

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI HİPERTANSİYON HASTALARINDA VE TİP 2
DİABETES MELLİTUSLU OLUP YENİ GELİŞEN
HİPERTANSİYON HASTALARINDA CEREBELLİN VE
KATEKOLAMİN (EPİNEFRİN VE NOREPİNEFRİN)
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sedat ÇİÇEK**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yöneten, yol gösteren Sayın Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR'a,
Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Emir DÖNDER ve öğretim görevlisi
hocalarıma,

Çalışmam sürecinde bana verdiği destek ve tavsiyelerinden dolayı Sayın
Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a,

Tez verilerini elde etmemde gösterdikleri yardım için araştırma görevlisi ve
çalışma arkadaşlarıma, tez yazma aşamasında yardımlarını esirgmeyen Uzm. Dr.
Ahmet KARATAŞ'a ve Ali Burak AKTAŞ'a

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen iyi ve kötü günlerimde hep
yanımda olan sevgili anneme, kardeşlerime ve tüm sevenlerime,

İyi ve kötü günümde yanımda olan, uzun bir ömrü beraber geçirmeyi
istediğim sevgili eşim Özlem'e, varlığıyla mutluluk sebebim olan kızım Deniz
Erva'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Hem hipertansiyon (HT) hem de diabetes mellitus (DM) gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. DM ve HT birlikteliği mikro ve makrovasküler komplikasyonları hızlandırarak mortalite ve morbidite riskini artırır. Hipertansiyon, diyabetli hastaların yarısında görülmektedir. Yeni tanı alan diyabetlilerin yaklaşık %40'ında HT mevcuttur. Normal sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında hipertansif hastalarda DM sıklığı 2,5 kat artmıştır.

Hipertansiyon ile DM' nin birlikteliği her iki hastalığın patogenezinde suçlanan ortak birkaç mekanizmaya bağlı ortaya çıkar. Katekolaminler ile HT ve HT+DM arasında ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcut olup katekolaminlerin sentezinde görev alan cerebellin adlı molekül henüz çalışılmamıştır. Bu yüzden bu çalışmada HT ile HT+DM tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hem idrar hem de kanlarında katekolamin ile cerebellin düzeylerinin kaderinin ne olduğunu ortaya çıkarmayı amaçlandı.

Bu çalışmaya yeni tanı almış 30 tane hipertansiyon hastası, daha önce diabetes mellitus tanısı olup yeni hipertansiyon gelişen 30 hasta ve bilinen bir hastalığı olmayan 30 tane sağlıklı gönüllü bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası eş zamanlı olarak 5 cc idrar ve kan alındı. Alınan biyolojik numunelerden cerebellin, adrenalın, noradrenalin, metanefrin ile normetanefrin düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Diğer biyokimyasal parametreler (AKŞ, HbA1c, LDL, TG) ise otoanalizörle çalışıldı. Ayrıca cinsiyet, yaş, kan basıncı ve VKİ kayıt edildi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Kontrol ve HT, HT+DM grupları arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve HT grubu, HT+DM grubu ile karşılaştırıldığında AKŞ ve HbA1c açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Tedavi öncesi ve sonrası çalışma hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan ve idrar cerebellin, metanefrin ve normetanefrin düzeylerinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HT ve HT+DM grubunda adrenalın düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan noradrenalin düzeyinde HT grubunda anlamlı artış saptanırken HT+DM grubunda anlamlı azalış saptanmıştır. Ek olarak

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem HT hem de HT+DM gruplarında idrar noradrenalin düzeyi artmıştır ($p<0,05$).

Bu çalışmada cerebellin, katekolamin(adrenalin ve noradrenalin) ve katekolamin metabolitlerinin(metanefrin, normetanefrin) HT ile HT+DM arasında bir bağlantı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Gelecekte bu hastalıklarda bu parametrelerin bakılması ve mevcut hastalıkların etyopatogenezi hakkında fikir verebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, diabetes mellitus, cerebellin, katekolaminler.



ABSTRACT

THE COMPARISON OF SERUM CEREBELLIN AND CATECHOLAMINE LEVELS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETIC WHOSE HAD NEWLY DIAGNOSED HYPERTENSION

Both hypertension and diabetes mellitus are a major public health problem in developed countries. The combination of DM and HT accelerates vascular complications and increases the risk of mortality and morbidity. Hypertension is seen in half of diabetic patients. HT can be detected in approximately 40% of newly diagnosed diabetic patients. DM frequency increased 2.5 times in hypertensive patients. The association of HT and DM is due to the common mechanism responsible for the pathogenesis of both diseases. There is a limited number of studies investigating the association of HT and DM with catecholamines and the molecule called cerebellin, which is involved in the synthesis of catecholamines, has not yet been studied. Therefore, in this study, we aimed to determine how catecholamine and cerebelline levels were affected both before and after treatment in urine and blood of patients with HT and HT + DM.

This study included 30 patients with newly diagnosed hypertension, 30 patients with previously diagnosed diabetes mellitus and new hypertension, and 30 healthy volunteer were included to the study. Both before and after treatment, urine and blood samples were taken. Cerebelline, adrenaline, noradrenalin, metanephrine and normetanephrine levels were measured by ELISA. Other biochemical parameters (FBG, HbA1c, LDL, TG) were measured by autoanalyzer. In addition, the clinical characteristics of the collected patients were also recorded including age, gender, blood pressure and BMI.

The BMI profile was similar among control, HT and HT + DM groups ($p > 0,05$). There was a significant decrease in blood and urine cerebellin, metanephrine and normethanephrine levels in the study patients compared with the control group, both before and after treatment ($p < 0,05$). When compared with the control group, the adrenaline levels in both urine and blood were increased in HT and HT + DM groups ($p < 0,05$). When compared with the control group, a significant increase in blood noradrenalin level was observed in HT group but decreased in HT+ DM group.

In addition to, when compared with control group, the urine noradrenaline level was increased in both HT and HT+DM groups ($p<0.05$).

This result suggest that there is a relationship between cerebellin, catecholamine and catecholamine metabolites in HT and HT + DM patients. In the future, there is a need for further studies on the possibility that these biomarkers can give an idea about the etiopathogenesis of diseases such as HT, DM.

Key Words: Hypertension, diabetes mellitus, cerebellin, catecholamines.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Hipertansiyon	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Sınıflandırılması	1
1.1.3. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	3
1.1.4. Hipertansiyonun Etyolojisi	4
1.1.5. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi	6
1.1.5.1. Genetik Yatkınlık	6
1.1.5.2. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu	7
1.1.5.3. Endotel Disfonksiyonu	7
1.1.5.4. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	8
1.1.5.5. Renal sodyum tutulumu	8
1.1.6. Hipertansiyon Ve Diabetes Mellitus İlişkisi	9
1.1.6.1. Diabetes Mellitus Tanımı	9
1.1.6.2. Epidemiyolojisi	9
1.1.6.3. Sınıflandırma	10
1.1.7. Hipertansiyon Ve Diabetes Mellitus	10
1.2. Katekolaminler	11
1.2.1. Katekolaminler ve hipertansiyon	13
1.3. Cerebellin	14
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı	17

2.2. Laboratuvar İncelemeleri	17
2.3. İstatiksel Analiz	19
3. BULGULAR	20
4. TARTIŞMA	25
5. KAYNAKLAR	31
6. ÖZGEÇMİŞ	43



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. JNC VIII Kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması, 2014	2
Tablo 2. .ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması, 2013	2
Tablo 3. NICE kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması, 2011	2
Tablo 4. Sekonder Hipertansiyon Sebepleri	5
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal ve kardiyolojik parametrelerin değişimleri	20



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler	6
Şekil 2.	Katekolaminlerin biyosentezi	12
Şekil 3.	Katekolaminlerin metabolizması	13
Şekil 4.	Rat cerebellinin - 1 in kristal yapısı	15
Şekil 5.	HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar cerebellin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	21
Şekil 6.	HT ve HT+DM li hastaların kan ve idrar adrenalın düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	22
Şekil 7.	HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar noradrenalin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	22
Şekil 8.	HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar metanefrin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	23
Şekil 9.	HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar normetanefrin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	24

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Angiotensin Converting Enzim
ADH	: Antidiüretik hormon
AKBM	: Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Ang I-II	: Angiotensin I-II
ARB	: Anjiotensin reseptör blokerleri
BKİ	: Vücut kütle indeksi
Cbln1	: Precerebellin
CER	: Cerebellin
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
DM	: Diabetes Mellitus
DOPA	: Dihidroksifenil alanin
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
ET-1	: Endotelin-1
GNB3	: Guanin nükleotid bağlayıcı protein β 3 subünit
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
JNC-8	: Joint National Committee: Ortak Ulusal Komitesi
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
MAO	: Monoamin oksidaz
NA	: Noradrenalin
NE	: Norepinephrine
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	: National Institute for Health and Clinical Excellence)
NO	: Nitrik osit
NOS3, NOS2A	: Nitrik oksit sentaz
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
SAM	: S adenozil metiyonin

TEMĐ	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserid
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonrası
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ

1.1. Hipertansiyon

1.1.1. Tanım

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının normal olarak kabul edilen değerlerin üstüne çıkması veya beyin, kalp, böbrek ve göz gibi hedef organlarda hasar oluşturacak değerlere yükselmesi olarak tanımlanır (1). Hipertansiyon, sistemik arterlerdeki kan basıncı olup intravasküler volümün damar duvarında oluşturduğu yüksek basınçtır (2). Hipertansiyon tanısının daha rahat konulması ve tedavisinin sağlıklı yapılabilmesi için güncel kılavuzlar hipertansiyonu; sistolik kan basıncının 140 mm/Hg, diyastolik kan basıncının 90 mm/Hg ve üzerinde ölçülmesi ya da hastanın antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlamaktadır (3, 4).

Hipertansiyon hem toplumda sık görülmesi hem de ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (5). Kan basıncının 115/75 mm/Hg düzeyinden başlamak şartıyla, her sistolik kan basıncındaki 20 mm/Hg ve diyastolik kan basıncındaki 10 mm/Hg artışlar kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite riskini iki kat arttırmaktadır (6).

Kan basıncı normalde gün içerisinde sirkadiyen bir ritim gösterir (7). Genellikle kan basıncı sabah saatlerinde en yüksek ölçülürken, akşam saatlerine kadar bu seviyede kalır ve gece en düşük seviyelere iner. Kan basıncının gece düşmesinin en önemli nedenleri uyku ve aktivite düşüklüğüdür. İnsülin direnci, obezite, sigara kullanımı, ileri yaş, metabolik ve hormonal etkenler kan basıncının sirkadiyen ritmini bozabilirler (8, 9).

1.1.2. Sınıflandırılması

Hipertansiyon, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan çalışmalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri ile kardiyovasküler olaylara bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yakın ilişki içinde oldukları saptanmıştır (10). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre hipertansiyon tüm dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (11).

Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarına bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek ve tedavileri düzenlemek için birtakım algoritmalara ihtiyaç duyulmuş olup bu nedenle kılavuzlar oluşturulmuştur. Günümüzde JNC-8 (Joint National Committee: Ortak Ulusal Komitesi), ESH-ESC (Avrupa Hipertansiyon Derneği – Avrupa Kardiyoloji Derneği) ve NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence) kılavuzlar mevcuttur. Bu kılavuzlarda kanıtlara dayalı olgulara yaklaşım, tedavi seçenekleri ve sınıflandırmalar yer almaktadır.

