bendixen BR, Kapelle J. The Toast inastigators. Classification of subtypes of acut ischemik stroke Definiation for use in multicenter clinical trial. Stroke. 1993;24:35-41.

3. Altınova A, Yetkin İ, Akbay E. Kardiyovasküler risk faktörü: homosistein. Folia. 2003: (3): 22-25.

4. Araki A, Sako Y, Fukushima Y ve ark. Plasma sulfydryl-containing amino acidsin patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. Atherosclerosis. 1989:79: 139-46.

5. Ateş K.Esansiyel Hipertansiyon 2005

6. A'Court C. Newly diagnosed hypertension. BMJ. 2002;3 2 4 : 1 3 7 5 - 8.

7. Balercia, G., Mosca, F., Mantero, F., Boscaro, M., Mancini, A., Ricciardo-Lamonica, G., Littarru, G. "Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study" *Fertility and Sterility*.2004; 81, 93-98.

8. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar, Güneş kitabevi Yayınları. 2005.

9. Bonakdar R.A, Guarneri E., M. Coenzyme Q10 Am Fam Physician 2005;72:1065-70.

10. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ. Prevalence of hypertension in the US adultpopulation. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension.1995;25:305-13.

11. Chambers CJ, McGregor A, Marie JJ ve ark. Demonstration of onset vascular endotelial dysfunction after hyperhomocysteinemia. Circulation. 1999: 99, 1156-60.

12. Collins M.D, and Jones D. Distribution of isoprenoid quinone structural types ın bacteria and their taxonomic implicstions.Microbiol.Rev. 1981:45, 316-354.

13. Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease.Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in theirepidemiological context. Lancet. 1990;335, 827-38.

14. Cooper AJL. Biochemistry of sulfur-containing Amino Acids. Ann Rev Biochem. 1983:52, 187-222.

15. Demirel E. Tip 2 diabette mikroalbuminüri ile homosistein tafla ilişkisi 2007

16. Desouza C, Keebler M, McNamara D B, Fonseca V. Drug affecting homocysteine metabolism: Impact on cardiovascular risk. Drugs. 2002: 62 (4): 605-616.

17. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, et al, "Disordered methionine / homocysteine metabolism in premature vascular disease: its occurence, cofactor therapy and enzymology", Arterioscler Thromb 1993; 13: 1253-60.

18. Dyer AR, Liu K, Walsh M. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: The Cardia Study. J Hum Hypertens. 1999 13:13.

19. Eliyahu H, Mizrahi MD, Shlomo Noy MD. Furter evidance of İnterrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients. A cross sectional study. IMAJ. Volum 5 november. 2003: 791-4.

20. Ernster L, **Dallner G.f** Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function Biochimica et Biophysica Acta 1995: 195-204 201

21. Eren H, Yılmaz K:A, Aktifi C, Korkmaz İ, Kukul Güven F.M. Hipertansif Hastalarda Kan Homosistein Düzeyleri ve Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolestrol ile İlişkisi.Akademi Katıl Tıp Dergisi. 2008 7:1:30-33.

22. Frei B, Kim M.C, and Ames B.N. Ubiquinol-10 is an effective lipid, soluble antioxidant at physiological concentrations.Proc.Natl.Acad.Sci.USA. 1990 87, 4879-4883.

23. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, et al, "Homocysteine and risk of premature coronary disease: evidence for a common gene mutation", Circulation1996; 94: 2154-8.

24. Graeme J Hankey. Clinical usefulness of plazma homoeysteine in vascular dissease. MJA 2004 181 (6):314-8.

25. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation. 1997 95:2329-31.

26. Grünler J, Ericsson J, and Dallner G. Branch-point reactions in the biosynthesis of cholesterol, dolichol, ubiquinone andprenylated proteins. Biochim. Biophys. Acta. 1994 1212, 259-277.

27. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygard O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (>or=to 40 micro mol/liter): The Hordaland homocysteine study. J Clin Invest. 1996 :98 (9): 2174-2183.

28. Hirata, K, Nakagawa, M., Higuchi, I. "Adult onset limb-girdle type mitochondrial myopathy with a mitochondrial DNA np8291 A-to-G subsititution." *J. Hum. Genet*., 1999; 44, 210-214.