Tablo 1. JNC VIII Kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması, 2014

Kan Basıncı Sınıflaması	Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	Ve/veya	Diyastolik Kan Basıncı (mm/Hg)
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve	≥100

Tablo 2. ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması, 2013

Kan Basıncı Sınıflaması	Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	ve/veya	Diyastolik Kan Basıncı
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	ve	≥90

Tablo 3. NICE kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması, 2011

Kategori	
Evre 1 HT	≥140/90 mmHg+AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması ≥135/85 mmHg
Evre 2 HT	≥160/100 mmHg+AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması ≥150/95 mmHg
İleri evre HT	Sistolik≥180 mmHg veya diyastolik ≥110 mmHg

1.1.3. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Hipertansiyon prevalansı etnik farklılıklar göstermekle birlikte erişkin nüfusun yaklaşık %30-40'ında görülmektedir (12). 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre yaklaşık bir milyar kişide hipertansiyon tanısı mevcut ve her yıl yaklaşık 4 milyon kişi HT nedeniyle ölmektedir. Hipertansiyon tüm ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada olup her sekiz ölümden biri hipertansiyona bağlı olarak gerçekleşmektedir (13,14). Yaşam süresinin uzaması, obezite ve artan nüfus nedeniyle 2025 yılında dünya nüfusunun üçte birinin HT hastası olacağı tahmin edilmektedir (15).

Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES 1999-2000) sonuçlarına göre, 35 yaş üstü olan yetişkin amerikan halkının % 29 HT'lidir. Bu insanların % 70'inin HT'li olduğunun farkında olduğu ve %59'unun antihipertansif tedavi almakta olduğu, ancak %34'ünde KB değerlerinin 140/90 mmHg altında olduğu bildirilmektedir (16). Framingham Kalp Çalışmasında, 55-65 yaş arası normal tansiyona sahip bireylerde 80-85 yaşında hipertansiyon gelişme riski %90 saptanmıştır. Aynı çalışmada 55 yaş altındaki katılımcıların yarısından daha fazlasında 10 yıl içinde hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (17).

Ülkemizdeki hipertansiyonun sıklığı ile ilgili ilk büyük araştırma TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmanın 2007/8 kohortunda hipertansiyon prevalansının kadınlarda %46,3, erkeklerde %37,7 olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon tanısı alan erkeklerin %53,7'si, kadınların %60'ı ilaç tedavisi almaktadır. Tansiyonun normale gelme başarısı ilaç alan erkeklerde %64 iken, kadınlarda %52 olduğu saptanmıştır. İlaç alanlardan %58' inde tam kontrol sağlandığı (kan basıncı <140 ve/veya <90 mm/Hg), %24' ünde hafif hipertansiyon (kan basıncı 140-159 ve/veya 90-94 mm/Hg) düzeyine düşürüldüğü saptanmıştır (18). Türkiye de yapılan bir diğer çalışma ise PATENT çalışmasıdır. Yaklaşık 5000 bireyin katıldığı çalışmada HT prevalansı yaklaşık %31,8, kadınlarda %36,1 ve erkeklerde %27,5 olarak belirtilmiştir. Yine PATENT çalışmasına göre hipertansiyonun farkında olma oranı %40, tedavi alan hasta oranı %31, tedavi sonrası kan basıncının kontrol altına alma oranı ise %20' dir (14).

1.1.4. Hipertansiyonun Etyolojisi

Hipertansiyon kompleks bir hastalık olup ortaya çıkmasında direkt ya da indirekt birçok mekanizma rol oynamaktadır. Hipertansiyon; primer(esansiyel, idiopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır.

Primer hipertansiyon tüm hipertansif hastaların yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır olup bu hastalarda tansiyon yüksekliğini açıklayacak bir neden yoktur. (19). Primer hipertansiyonun etyolojisini açıklayacak bir neden olmamasına rağmen birtakım kolaylaştırıcı faktörlerin olduğu tespit edilmiştir. Bu faktörler alkol kullanımı, obezite, insülin direnci, düşük potasyumlu yüksek sodyumlu diyet, düşük kalsiyumlu diyet, ileri yaş, sedanter hayat tarzı ve genetik varyasyonlardır (20, 21).

Sekonder hipertansiyon, %5-10 sıklıkta görülmekle birlikte tanı koymada yaşanan zorluklar nedeniyle prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Sekonder hipertansiyonun oluşmasında renal hastalıklar, endokrin bozukluklar, pulmoner sistem hastalıkları, vasküler nedenler ve santral sinir sistemi hastalıkları ile birtakım ilaçlar rol oynamaktadır (21).

Tablo 4. Sekonder Hipertansiyon Sebepleri

A.Renal

- Renal parankimal hastalık
- Renal vasküler hastalık
- Renin üreten tümörler
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle Sendromu)
- Artmış intravasküler volüm

B.Endokrin

- Akromegali
- Hipotiroidizm - Hipertiroidizm
- Hiperparatiroidizm
- Adrenal kortikal
 - o Cushing sendromu
 - o Primer aldosteronizm
 - o Belirgin mineralokortikoid fazlalığı
- Adrenal medulla
 - o Feokromositoma
 - o Karsinoid sendrom

C.İlaçlar ve ekzojen hormonlar

D.Nörolojik nedenler

- Artmış intrakraniyal basınç
- Gullian-Barre sendromu
- İdiyopatik, primer veya ailesel disotonomi

• E.Uyku apne sendromu

• F.Akut stress ilişkili sekonder hipertansiyon

G.Aorta hastalıkları

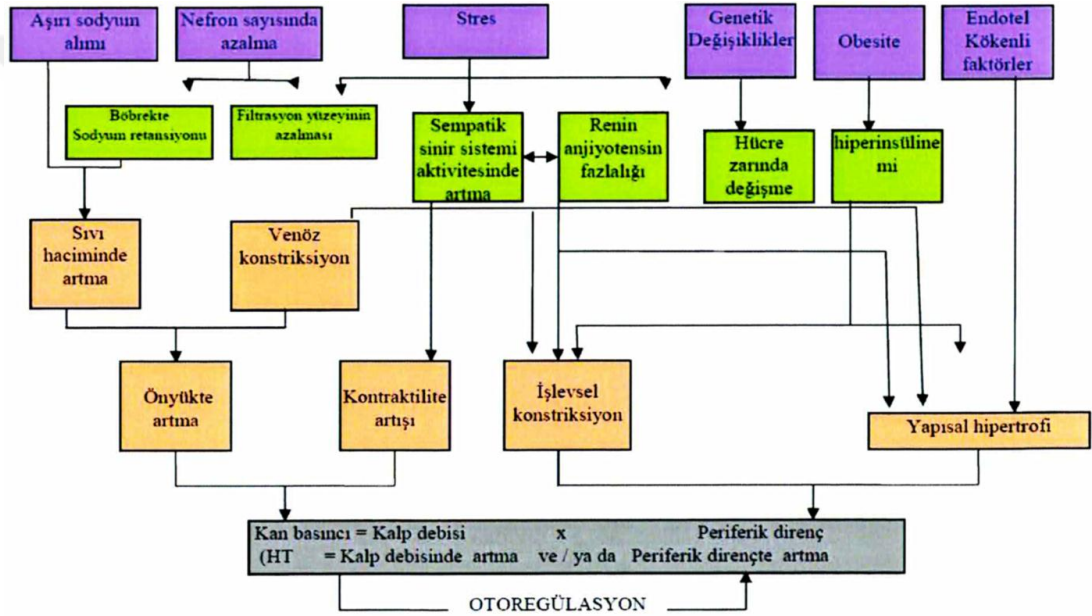
- Aort sertliği
- Aort koarktasyonu

H.Gebelikle indüklenen hipertansiyon

I.Artmış kardiyak output ilişkili izole sistolik hipertansiyon

1.1.5. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşim halinde olan birçok faktör vardır. Bu yüzden hipertansiyonun ortaya çıkmasında tek bir etyoloji ve patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncını belirleyen parametreler kardiyak output ve periferik vasküler dirençtir. Hipertansiyona yol açan etkenler bu iki mekanizmadan birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel tarafınca düzenlenir. Hipofiz bezi ile adrenal bezler bu regülasyona yardımcı olurlar (22, 23).



Şekil 1. Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler

1.1.5.1. Genetik Yatkınlık

Hipertansiyonun ortaya çıkmasında bir çok riskli gen tanımlanmıştır (24). Yapılan çalışmalarda ailede HT varlığının etyopatogenezde rol oynadığını, anne ya da babadan en az biri hipertansif ise çocuklarında HT gelişme riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (19). Hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olan genetik yapı monogenik ve poligenik olarak ayrılmaktadır. Monogenik nedenler steroide duyarlı aldosteronizm, aşikar mineralokortikoid yüksekliği, tip 2 pseudohiperaldosteronizm ve Liddle Sendromudur (24, 25). Poligenik nedenler ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sodyum kanalları, β_2 ve β_3 adrenoreseptörler,

endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit sentaz (NOS3, NOS2A), guanin nükleotid bağlayıcı protein $\beta 3$ subünit (GNB3) ile ilgili genlerdir (24).

1.1.5.2. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Yapılan birçok çalışma sonucu elde edilen veriler sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinin primer hipertansiyonun patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur (26). Sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla periferik vazokonstriksiyon, kardiyak debide artış, sürrenal bezlerden noradrenalin salınımı sonucu kan basıncı artar (27).

Kan basıncını yükselten olası mekanizmalar;

1-) Renal afferent sempatik liflerin uyarılması vazokonstriksiyona yol açarak renal kan akımını azaltır. Ayrıca renal sempatik uyarılma jukstaglomerüler aparatın renin salınımını ve böbrek sodyum emilimini artırır (28).

2-) Damar düz kasında hipertrofiye ve sertliğe yol açar.

3-) Katekolamin düzeylerinin yüksek tespit edildiği kişilerde emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtı artmıştır. Bu duruma beta adrenerjik uyarıya bağlı renin salınımının artışı neden olur. Ayrıca emosyonel ve fiziksel stres sempatik sinir sistemini aktive eder ve kan basıncını yükseltir ancak yapılan çalışmalarda sempatik aktivite artışının emosyonel ve fiziksel stresten bağımsız olarak serebral kaynaklı bir patolojinin yol açabileceği yönünde bulgular vardır (28). Sempatik aktivite artışının hipertansiyonun patogenezindeki etkisi dışında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırır (29). Sabah erken saatlerde sempatik alfa aktivite artışı kan basıncında yükselmelere yol açar. Kan basıncındaki bu ani yükselmeler kardiyovasküler riski artırır.

1.1.5.3. Endotel Disfonksiyonu

Endotel hücreleri damar duvarındaki düz kaslar üzerinde dilatasyon ve konstrüksiyon yapan birçok parakrin etkili mediyatör salgılar. Bunların içinde en çok bilinenleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir. Bu mediyatörler hipertansiyonun patogenezinde rol oynarlar. NO hem lokal hem de sistemik kan basıncını ve kan akımını düzenler. NO vazokonstriksiyon yapan mediyatörlere karşı salgılanan vazodilatatör bir mediyatör olup normotansiyonu sağlamaya çalışır (30). Endotel disfonksiyonunda temel patoloji NO sentezinin ya da aktivitesinin azalmasıdır (31).

Endotelin, peptid yapılı bir hormon olup NO gibi vasküler endotelden salgılanır ve vazokontrüksiyona neden olur. Hipertansif hastalarda endotelin reseptör blokleri olan bosentanın kullanılması ve hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmesi endotelinin hipertansiyonun patogeneğinde rol oynadığını kanıtlar (32).

1.1.5.4. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

Renin anjiotensin aldosteron sistemi kan basıncının regülasyonunu sağlayan en önemli mekanizmalardan biridir. Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden prorenin olarak salınır ve prokalikrein aktivatörleri ve çeşitli proteazlarla aktive olur. Renin: karaciğerden sentezlenen anjiotensinojeni, Ang-1'e dönüştürür. İnaktif bir decapeptid olan Ang-1, yaklaşık % 90'ı akciğerlerin vasküler endotelindeki Angiotensin Converting Enzim (ACE) ile Angiotensin-II (Ang-II) ye dönüşür. RAAS' nin fizyolojik ve patolojik etkileri Anjiotensin 2 üzerinden gerçekleşir (33). Ang-II'nin AT1 ve AT2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve birçok etkisini AT1 üzerinden gösterir. AT1 reseptörü üzerinden periferik vazokonstrüksiyon, aldosteron salınımı, renal sodyum reabsorpsiyonu, sempatik sinir sisteminin uyarılması, ADH (antidiüretik hormon) salınımı, renin salınımının inhibisyonu gibi etkilerini gösterir. Anjiotensin reseptör 2 (AT2) doğumdan itibaren azalır ve vazodilatasyon, apoptozis ve antiproliferatif etkileri vardır (34). Hipertansif hastalarda iskemik nefronlardan kontrolsüz renin salınımı sonucu Ang-2 sentezi artar ve bunun sonucunda nefronlarda aşırı vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonuna bağlı olarak hipertansiyon gelişir.

1.1.5.5. Renal sodyum tutulumu

Böbreklerde sodyum geri emilimini arttıran patolojik mekanizmalar şunlardır:

- Nefron sayısında ve fonksiyonunda azalmayla sonuçlanan konjenital veya edinsel hastalıklar (35).
- Basıncı natriürez fizyolojisinin bozulması (36).
- Nefron heterojenitesi. Böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona bağlı olarak renal kan akımının azalması sonucu nefronlarda iskemi meydana gelir. İskemik nefronlardan kontrolsüz renin deşarjı sodyum retansiyonuna yol açar (37).

Vasküler hipertrofi

Hipertansiyonunun patogeneğinde rol oynayan faktörler iki yolla hipertansiyona neden olurlar. Birincisi sodyum retansiyonu (diyetle fazla sodyum alımı yada sodyum emilimini arttıran nedenler) sonucu kardiyak debinin artması. İkincisi ise periferik vasküler direnci arttıran SSS aktivasyonu, endotelin artışı, stres, hiperinsülinemi, anjiotensin-2 gibi faktörlerdir. Bu faktörler damar düz kasında tonus artışına ve vazokonstrüksiyona yol açarlar (38). Özellikle küçük arter ve arteriyollerde vazokonstrüksiyon sonucu remodeling, inflamasyon ve apoptozise dirençli endotel yapıları kısır döngü içine girer ve vasküler hipertrofiye neden olur (39).

1.1.6. Hipertansiyon Ve Diabetes Mellitus İlişkisi

1.1.6.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ve/veya insülinin etkisinin azalması sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemik bir hastalıktır. (40).

Diabetes Mellitus patogeneğinde genetik, çevresel ve yaşam tarzı değişiklikleri rol oynamaktadır (41, 42).

1.1.6.2. Epidemiyolojisi

Obezite, beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam tarzı nedeniyle DM' nin yaygınlığı son yıllarda giderek artmaktadır. 1980'lerde tüm dünyada yaklaşık 30 milyon DM hastası varken 2010 verilerine göre bu rakam 285 milyon olmuştur (43). Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) bu artışı baz alarak sunduğu verilere göre 2030 yılında dünyada 438 milyon diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (44). DM'nin Türkiye'deki prevalansı dünyadakine paralel bir şekilde artmaktadır. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) II'de diyabetin sıklığı yaklaşık %14 olup özellikle son 12 yılda %90'a yakın arttığı tespit edilmiştir (45).

Diyabet mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Kronik hiperglisemiye bağlı olarak makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Diyabete özgün mikrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkış sırasıyla nöropati, retinopati ve nefropatidir. Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde,

yetişkinlerdeki körlüğün ve son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir. Aynı zamanda diyabet makrovasküler komplikasyonlara neden olarak aterosklerozu hızlandırır ve buna bağlı olarak myokard enfarktüsü, inme ve alt ekstremitte amputasyonlarına yol açmaktadır.

1.1.6.3. Sınıflandırma

Genel olarak diyabet sınıflandırılması (46):

1. Diabetes Mellitus Tip 1
2. Diabetes Mellitus Tip 2
3. Gestasyonel Diyabet
4. Diğer spesifik tipler:
 - a. B-hücre fonksiyonlarının genetik defekti
 - b. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
 - c. Egzokrin pankreas bozukluğu
 - d. Endokrinopatiler
 - e. İlaçlar ve kimyasal ajanlar
 - f. Enfeksiyonlar
 - g. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
 - h. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

1.1.7. Hipertansiyon Ve Diabetes Mellitus

Hipertansiyon, diyabetli hastaların yarısında görülmektedir. HT ile DM' nin birlikteliği her iki hastalığın patogenezinde suçlanan ortak birkaç mekanizmaya bağlı ortaya çıkar. Yeni tanı alan diyabetlilerin yaklaşık %40'ında HT mevcuttur (47). Normal sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında hipertansif hastalarda DM sıklığı 2,5 kat artmıştır (48).

Diabetes Mellitus ve HT birlikteliği mikro ve makrovasküler komplikasyonları hızlandırarak mortalite ve morbidite riskini artırır. Diyabet tanısı olan hastalarda non-diyabetiklere oranla kardiyovasküler ölüm riski 2-4 kat artar (49). Yine yapılan çalışmalarda hipertansif DM'li hastalarda mortalite oranları normotansif diyabetik hastalara oranla kardiyovasküler sistem mortalite riski 4 kat artmıştır (50, 51).

Diyabet yukarıda da tanımlandığı üzere insülin sentezinin azalması ve/veya insülinin etkisizliği sonucu meydana gelir. İnsülin etkisizliği, insülin direnci sonucu ortaya çıkar. İnsülin direnci, periferik dokularda glukozun kullanımının azalması sonucu hiperglisemiyle seyreden metabolik bir bozukluktur (52). Esansiyel hipertansiyon tanısı olan hastalarda glukoz direnci sık görülmektedir (53). Yapılan çalışmalarda hipertansiflerin %50'sinde insülin yüksekliği yada insülin direnci varken diyabetlilerin yaklaşık %80' inde hipertansiyon vardır (54). Özellikle obez olan hipertansiyon hastalarında karaciğer insülin reuptakenin azalması sonucu insülin direnci sık görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyi yüksek olan kişilerde kontrol grubuyla kıyaslandığında ileride hipertansiyon gelişme riski 2-3 kat artmıştır (55). Normalde insülin SSS (sempatik sinir sistemi) aktivitesini arttırarak kan basıncını bir miktar yükseltir ve periferik damarlarda direkt vazodilatasyon yaparak kan basıncının azaltır: birbirine zıt bu iki etkinin sonucunda ya kan basıncı değişmez ya da bir miktar düşer. Ancak hipertansif hastalarda insülinin direkt vazodilatasyon yapıcı etkisi bozulur ve SSS aktivasyonu sayesinde kan basıncını arttırır. Ayrıca insülin artışı; endotelin salınımını, renal su ve tuz emilimini, hücre içi sodyum ve kalsiyum düzeyini, Ang-2 ve aldosteron salınımını arttırarak hipertansiyona eğilim oluşturur (56, 57). Hiperinsülineminin hipertansiyona eğilim oluşturduğunu kanıtlayan bir başka durum ise diyabetin tedavisinde kullanılan insülin duyarlaştırıcı ajanların(metformin, glitazonlar) kullanılmasıyla kan basıncının düşmesidir. (58). Yapılan çalışmalarda insülin yüksekliğinin sadece primer hipertansiyonun patogenezinde rol oynadığını sekonder hipertansiyona yol açmadığı gösterilmiştir.

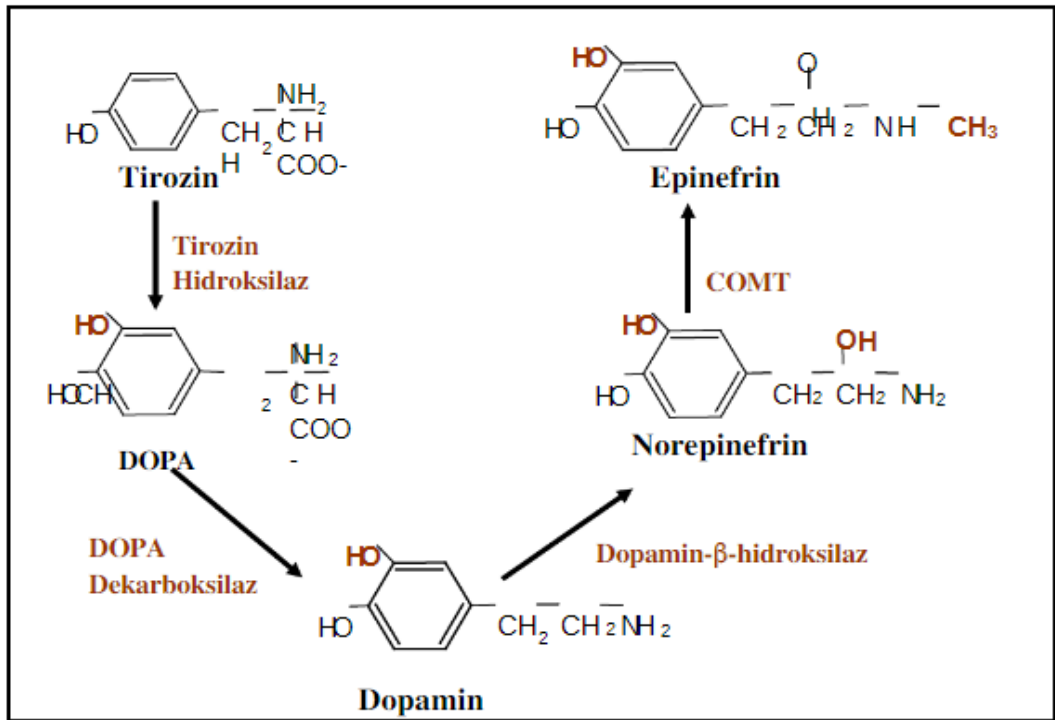
1.2. Katekolaminler

Monoamin yapısında olan adrenalin, noradrenalin ve dopamin katekolamin olarak adlandırılırlar. Katekolaminler vücutta başlıca hormon ve nörotransmitter olarak işlev görürler. Vücudun akut ve kronik strese cevabında katekolaminler majör rol oynarlar.

Katekolaminler adrenal medullada ve sempatik sinirlerde sentezlenir (59). Adrenal medulla da bu bileşikleri sentezleyen hücrelere kromaffin hücreler denir ve bu hücreler adrenal medulla dışında kalp, böbrek, karaciğer, gonadlar,

postgangliyonik sempatik sistemin adrenerjik nöronlarında ve santral sinir sisteminde bulunurlar (60). Adrenal medulla yerleşimli kromaffin hücreler başlıca adrenalin (%80) sentezlerken, diğer organlarda bulunan kromaffin hücreler başlıca noradrenalin (%80) sentezlerler (61).