29. H_Fakhrzadeh, S. Ghotbi, R. Pourebrahim, R. Heshmat, M. Nouri. A. Shafaee and B. Larijani Plasma homocysteine concentration and blood pressure in healthyIranian adults: the Tehran Homocysteine Survey (2003–2004). Journal of Human Hypertension. 2005 19, 869–76.

30. İsmail Temel, Elif Özerol. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. İnönü Üni Tıp Fak Dergisi. 2002 9 (2): 149-57.

31. Jacobsen DW, Gatautis VJ, Gree R. "Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma:sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects", Clin Chem. 1994 40.873-881.

32. James DF, John JM. Homocysteine. Int J Biochem Cell Biol. 2000 32: 385-389.

33. Joseph J, Washington A, Joseph L ve ark. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodelling in hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circulation 10: 2002 1152-66.

34. Jungers P, Chauveau P, Bandin O, Chaudefaux B, Aupetit J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Kamoun P. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1997; 23 (3-6): 170-3.

35. Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R, Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. 15 Suppl. 1994 : S265-72.

36. Langsjoen, P.H., Langsjoen, A.M. "Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease." *Biofactors*, 1999;9 (2-4), 273-284.

37. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. "Hyperhomocysteinemia as a risk factor forocclusive vascular disease". Ann Rev Nutr 12:. 1992: 279-298.54.

38. Kontush A; Hübner C; Finckh B; Kohlschütter A; Beisiegel U Antioxidative activity of ubiquinol-10 at physiologic concentrations in human low density lipoprotein. Biochimica et biophysica acta 1995;1258 (2):177-87.

39. MacMahon S, Peto R, Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990: 335:765-74.

40. McCarty M F. Coenzyme Q versus hypertension: does CoQ decrease endothelial superoxide generation. 1999. 53 (4): 300-4.

41. Mehmetoğlu İ. Biyokimya Ders Notları. 2002 89-90.

42. Michael H Crawford, John P Di Marco Crawford. Kardiyoloji 1.Baskı 2.Cilt, Bölüm 3:Hipertansif Kalp Hastalığı. 2002 :1.1-11.16.46.

43. Miyadera H, Amino H, Hiraishi A, Taka H, Murayama K, Miyoshi H, Sakamoto K, İshii N, Hekimi S.S, and Kita. Altered quinone biosynthesis in the long-lived *clk-1* mutants of *Caenorhabditis elegans*.J.Biol.Chem. 2001.276**,** 7713-7716.

44. Mulrow CD, Pignone M. What are the elements of good treatment for hypertension? BMJ. 2001:322:1107-9.

45. Munshi MN, Stone A, Fink L Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. Metabolism, 1996; 45: 133-135.

46. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rotwell VW. Harper'ın Biyokimyası. 1993:147-148.

47. Ningjun Li, Chen YF, Zou AP (2002). Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. Hypertension. 2002: 39: 443-59.

48. Okada K, Suzuki K, Kamiya Y, Zhu X, Fujisaki S, Nishimura Y, Nishino T, Nakagawa T, Kawamukai M, and Matsuda H. Polyprenyl diphosphate synthase essentially defines the length of the side chain of ubiquinone.Biochim.Biophys.Acta. 1996:1302/3, 217-223.

49. Okada K, Minehira M, Zhu X-F, Suzuki K, Nakagawa T, Matsuda H, and Kawamukai, M. The ispB gene encoding octaprenyl dishosphate synthase is essential for growth of Escherichia coli.J.Bacteriol. 1997:179, 3058-3060.

50. Okada K, Kamiya Y, Zhu X, Suzuki K, Tanaka K, Nakagawa T, Matsuda H, and Kawamukai M. Cloning of the sdsA gene encoding solanesyl diphosphate synthase from Rhodobacter capsulatus and its functional expression ın Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae.J.Bacteriol. 1997.179, 5992-5998.

51. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş, Uslu N. Prospektif incelemede koroner mortaliteninen iyi belirleyicisi kan basıncı yetişkinlerimizde 10 yılda ortalama 5/3 mmHg arttı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2000. 6:335-95.

52. Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. BMJ. 2001: 322:977-80.