Katekolaminler tirozin aminoasidinden sentezlenirler. Tirozin hidroksilaz enzimi katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı olup tirozinin DOPA'ya (dihidroksifenil alanin) dönüştürür (62, 63). DOPA, sitoplazmik bir enzim olan DOPA dekarboksilaz ile dopamine dönüşür (64). Dopamin hormon yada nörotransmitter olarak kullanıldığı hücrelerde katekolamin sentezi burada tamamlanır. Ancak adrenal medulla ve sempatik sinir sisteminde noradrenalin ve adrenaline dönüşür. Dopamin hidroksilaz enzimi dopamini noradrenaline katalizler (65). Noradrenalinden adrenalin sentezini ise feniletanolamin-N-metil transferaz enzimi katalize eder (66, 67). Sentezlenen bu bileşikler kromaffin hücrelerde depo edilirler ve sinirsel uyarım sonucu depo granülleri hücre zarı ile füzyona girerek salgılarını adrenalin ve noradrenalin olarak ekstraselüler alana boşaltırlar. Katekolaminlerin salınımını kolinerjik ve β -adrenerjik uyarılar stimüle ederken, α -adrenerjik uyarılar ise inhibe eder.

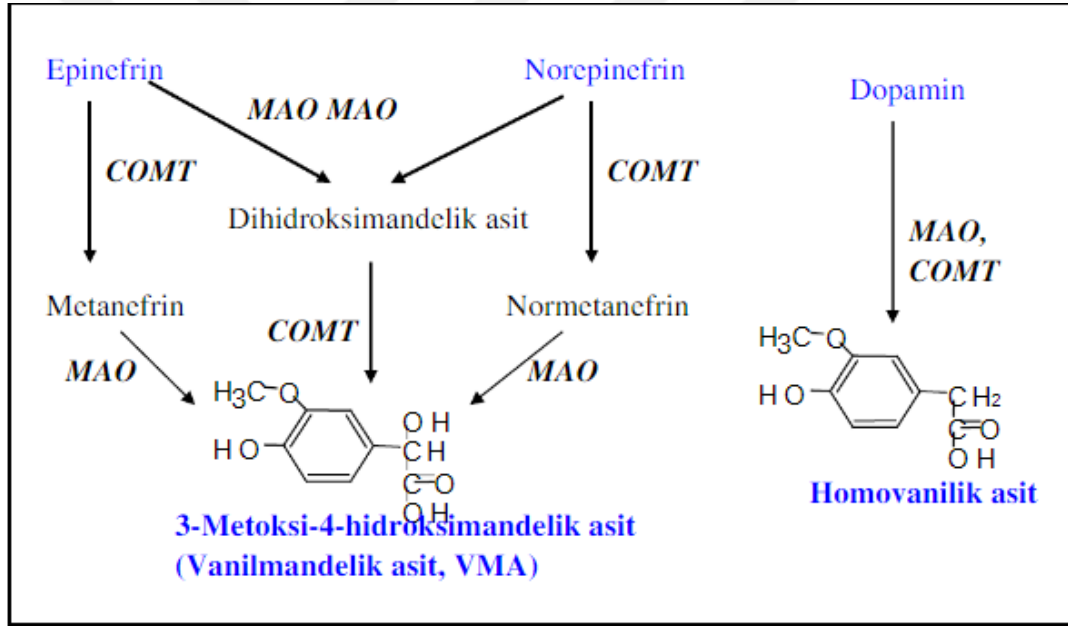


Şekil 2. Katekolaminlerin biyosentezi

Katekolaminlerin aktif formlarının yarı ömürleri çok kısa olup yaklaşık 15-30 saniye içerisinde inaktif metabolitlerine yıkılırlar. Katekolaminlerin yıkımı iki enzim tarafından gerçekleştirilir (68).

1. Katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi sitoplazmik olup, SAM (S adenozil metiyonin)'dan metil grubunun benzen halkasının meta-pozisyonundaki hidroksil grubuna transferini katalizler. Epinefrin, norepinefrin ve dopaminin COMT tarafından metilasyonu ile sırasıyla metanefrin, normetanefrin ve 3-metoksitiramin oluşur (69).

2. Monoamin oksidaz (MAO) enzimi ise katekolaminlerin ve diğer monoaminlerin deaminasyonunu katalizleyerek inaktive eder. MAO enzimi epinefrin ve norepinefrini dihidroksimandelik asite; dopamin ise homovanilik asite dönüştürür. Bu bileşikler suda çözünebildiklerinden idrarla atılırlar (70, 71).



Şekil 3. Katekolaminlerin metabolizması (72)

1.2.1. Katekolaminler ve hipertansiyon

Sempatik sinir sistemi kan basıncının düzenlenmesinde aktif rol oynar. Sempatik aktivite, psikososyal ve fizyolojik stres gibi bazı fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar tarafınca kontrol edilir (73, 74). Uzun yıllar boyunca sempatik adrenomedüller aktivitenin hipertansiyonun patogenezinde merkezi bir rol oynadığı hipotezi öne sürülmüştür (75). Sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu adrenal bezlerden katekolamin salınımı artar ve kan basıncını yükseltir.

Postgangliyonik sempatik sinir lifi uçlarından salınan ana nörotransmitter noradrenalin (NA) olup hipertansif hastaların yaklaşık %30'unda kandaki NA düzeyi yükselmiştir (76). Adrenalinin hipertansiyona etkisini araştıran bir çalışmada, adrenalin infüzyonu sonrası özellikle erkeklerde ve siyah ırkta kan basıncının arttığı gösterilmiştir (77).

Katekolamin deşarjı hem kalp hızını hem kalp debisini artırır. Katekolaminler özellikle 40 yaş altındaki hipertansif olgularda rol oynar ve katekolamin salınımı yaşla birlikte azalır (78). Bu durum katekolaminlerin hipertansiyonun ortaya çıkmasında aktif rol oynadığını ancak süreğen hale gelmesinde etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

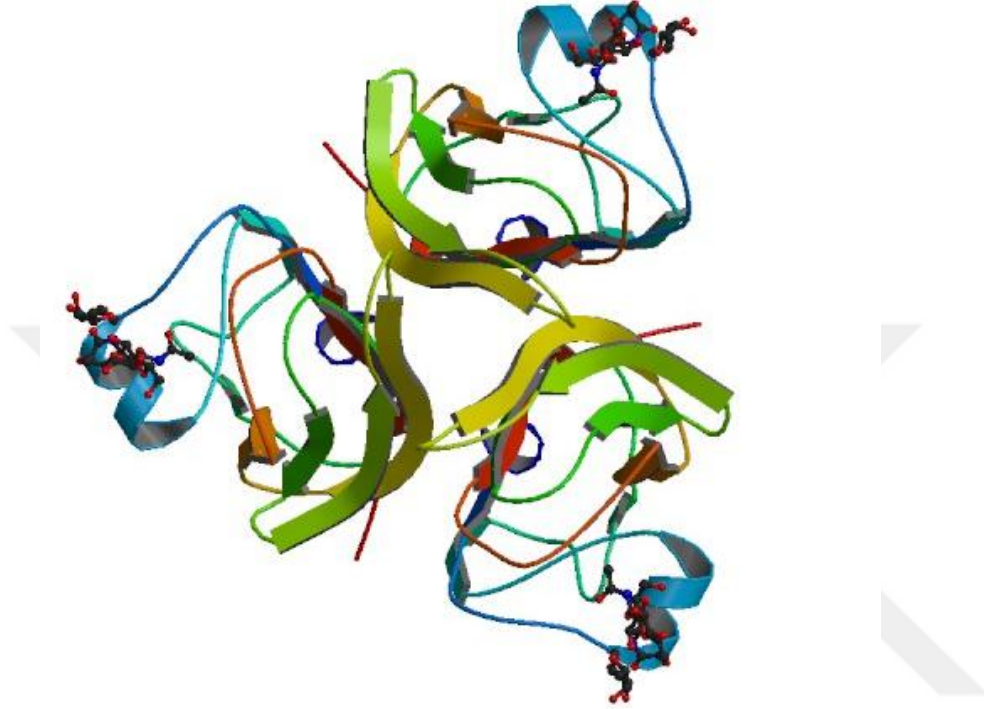
Artmış plazma ve / veya idrar katekolamin seviyeleri feokromositoma gibi spesifik hastalıklara tanı koymak için kullanılırken; yine bu düzeyler otonom sinir sistemi aktivitesini ve bunun kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet de dahil olmak üzere diğer hastalıklar üzerindeki etkisini tahmin etmek için kullanılır (79-82). Ayrıca yüksek plazma katekolamin düzeylerinin konjestif kalp yetersizliğinde (81, 82) ve bilişsel düşüşte artmış mortaliteyi, yaşlanmış bir popülasyonda sağkalımı azalttığını öngördüğü gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışma da genç yaşta hipertansiyon, akut myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve mitral kapak prolapsusu olgularında yüksek katekolamin düzeyleri tespit edilmiştir (83). Daha önce yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (BKİ), hipertansif hastalık ve diyetdeki sodyum gibi birçok faktörün katekolamin düzeylerini potansiyel olarak etkilediği gösterilmiştir (77, 84, 85).

Katekolaminlerin sentezinde birçok molekül rol oynamaktadır. Son zamanlarda cerebellin (CER) adı verilen bir molekülün katekolamin sentez yolağında görev aldığı rapor edilmiş olup tezin bundan sonraki kısmında serebellinin katekolamin sentezindeki ve olası hipertansiyon-diabetes mellitus patogenezindeki rolüne değinilecektir.

1.3. Cerebellin

Cerebellin(CER), serebelluma özgü olup 16 aminoasit içeren bir peptiddir (86, 87). CER, kollajen X veya hibernasyon proteini olan adiponektinin de içinde yer aldığı C1q / tümör nekroz faktörü üst ailesinin bir üyesi precerebellin (Cbln1)'den üretilmektedir (88). Şu ana kadar 4 farklı precerebellin tanımlanmıştır olup Cbln1, 2

ve 4 glikoproteinler olarak salgılanırken Cbln3 ise endoplazmik retikulumda depolanır (89). Cbln'ler birbirleriyle hem homomerik hem de heteromerik kompleks yapılar oluşturabilirler ve bunun sayesinde fonksiyonel özellikleri değişebilmektedir (90, 91).



Şekil 4. Rat cerebellinin - 1 in kristal yapısı (92)

Cerebellin, merkezi sinir sisteminde yaygın bir şekilde bulunur ve nöromodulatör fonksiyonlara sahiptir (93). Merkezi sinir sisteminde Cbln'in fonksiyonel çalışmaları, bu peptitlerin, sinyal molekülleri olarak davrandığına, presinaptik ve postsinaptik yapıların muhafaza edilmesinde ve gelişiminde ve çeşitli beyin bölgelerinde sinaptik plastisitenin oluşturulmasında önemli rol oynadığına dair kanıtlar ortaya konulmuştur. (88, 94, 95) Yapılan çalışmalarda medulla spinalisin dorsal boynuzunda cerebellin prekürsör protein eksprese edildiği gösterilmiş olup ventral boynuz ile kıyaslandığında dorsal kökte daha belirgin tutulum olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bölgeye lokalize cerebellinin nosiseptif duyuda rol oynadığı tespit edilmiştir (96). Yine yapılan başka bir çalışma da cerebellin-4'ün hipokampüste Amiloid B'nin nörotoksik etkilerini engellediğini ortaya koymuştur. Alzheimer hastalığında patogenezinde Amiloid B 'nin rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda Alzheimer tedavisinde cerebellin-4 umut vaatmektedir (97).

Precerebellin (Cbln)'in fizyolojik etkilerini hangi reseptörler üzerinden sinyal yollarını kullandığı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalardaki hipoteze göre etkilerini glutamat reseptörü $\delta 2$ ve adinopektin reseptörünün üzerinden gösterdiği iddia edilse de henüz bunu destekleyecek yeterli veri yoktur. Bu hipoteze göre presinaptik alanda nöreksinlere bağlanan cerebellin 1 ve 2, postsinaptik alanda glutamate reseptörlerine (GluR $\delta 1$) etki ederek transsinaptik etki gösterir. Serebellum ve striatumda da tespit edilen cerebellinlerin kantifikasyonundaki zorluklar henüz aşılamamıştır (98-100).

Ekspresyon modeli ve periferik dokularda Cbln'in fonksiyonu iyi tanımlanmamıştır. RNA'da Cbln ekspresyonu ve periferik dokularda protein seviyeleri hipofiz, kalp, böbrek, mide, böbrek üstü bezleri yanı sıra feokromositoma, kortizol üreten adrenokortikal adenom, ganglionöroblastom ve nöroblastomlar gibi tümörlerde de gösterilmiştir (93, 101). Burnet ve ark. (102) fare pankreasında Cbln benzeri immünoreaktivite bildirmiştir. Ancak bu dokudaki Cbln ekspresyonunun fonksiyonel anlamı bilinmemektedir.

Cerebellinin periferik dokuların fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolünü araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Strowski ve ark. (103) endokrin fare pankreasında Cbln1 ve Cbln3'ün ekspresyonu yanı sıra Cbln- immünoreaktivitesini ilk kez göstermişler. Bununla birlikte CER'in in vivo ve in vitro insülinostatik aktivite gösterdiğine dair veriler elde etmişler. Son olarak, CAMP- ve kalsiyuma bağımlı yolların CER tarafından negatif yönde regüle edildiğini ve buna bağlı olarak insülin plazma seviyesininin azaldığını göstermişler (103). Albertin ve ark. (104). CER'in norepinefrin, aldosteron ve kortizol/kortikosteron sekresyonunu arttırabileceğini göstermiştir (104). Ayrıca CER adrenokortikal hücrelerin proliferasyonunu kolaylaştırır. Bu etkilerini, adenilat siklaz/protein kinaz A'ya bağımlı yolak üzerinden gösterir (104-109).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya yeni tanı almış 30 tane hipertansiyon hastası, daha önce diabetes mellitus tanısı olup yeni hipertansiyon gelişen 30 hasta ve bilinen bir hastalığı olmayan 30 tane sağlık bireyi kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren yeni tanı hipertansif hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastalara antihipertansif tedavi başlandı. Hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden 2 hafta sonra olmak üzere 2 kez kan ve idrar örneği alındı. Kontrol grubundan da 1 kez kan ve idrar örneği alındı. Veriler tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası (TS) ve kontrol olmak üzere değerlendirildi.

Alınan kan ve idrar numuneleri proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere alındı (110). Alınan numuneler 3500-4000 rpm 5-10 dakika santrifuj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak çalışmaya kadar -80 santigrat derecede saklandı (111). Tüm biyolojik numuneler toplandıktan (rel assay diagnostic) sonra ELISA kitleri kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü.

2.2. Laboratuvar İncelemeleri

Kontrol grubu, yeni tanılı hipertansiyon, DM tanısı olan yeni gelişen hipertansiyon hastalarının serumlarında Metanephrine düzeyleri, Human Metanephrine, MN ELISA Kit katalog no: OPH1F1178 (Optima Tıbbi ve Kimyevi Maddeler Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) kullanılarak Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human Metanephrine, MN elisa kitinin ölçüm aralığı: 3,5 pg/mL -120 pg/mL, Sensitivitesi: 0,5 pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında Chromate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Örnekler 1/5 oranında sample dilüentle dilüe edildiğinden sonuçlar dilüsyon faktörü (5) ile çarpılarak girildi.

Kontrol grubu, yeni tanılı hipertansiyon, DM tanısı olan yeni gelişen hipertansiyon hastalarının serumlarında Norepinephrine düzeyleri, Human Norepinephrine (NE) ELISA Kit katalog no: OPH1F2001 (Optima Tıbbi ve Kimyevi Maddeler Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) kullanılarak Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human Norepinephrine (NE) elisa kitinin ölçüm aralığı: 18 pg/mL -1000 pg/mL, Sensitivitesi: 5,6 pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Örnekler 1/5 oranında sample dilüentle dilüe edildiğinden sonuçlar dilüsyon faktörü (5) ile çarpılarak girildi.

Kontrol grubu, yeni tanılı hipertansiyon, DM tanısı olan yeni gelişen hipertansiyon hastalarının serumlarında Epinephrine/ Adrenaline düzeyleri, Human Epinephrine/ Adrenaline, EPI ELISA Kit katalog no: OPH1F0668 (Optima Tıbbi ve Kimyevi Maddeler Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) kullanılarak Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human Epinephrine/ Adrenaline, EPI elisa kitinin ölçüm aralığı: 8 pg/mL -400 pg/mL, Sensitivitesi: 2,2 pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Örnekler 1/5 oranında sample dilüentle dilüe edildiğinden sonuçlar dilüsyon faktörü (5) ile çarpılarak girildi.

Kontrol grubu, yeni tanılı hipertansiyon, DM tanısı olan yeni gelişen hipertansiyon hastalarının serumlarında Cerebellin düzeyleri, Human Cerebellin-1 CBLN1 ELISA Kit katalog no: OPH1F2642 (Optima Tıbbi ve Kimyevi Maddeler Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) kullanılarak Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human Cerebellin-1 elisa kitinin ölçüm aralığı: 30 pg/mL -2000 pg/mL, Sensitivitesi: 6 pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında

ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Örnekler 1/5 oranında sample dilüentle dilüe edildiğinden sonuçlar dilüsyon faktörü (5) ile çarpılarak girildi.

Kontrol grubu, yeni tanılı hipertansiyon, DM tanısı olan yeni gelişen hipertansiyon hastalarının serumlarında Normetanephine düzeyleri, Human Normetanephine NMN ELISA Kit katalog no: OPH1F2641 (Optima Tıbbi ve Kimyevi Maddeler Tic. Ltd. Şti., İstanbul , Türkiye) kullanılarak Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human Normetanephine NMN elisa kitinin ölçüm aralığı: 1,6 pg/mL -80 pg/mL, Sensitivitesi: 0,5 pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Örnekler 1/5 oranında sample dilüentle dilüe edildiğinden sonuçlar dilüsyon faktörü (5) ile çarpılarak girildi.

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM-SSPS 22 bilgisayar programları student t testi ve paired t testleri kullanarak analiz edildi. $p < 0.05$ degeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistik olarak medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte verildi.

3. BULGULAR

Hastaların VKİ'leri birbirleriyle kıyaslandığında HT ve HT+DM'li hastaların VKİ'nde yükseklik olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmaya katılan deneklerin LDL-K değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında hem HT hemde HT+DM olan hastalarda yüksek tespit edildi ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi. Benzer şekilde TG değerleri karşılaştırıldığında HT ve HT+DM olan hastalarda yüksek seyretmekteydi ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi.

Hastaların AKŞ ve HbA1c değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında sadece HT'si olan hastalarda istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlenmezken HT+DM olan hastalarda AKŞ değerleri 2 kat, HbA1c değerleri 1,5 kat yüksek tespit edilmiştir. Hem kontrol hemde HT hastaları, HT+DM'li hastalarla kıyaslandığında gerek AKŞ gerek HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların KB'si kontrol grubuyla kıyaslandığında hem HT hastalarında hemde HT+DM hastalarında gerek SKB gerekse DKB'da istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edildi. İlaç tedavisi başladıktan sonra biyokimyasal ve kardiyolojik parametrelerdeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortadan kaybolmuştur.

Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal ve kardiyolojik parametrelerin değişimleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

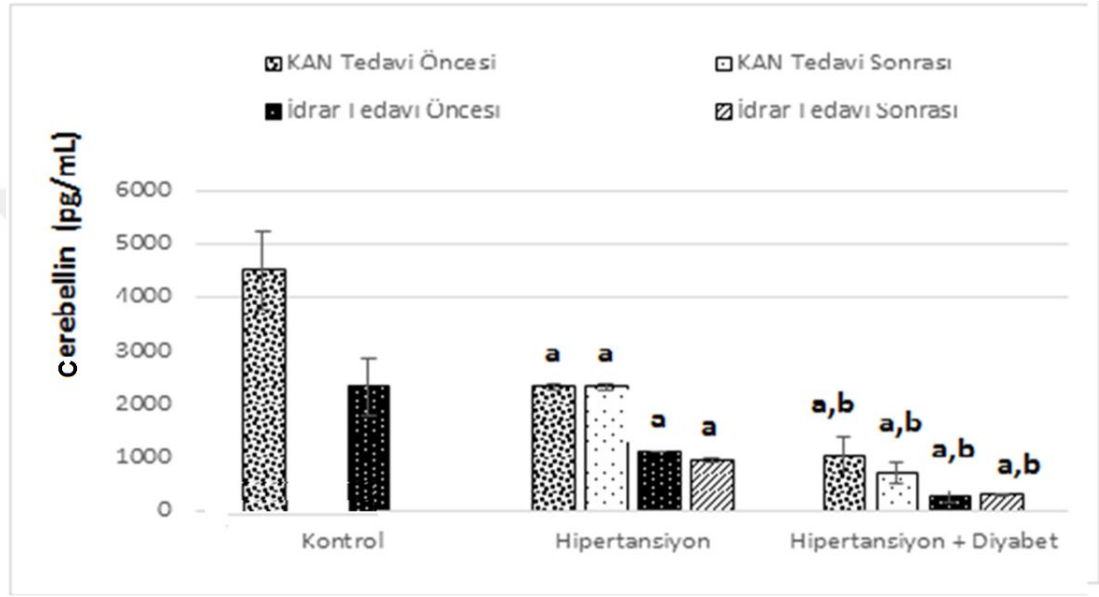
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal ve kardiyolojik parametrelerin değişimleri

Değişken	Kontrol n: 30	Hipertansiyon n: 30	Hipertansiyon + Diyabet n: 30
AKŞ (mg/dL)	86,07	91,53	181,63 ^a
HbA1c (%)	4,50	4,50	7,33 ^a
LDL (mg/dL)	101,40	134,90 ^a	131,13 ^a
TG (mg/dL)	106,10	155,47 ^a	160,37 ^a
SKB (mmHg)	107,07	167 ^a	167,83 ^a
DKB (mmHg)	70,67	104,57 ^a	105,10 ^a
VKİ (kg/m ²)	25,13	28,36	29,66

AKŞ: Açlık kan şekeri. DKB: Diyastolik kan basıncı. HbA1c: Hemoglobina1c. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. n: örnek sayısı. SKB: Sistolik kan basıncı. TG: Trigliserit. VKİ: Vücut kitle indeksi.

^a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında p < 0,05.