53. Petri M, Roubenoff R, Dallal E, Nadeau M R. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erithematosus. The Lancet. 1996: 348 (9035): 1120-1124.

54. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. 2007: 4:297-306.

55. Rosenfeldt, F.L., Pepe, S., Linnane, A., Nagley, P., Rowland, M., Ou, R., Marasco, S., Lyon, W., Esmore, D. "Coenzyme Q10 protects the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients." *Annals of the New York Academy of Science*, 959, 355-359; discussion.2002;463-465.

56. Saçıkara A. Hipertansiyon. Epidemiyoloji patofizyoloji, tanı ve tedavi. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R (eds): The Heart 10. bask›. ‹stanbul: AND Danışmanlık. 2002. 1553-5.

57. Singh Ram B, Neki Narankar Singh, Kartikey Kumar; Pella Daniel, Kumar Adarsh, Niaz Mohammad Arif, Thakur Amar Singh. Effect of coenzyme Q10 on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. 2003 :3;246 (1-2):75-82.

58. Soballe B, and Poole R.K. Ubiquinone limits oxidative stress in Escherichia coli.Microbology. 1990: 145, 1817-1830.

59. Stanfer MJ, Malino MR. A prospective Study of Plasma Homocystein and risk of myocardial infarctıon in US physicians. 1992: JAMA 268:877-81.

60. Sudanı. TEKHARF çalışmasında hipertansiyon yönünden elde edilen veriler ve bunların yorumu. In:Onat A, editör. TEKHARF. istanbul: Ohan Matbaacı-lık. 2000: s. 46-56.

61. Sutton K, Bostom A, Selhub J ve ark. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. Circulation. 1997: 96: 1745-49.

62. Suzuki K, Ueda M, Yuasa M, Nakagawa T, Kawamukai M, and Mahsuda H. Evidence that Escherichia coli ubiAproduct is functional homolog of yeast COQ2, and the regulatıon of ubiA gene expression.Biosci.Biotechnol.Biochem. 1994: 58, 1814-1819.

63. Suzuki K, Okada K, Kamiya Y, Zhu X-F, Nakagawa T, Kawamukai M, and Matsuda H. Analysis of the decaprenyl dishosphate synthase (dps) gene n fission yeast suggests a role of ubiquinone as an antioxidant.J.Biochem. 1997: 121, 496-505.

64. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP. "Total homocysteine in plasma or serum methods and clinical application". Clin Chem. 1993: 39: 1764 -79.

65. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG. "Hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease". Eur J Clin Invest. 1995: 25: 176-81.

66. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged womenand men: The Framingham Heart Study. 2002: JAMA 287:1003-10.

67. Verhoef P, Hennekens CH, Allen RH, Stabler SP, Willett WC, Stampfer MJ. Plasma total homocysteine and risk of angina pectoris with subsequent coronary artery bypass surgery. Am J Cardiol. 1997: 79 (6): 799-801.

68. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, Fito M, TomasM, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. Atherosclerosis 2003;168:99-106.

69. Yenigün M, "Her Yönüyle Diabetes Mellitus", Editör: Yenigün M. N, 2001: 316 -340.

70. Yoshida H, Kotani Y, Ochiai K, and Araki K. Production of ubiquinone-10 using bacteria.J.Gen.Appl.Microbiol. 1998: 44, 19-26.

71. Zhu, X.F., Yuasa, M., Okada, K., Suzuki, K., Nakagawa, T., Kawamukai, M., and Matsuda, H. Biosynthesis, Bioproduction and Novel Roles of Ubiquinone 2002. 94, 511-517.

72. **Zuhani U, Bonetti A, Campana M, Cerioli G, Solito F, andNavarini A.** The influence of ubiquinone (CoQ10) on the metabolic response to work.Sporl Med Plays.Fitness. 1989: 29, 57-62.

9. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Konya/ Ereğli'de doğdu. İlk, orta, lise tahsilini Konya Ereğli'de tamamladı. Lisans öğrenimini 1997 -2001 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümün' de tamamladı. Daha sonra askerliğini yaptı. Meram Tıp Fakültesi Biyokimya ABD Yüksek lisans programına öğrenci olarak girdi. Yabancı dili İngilizcedir.