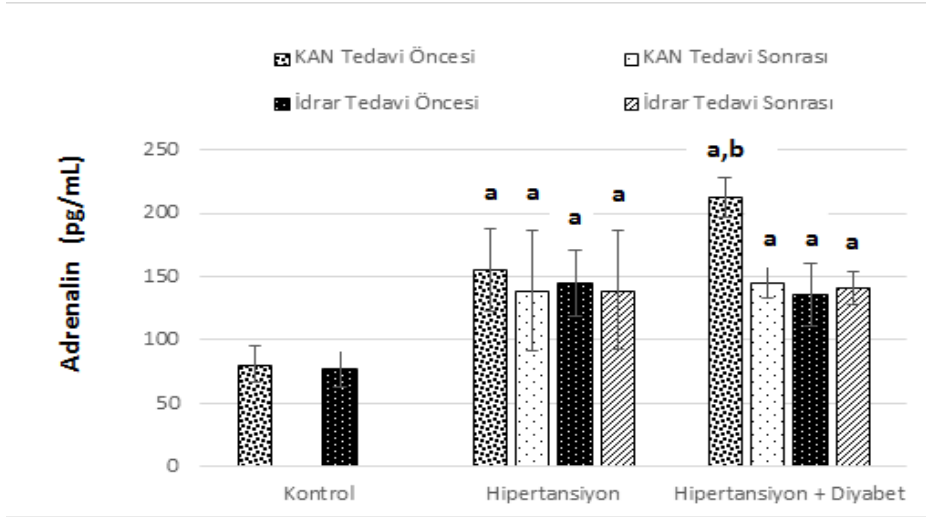
Çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) hem kan hem de idrarda serebellin düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında hem HT hemde HT+DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı azalma HT+DM grubunda daha belirgindi hatta HT'li hastalar ile HT+DM tanısı konulan hastaların biyolojik sıvılardaki serebellin düzeyleri kıyaslandığında HT+DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu rapor edildi (Şekil 4).



a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$, **b:** hipertansiyon grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$

Şekil 5. HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar cerebellin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

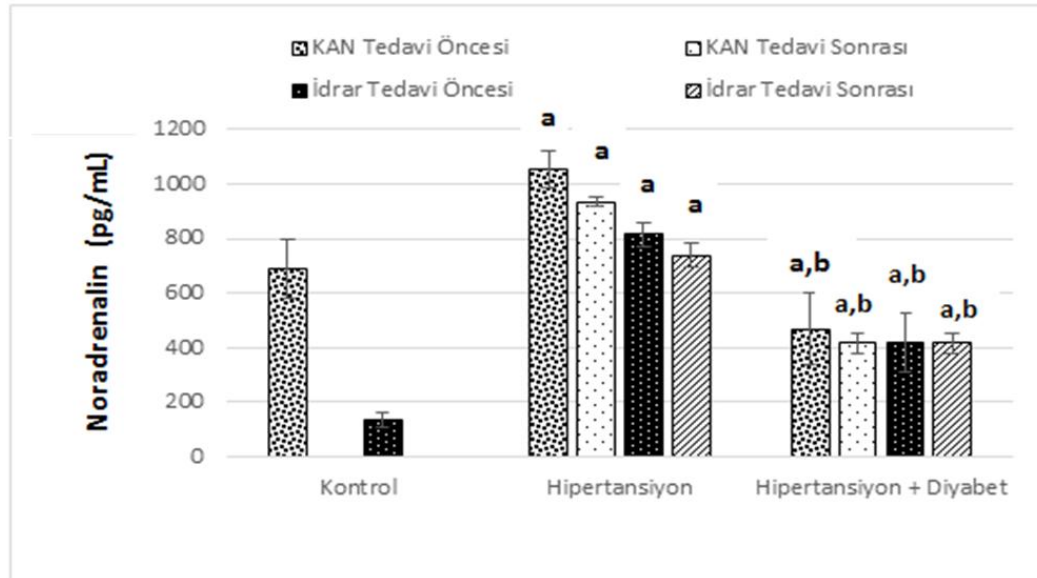
Bu çalışmada HT ve HT+DM'li hastaların TÖ ve TS kan ve idrarda adrenalin konsantrasyonlarının miktarları kontrol grubu ile kıyaslandığında gerek HT hastalarında gerekse HT+DM hastalarında adrenalin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken HT ile HT+DM'li hasta gurubları birbirileriyle kıyaslandığında sadece idrarda HT+DM grubunda adrenalin düzeyi tedavi sonrası kayda değer şekilde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur (Şekil 5).



a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$, **b:** hipertansiyon grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$

Şekil 6. HT ve HT+DM li hastaların kan ve idrar adrenalin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

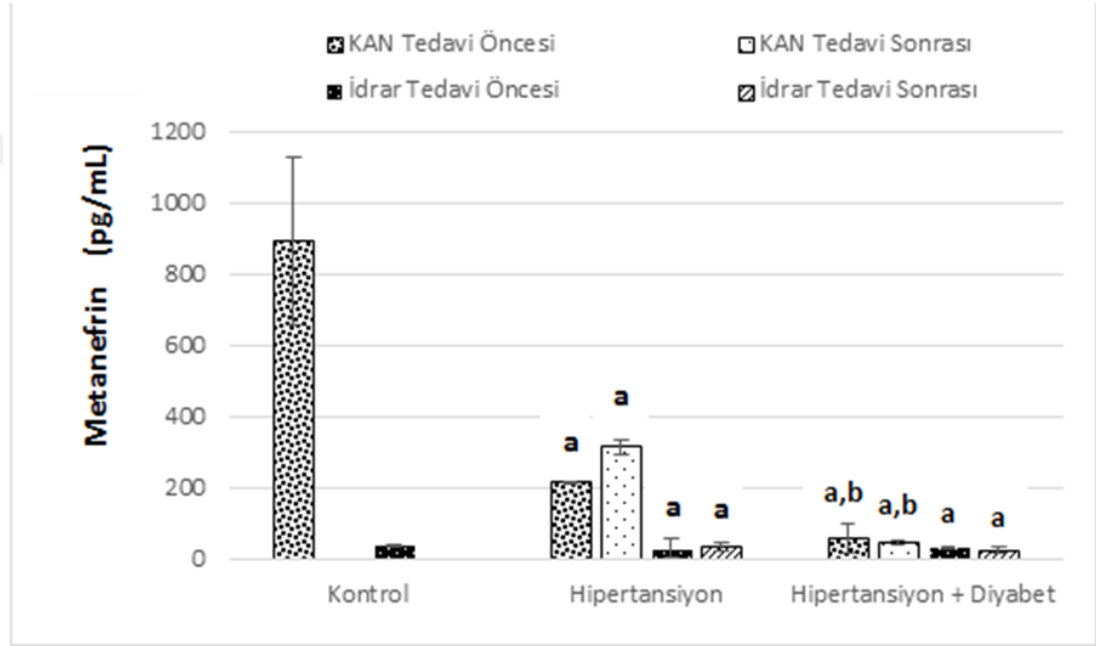
Bu çalışmada kontrol, HT ve HT+DM'li hastaların hem idrar hemde kanlarında noradrenalin (NA) düzeyleri HT grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken HT+DM hastalarında ise kontrol grubunun kan değerleri ile kıyaslandığında anlamlı azalış, idrar değerleri ile kıyaslandığında anlamlı artış gözlemlenmiştir (Şekil 6).



a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$, **b:** hipertansiyon grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$

Şekil 7. HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar noradrenalin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

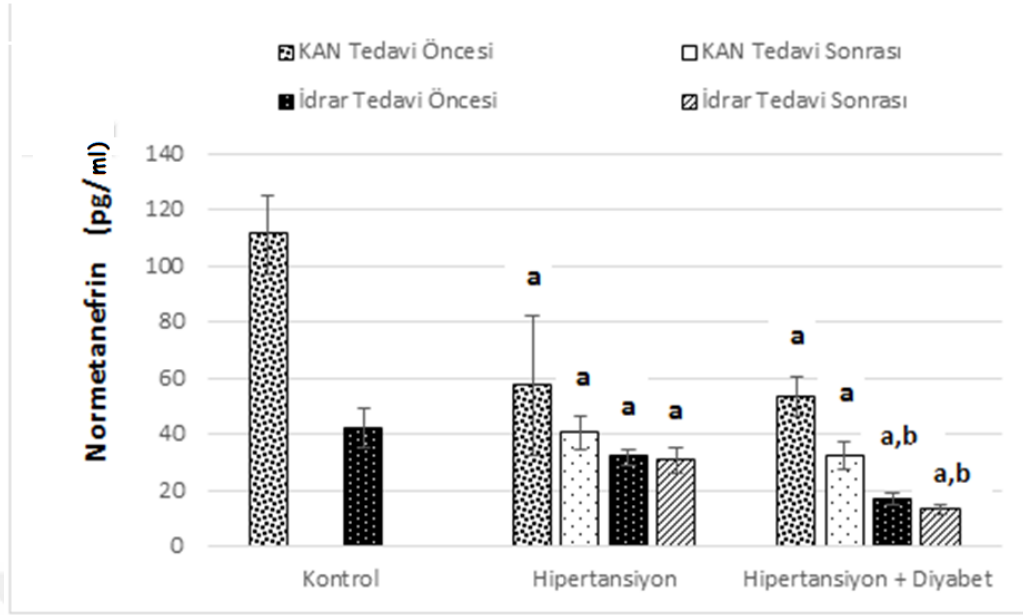
Çalışmamızda HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar metanefrin değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında gerek HT gerekse HT+DM'li hasta grubundaki metanefrin kan değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Fakat HT, HT+DM'li hastaların idrar metanefrin düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında TÖ istatistiksel olarak anlamlı yükseliş gözlenirken TS idrar metanefrin düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı farklılık yoktur. HT hastaları, HT+DM hastaları ile kıyaslandığında TÖ ve TS kan metanefrin düzeyleri HT+DM li hastalarda istatistiksel olarak daha anlamlı düşük bulunmuştur (Şekil 7).



a: Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$, **b:** hipertansiyon grubu ile kıyaslandığında $p < 0,05$

Şekil 8. HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar metanefrin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Ayrıca bu çalışmada HT ve HT+DM'li hastaların TÖ ve TS kan ve idrarlarında normetanefrin düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında hem HT hemde HT+DM gruplarında normetanefrin düzeylerinde istatistiksel olarak azalma gözlemlendi. HT ve HT+DM grupları kendi aralarında kıyaslandığında ise TÖ kan normetanefrin düzeylerinde anlamlı bir fark görülmez iken idrardaki normetanefrin düzeylerinde ise HT+DM gruplarında azalma sergilemekteydi (Şekil 8).



Şekil 9. HT ve HT+DM'li hastaların kan ve idrar normetanefrin düzeylerinin TÖ ve TS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

4. TARTIŞMA

Kardiyovasküler sistem hastalıkları hem gelişmiş hemde gelişmekte olan ülkelerin temel sağlık sorunu olup gün geçtikçe de insidansında artış gözlemlenmektedir. Kardiyovasküler sistem hastalıklarında en önemli temel sorunlardan bir tanesi yüksek kan basıncının vuku bularak gerek kalp gerekse böbrekler dahil birçok organı tehdit etmesidir. Hipertansiyona diyabetin eşlik etmesi kardiyovasküler sistem hastalıklarında en yaygın gözlenen durumlardan biridir. Zaten diyabet başlı başına tüm biyolojik dokuları tehdit eden önemli bir metabolik hastalıktır. Kardiyovasküler sistem hastalıklarının nedenlerinin tam ortaya konulması bu hastalıklardan muzdarip olan insanların yaşam kalitelerini arttırdığı gibi ülkelerin ekonomik yüklerini de azaltacaktır. Dolayısıyla bu çalışmada HT ve HT+DM'nin etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacağı hipoteze edilen katekolaminler (Adrenalin, Noradrenalin ve diğer metabolitleri) ile katekolamin salınımına aracılık eden cerebellinler özellikle cerebellin-1'in bu metabolik hastalıklarda rollerinin olup olmadığı bu çalışmamızda ortaya konulması hedeflendi.

Hipertansiyonlu hasta grubu ile kontrol grubunda açlık kan şekeri normal aralıkta iken HT+DM'li hastalarda glukoz miktarı 2 katına çıktığı görülmektedir. Bu da HT+DM'li hastalar tarafından glukozun efektif bir şekilde kullanılmadığını göstermektedir. Diyabetli birçok hastada glukoz miktarının yüksek seyrettiği rapor edilmiş olup mevcut bulgularımızla uyumluluk göstermektedir (112-114). Ayrıca diyabetin bir diğer göstergesi olan HbA1c değeri HT+DM'li hastalarda normalin 1,5 katı kadar yüksek seyretmekteydi. HbA1c değerinin yüksek seyretmesinin bu hastaların en azından kan şekerinin yüksek seyrettiğini dolayısıyla diyabetin ana kanıtlarından biridir. Diyabetli hastalarda HbA1c değeri yüksek seyrettiği bu çalışmada da teyit edilmiştir (115, 116). Her ne kadar klinisyenler tarafından HbA1c değeri diyabetin bir göstergesi kabul edilse de bu değer ortalama 3-3,5 aylık glukoz değerinin nasıl seyrettiğini göstermektedir. Ancak HbA1c değeri ortalama glukoz değerini gösterdiği unutulmamalıdır. Bunun yanında çok düşük HbA1c değerleri olduğu gibi (hipoglisemi atakları) çok yüksek HbA1c değerleri de (hiperglisemi) olabilir. Bu yüzden de HbA1c dalgalanabileceği yani hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarının olabileceği akılda tutulup hasta bu yönü ile de değerlendirilmelidir.

Hipertansiyon ve HT+DM'li hastalarda TG düzeyleri bu çalışmada dahi bugüne kadar yapılan çalışmalarda yüksek seyrettiği rapor edilmiştir. TG düzeylerinin yüksek seyretmesi lipidlerden glukoneogenez yolu ile glukoz sentezine neden olması glukoz miktarının yüksek seyretmesinin bir diğer sebebidir (117,118). Diyabette glukozun yüksek seyretmesinin bir diğer sebebi de insüline karşı direnç gelişmesi ya da insülin sentezinin yetersiz olmasıdır. Ancak bu çalışmada insülin miktarları çalışmaya getireceği mali yük nedeniyle çalışılmamıştır. Ayrıca uluslararası endokrinoloji ve ulusal endokrinoloji derneği insülin kullanımını da tercih etmemektedir (119).

Çalışmamıza konu olan gerek sistolik gerek diyastolik kan basınçları HT ve HT+DM'de diğer tüm çalışmalar gibi yüksek seyrettiğini rapor ettik. Normal kan basıncı (KB) aralığı 120/80 mmHg olup 140/90 mmHg üzeri ise HT olarak kabul edildi (120). Kabul edilen bu değer Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) arteriyel hipertansiyon görev grubu, Ortak Ulusal Komitesi-Joint National Committee (JNC-8), Türkiye Endokrin ve Metabolizma (TEMED) ile Uluslararası Endokrin Derneği tarafından kabul edilen değerdir (121). Dolayısıyla çalışmamızda HT, HT+DM kategorisinde değerlendirilen hastalarımızın KB'ları 167/104 mmHg üzerindeydi. Kliniğe başvuran hipertansif hastalara standardize edilmesi için anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) başlandı. ARB'lere cevap vermeyen hastalar çalışmadan elimine edildi. ARB'ye cevap veren hastaların 120/80 mmHg civarında olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada HT kontrol altına almak için ARB'lerin kullanılmasının temel nedeni kliniğimizde iyi yanıt aldığımızdır. Dünya genelinde de ARB'ler HT tedavisinde ilk seçenek ilaç gruplarındandır (122). Bu çalışmaya konu olan katekolaminler (adrenalin, noradrenalin ve metabolitleri) kan basıncının düzenlenmesinde doğrudan etkilidir. Söz gelimi hipotansiyonun tedavisinde adrenalin ve noradrenalin sık olarak kullanılmaktadır. Bu da kan dolaşımındaki katekolamin düzeyleri ile hipertansiyonun korele olduğunu göstermektedir. Katekolaminlerin regülasyonunda görev yapan cerebellinler son yıllarda keşfedilmiştir (106). Ancak bugüne kadar kan basıncının düzenlenmesinde rollerinin olup olmadığı çalışılmamıştır. Bu yüzden de bu çalışma da HT tanısı olan hastalarda cerebellin-1 düzeyleri ile hipertansiyon arasında bağlantısının katekolaminleri de ölçerek ortaya çıkarılması planlandı. Çalışmamızda hem TÖ hem

TS gerek HT'li gerekse HT+DM'li hastalarda cerebellin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Bu istatistiksel anlamlı cerebellin düşmesi cerebelline bağlı olarak adrenalinin kompensatuar mekanizma olarak salınımını azaltmak için olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü eğer cerebellin düzeyi artmış olsaydı bu doğrudan adenilat siklaz/ PKA bağımlı sinyal yolağı aracılığıyla noradrenalin salınımına yol açacağından; bu durum hipertansiyonu tetikleyeceğinden cerebellin düzeyleri bu yüzden baskılanmış olabilir. Geniş literatür taramamıza rağmen HT'li hastalarda cerebellin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmadığından çalışmamızı başka bir çalışma ile kıyaslayamamaktayız. Ayrıca bu çalışmada HT+DM'li hastalarda cerebellin düzeylerinin düşmesinin muhtemel sebebi de kan basıncını kontrol altına almaya ek olarak katekolaminler glikojen depolarının yıkımına da neden olacağından ve buna bağlı olarak glukoz düzeyi artacağından glukoz oluşumunu engellemek maksadıyla da cerebellin-1'in düşmüş olabileceğini öngörülmektedir (123).

Cerebellinin 4 farklı formu olmasına rağmen (cerebellin-1,2,3,4) cerebellin-2,3,4'ün fizyolojik, biyokimyasal ve endokrinolojik etkileri tam olarak ortaya konulmadığından etkileri en iyi bilinen formu olan cerebellin-1 çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada idrarda cerebellin düzeyleri ilk kez tespit edildi. İdrar invaziv bir biyolojik sıvı olmadığından kana göre daha avantajlı olacağı ve hipertansiyonun takibinde daha kolay bir biyolojik materyal olabileceği öngörülmektedir. Hatta feokromasitomanın tanısında cerebellinin diğer katekolaminlere ek olarak rolü olabileceğini öngörmekteyiz.

Bu çalışmada TÖ ve TS hem HT hem de HT+DM'li hastalarda adrenalin düzeyleri istatistiksel olarak artış sergilemekteydi. Adrenalinin bu hasta gruplarında biyolojik sıvılarda yüksek seyretmesi, kan basıncının yükselmesini tetiklediği ve bu yüzden de HT gözlemlendiği düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışmada adrenalin düzeylerinin hipertansif hastalarda arttığı rapor edilmiştir (76). Mevcut bulgularımız yapılan çalışmaları teyit etmektedir. Çalışmamız da yüksek adrenalin düzeylerinin kan basıncının yükselmesine neden olmasının direk kanıtı ise klinik uygulamada hipotansif hastalara adrenalin verilerek kan basıncını normal seviyelere yükseltilmesidir. Diğer bir anlatımla yüksek adrenalin düzeyleriyle HT arasında doğrudan bağlantı bulunmaktadır. Ayrıca hipertansif diyabetli hastalarda kan basıncının yükselmesinin muhtemel sebeplerinden biri de hipertansiyon da yüksek

seyreden adrenalinin olabileceğini düşünmekteyiz. Belki de hipertansiyon diyabete neden olan hastalıklardan biridir. Çünkü eğer hipertansiyon adrenaline bağımlı geliştirse bu sadece hipertansiyona neden olmaz aynı zamanda glikojen yıkımına neden olarak glukoz artışına da sebep olabilir. Glukozun dolaşımında yüksek seyretmesi insülin salınımının artmasına yol açar. İnsülin salınımı arttıkça glukozun hücre içine girişi artar ve kompensatuar olarak diyabetten kurtulma eğilimindedir. Belli bir fizyolojik süreç içerisinde pankreas hücreleri artan insülin talebini karşılayabilir ancak zamanla pankreas beta hücrelerinin rezervleri azalır ve diyabete yatkınlık meydana gelebilir. Böylece adrenal hem hipertansiyona hem de diyabete neden olabilir (124, 125).

Kan basıncının regülasyonundan sadece adrenelin değil adrenalinin prekürsörü olan noradrenalin (NA) da sorumludur. Katekolaminler adrenal medulladan kromafin hücreleri tarafından sentezlenir ve depolanır. Gerektiğinde de serbest hale geldiğinden bu çalışmada adrenal düzeylerine ek olarak HT ve HT+DM'li hastalarda kan ve idrarda TÖ ve TS, NA düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sergilediği rapor edildi. Öte yandan HT grubu ile HT+DM grubu kendi aralarında kıyaslandığında NA düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı azalış gösterdi. Tedaviden önce NA düzeylerinin artması HT yol açtığı tedaviye bağlı olarak ise düşme verilen ilacın NA düzeylerini baskılayarak tansiyonu normal aralıklara çektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca katekolaminler α veya β adrenerjik reseptörler aracılığı ile etki eder. Bu çalışmada HT+DM'li hastalarda yüksek düzeyde glukozun dolaşımında bulunması sebeplerinden birisinin katekolaminlerin β adrenerjik reseptörler aracılığı ile karaciğerde glukoneogenez aracılı glukoz üretiminden kaynaklandığını düşünüyoruz. Normal şartlarda NA α reseptörlerine bağlı olarak etki eder. α reseptörlerine bağlanması glikojenoliz hızını artırarak glukozun kana salınmasını artırır. Buradan anlaşılacağı üzere HT+DM'li hastalarda diyabetin ortaya çıkmasının temel sebeplerinden biri NA'nın α reseptörleri aracılığı ile glukoz oluşumunu arttırmasıdır. Hiperglisemiye bağlı insülin salınımının artması belli bir eşik değerden sonra da insüline direnç gelişebileceği için veya pankreasın β hücrelerinde insülin rezervinin azalması mevcut bilgilerimize dayanarak ileri sürmekteyiz. Ayrıca bilindiği gibi NA düzeyleri vasküler düz kas da α_1 adreno reseptörlerini aktive ederek HT'ye yol

açmaktadır. Başka bir deyişle HT ve HT+DM'li hastalarda görülen kan basıncı yüksekliğinin nedenlerinden biri katekolamin düzeyleri ile ilişkili olabileceği feokromasitoma dışındaki vakalarda da akılda tutulmalıdır. Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada katekolamin düzeyleri ile (126, 127) HT arasında ilişki bulunduğu rapor edilmiş olup mevcut çalışmada da önceki çalışmaları teyit etmektedir.

Adrenalinin metaboliti olan metanefrin ile NA metaboliti olan normetanefrin ile gerek hipertansif hastalara gerekse HT+DM'li hastalarda çalışılmış olup plazma metanefrin düzeyleri ile esansiyel HT arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca metanefrinlerin prediyabet riskini arttırdığı da belirtilmiştir. Dolayısıyla biz de bu çalışmada katekolaminlerin metabolitleri ile (metanefrin ve normetanefrin) HT ile HT+DM hastalar arasında bir bağlantının olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmada metanefrin değerleri ile HT, HT+DM'li hastaların TÖ ve TS kan ve idrar değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak HT grubunda kan metanefrin düzeyleri TÖ ile karşılaştırıldığında TS grubunda anlamlı şekilde yükselmiştir. HT ve HT+DM grupları kendi aralarında kıyaslandığında kan metanefrin düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı belirlendi. Metanefrin konsantrasyonuna benzer şekilde normetanefrin düzeyleri de hasta gruplarında paralellik göstermekteydi. Aralarındaki en önemli fark HT ve HT+DM gruplarının kendi aralarında kıyaslandığında kan yerine idrar normetanefrin düzeylerinin anlamlı şekilde azalmasıdır.

Yapılan çalışmalarda esansiyel HT'nin ortaya çıkmasında sempatik sinir sistemini aktive etmesi nedeniyle katekolamin ve metabolitlerinin arttırdığı bildirilmiştir (128-130). Ancak bizim çalışmamızda HT ve HT+DM'li hastalarda katekolaminler artmış olmasına rağmen metabolitlerinin aynı oranda artmadığını tespit ettik. Mevcut verilere göre katekolaminlerin niçin aynı oranda metabolitlerine çevrilmediğini bilemiyoruz. Muhtemelen katekolaminlerin dolaşımdaki seviyeleri fizyolojik sınırların altında kalmış olabilir. Kardiyovasiküler yollarda veya hepatik yollarda (Glukoneogenez yapımında veya glukojenoliz yıkımında kullanılmasına bağlı olarak) kullanılması sebebiyle bu metabolitlerin aynı oranda artmamış olacağı düşünülmektedir.

Yukarda açıklandığı üzere sempatik sistem (katekolamin üretimi) kan basıncı ve glukoz metabolizması ile doğrudan bağlantılıdır. Ancak bu konuda sınırlı

sayıda çalışma mevcut olup diyabette (Tip 1, Tip 2, Gestasyonel, nedeni bilinmeyen DM) katekolaminler ile cerebellin ilişkisinin gün yüzüne çıkarılması gerekliliğininde verilerimize bağlı olarak ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada katekolaminlerin doğrudan HT ve DM ile bağlantılı olduğunu tespit ettik. Katekolamin salınımının cerebellin-1 ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuş olup DM ile HT tanısında yeni bir laboratuvar parametresi olabileceği gibi kardiyovasküler sistemin bir ahenk içinde çalışıp çalışmadığının da göstermesi açısından yeni parametreler olabileceğini öngörülmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-1576.
2. Giles TD, Berk BC, Black HR. Behalf of the Hypertension Writing Group. Expanding the definition and classification of hypertension. J Clin Hypertens 2005; 7: 505-512.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE. The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017; 135: 146-603.
4. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. New England Journal of Medicine 2001; 345: 479-486.
5. Yılmaz Mİ, Sönmez A, Baykal Y, Koçar İH. Hipertansiyon (Yüksek Kan Basıncı); (Editör: Sağlam K) . 2003; 37: 1-11.
6. Güldal D. Birinci Basamakta Hipertansiyona Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics 2010; 1: 1-6.
7. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. Lancet 1978; 1: 795-797.
8. Kanbay M. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. Clin Exp Hypertens 2008; 30: 585-597.
9. Birkenhager AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. Neth J Med 2007; 65: 127-131.
10. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. Lancet 2015; 2: 140-149.
11. Laffin LJ, Bakris GL. Hypertension and new treatment approaches targeting the sympathetic nervous system. Curr Opin Pharmacol 2015; 21: 20-24.
12. Cutler JA. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. Hypertension 2008; 52: 818-827.

13. Tailakh A. Hypertension prevalence, awareness, and control in Arabcountries: a systematic review. *Nurs Health Sci* 2014; 16: 126-130.
14. Altun B. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*, 2005; 23: 1817-1823.
15. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 11-19.
16. Blumenfeld LJ. Hypertension and the kidney. Brenner BM (Ed). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8 th ed. Philedelphia: Saunders Co 2008: 1465-1527.
17. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010.
18. Emsal T. Kalecik Merkez Sağlık Ocağı Bölgesinde 40 Yaş Ve Üzeri Nüfusta Hipertansiyon Prevelansı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
19. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-335.
20. Staessen JA. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1629-1641.
21. Chiong JR. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*, 2008; 124: 6-21.
22. Kaplan, N. Primary Hypertension: Pathogenesis. Kaplan NM (Ed). *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly Co, 1998: 41-99.
23. Noel H, Demper JS. Essential Hypertension: Pathophysiology. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 1994; 6: 322-333.
24. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 127-133.
25. Doris PA. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease:common variant hypothesis. *Hypertension* 2002; 39: 323-331.

26. Schmieder RE. Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 893-900.
27. Kanellis J, Kurokawa K, Johnson RJ. Pathogenesis and Clinical Course of Essential Hypertension. Johnson RJ, Feehally J (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Spain: Mosby, 2003: 477-488.
28. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 76-97.
29. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 237-238.
30. Higashi Y, Oshima T, Ozono R. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 8-15.
31. Taddei S. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001. 38: 11-14.
32. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1998; 338: 784-790.
33. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-1654.
34. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 9- 20.
35. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oignonphropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-175.
36. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 633-639.
37. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992; 20: 267-279.
38. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993; 87: 705-719.

39. Said IS. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: 547-558.
40. World Health Organization Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Classification of Diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
41. Alvin CP. Diabetes Mellitus; Anthony SF, Eugene B, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL (editors), *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2008; 17: 2109-2138.
42. Inzucchi SE, Sherwin RS. Diabetes Mellitus. Goldman L, Ausiello DA (editors). *Cecil Medicine*. 23. Baskı, Semantic Scholar 2010; 23: 887-891.
43. Longo DL, Fauci, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed: McGraw-Hill, 2011: 24-32.
44. Federation ID. 2013. <http://www.idf.org>. Erişim Tarihi: 02.01.2017.
45. TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması 2010. www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf Erişim tarihi: 08.02.2017.
46. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, 2015: 22.
47. Hypertension in diabetes study: I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309-317.
48. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
49. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20: 90-95.
50. Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J. Joint effects of history of hypertension at baseline and type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 3059-3066.

51. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial, *Diabetes Care* 1993;16: 434-44.
52. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30: 1144-9.
53. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004; 44: 127–133.
54. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 12-13.
55. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992; 20: 38-45.
56. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-135.
57. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997; 29: 700-705.
58. Chen S, Noguchi Y, Izumida T. A comparison of the hypotensive and hypoglycemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1 antagonist and troglitazone. *J Hypertension* 1996; 14: 1325-1330.
59. de Diego AM, Gandia L, Garcia AG. A physiological view of the central and peripheral mechanisms that regulate the release of catecholamines at the adrenal medulla. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 192: 287–301.
60. O'Connor DT, Mahata SK, Mahata M, Jiang Q, Hook VY, Taupenot L. Primary culture of bovine chromaffin cells. *Nat Protoc* 2007; 2: 1248–1253.
61. Eaton MJ, Duplan MJ, Eaton H. Duplan Useful cell lines derived from the adrenal medulla *Mol. Cell. Endocrinol* 2004; 228: 39–52.

62. Kaufman S, Kaufman EE. Tyrosine hydroxylase. Blakley RL, Benkovic SJ, editors. *Folates and Pterins*. 2nd vol. *Chemistry and Biochemistry of the Pterins*. New York: John Wiley and Sons, 1985: 251–352.
63. Dunkley PR, Bobrovskaya L, Graham ME, von Nagy-Felsobuki EI, Dickson PW. Tyrosine hydroxylase phosphorylation: regulation and consequences. *J Neurochem* 2004; 91: 1025–1043.
64. Kapatos G, Zigmond MJ. Dopamine biosynthesis from L-tyrosine and L-phenylalanine in rat brain synaptosomes: preferential use of newly accumulated precursors. *J Neurochem*. 1977; 28: 1109–1119.
65. Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase: the initial step in norepinephrine biosynthesis. *J Biol Chem* 1964; 239: 2910–2917.
66. Connett RJ, Kirschner N. Purification and properties of bovine phenylethanolamine N-methyltransferase. *J Biol Chem* 1970; 245: 329-334.
67. Axelrod J. Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyl transferase. *J Biol Chem* 1962; 237: 1657-1660.
68. Kawamura M, Eisenhofer G, Kopin IJ, Kador P, Lee YS, Fujisawa S, Sato S. Aldose reductase: an aldehyde scavenging enzyme in the intraneuronal metabolism of norepinephrine in human sympathetic ganglia. *Auton Neurosci* 2002; 96: 131-139.
69. Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 19-52.
70. Finberg JP. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacol Ther* 2014; 143: 133-152.
71. Shih JC. Molecular basis of human MAO A and B. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4: 1–7.
72. Thorpe LW, Westlund KN, Kochersperger LM, Abell CW, Denney RM. Immunocytochemical localization of monoamine oxidases A and B in human peripheral tissues and brain. *J Histochem Cytochem* 1987; 35: 23–32.

73. Young WF. Endocrine Hypertension. Melmed S, Williams RH, (editors). Williams Textbook of Endocrinology. Chapter 15. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011: 505.
74. Franco-Morselli R, Elghozi J, Joly E. Increased plasma adrenaline concentrations in benign essential hypertension. *BMJ* 1977; 2: 1251-1252.
75. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86–99.
76. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979-1987.
77. Gonzalez-Trapaga JL, Nelesen RA, Dimsdale JE, Mills PJ, Kennedy B, Parmer RJ, et al. Plasma epinephrine levels in hypertension and across gender and ethnicity. *Life Sci* 2000; 66: 2383–2392.
78. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1978; 304: 38-58.
79. Goldstein DS. Plasma catecholamines in clinical studies of cardiovascular diseases. *Acta Physiol Scand Suppl* 1984; 527: 39–41.
80. Boldt J, Menges T, Kuhn D, Diridis C, Hempelmann G. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill—a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med* 1995; 21: 218–225.
81. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *Circulation* 2003; 107: 1278–1283.
82. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94: 690–697.
83. Christensen NJ, Schultz-Larsen K. Resting venous plasma adrenalin in 70-year-old men correlated positively to survival in a population study: the significance of the physical working capacity. *J Intern Med* 1994; 235: 229–232.

84. Taylor AA, Pool JL, Lake CR, Ziegler MG, Rosen RA, Rollins DE, et al. Plasma norepinephrine concentrations: no differences among normal volunteers and low, high or normal renin hypertensive patients. *Life Sci* 1978; 22: 1499–1510.
85. Nicholls MG, Kiowski W, Zweifler AJ, Julius S, Schork MA, Greenhouse J. Plasma norepinephrine variations with dietary sodium intake. *Hypertension* 1980; 2: 29–32.
86. Inzucchi SE, Sherwin RS. *Tip 2 Diabetes Mellitus*. Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine* 23. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 248.
87. Slemmon JR, Blacher R, Danho W, Hempstead JL, Morgan JI. Isolation and sequencing of two cerebellum-specific peptides. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 81: 6866–6870.
88. Urade Y, Oberdick J, Molinar-Rode R, Morgan JI. Precerebellin is a cerebellum-specific protein with similarity to the globular domain of complement C1q B chain. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 1069–1073.
89. Pang Z, Zuo J, Morgan JI. Cbln3, a novel member of the precerebellin family that binds specifically to Cbln1. *J Neurosci* 2000; 20: 6333–6339.
90. Bao D, Pang Z, Morgan JI. The structure and proteolytic processing of Cbln1 complexes. *J Neurochem* 2005; 95: 618–629.
91. Bao D, Pang Z, Morgan MA, Parris J, Rong Y, Li L, Morgan JI. Cbln1 is essential for interaction-dependent secretion of Cbln3. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 9327–9337.
92. RCSB PDB (Protein Data Bank)
<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=5KWR>) Erişim Tarihi 24.12.2017
93. Burnet PWJ, Bretherton-Watt D, Ghatei MA, Bloom SR. Cerebellin-like peptide: tissue distribution in rat and guinea-pig and its release from rat cerebellum, hypothalamus and cerebellar synaptosomes in vitro. *Neuroscience* 1988; 25: 605–612.
94. Wada CH, Ohtani H. Molecular cloning of rat cerebellin like protein cDNA which encodes a novel membrane - associated glycoprotein. *Mol Brain Res* 1991; 9: 71-77.

95. Kavety B, Jenkins NA, Fletcher CF, Copeland NG, Morgan JI. Genomic structure and mapping of precerebellin and a precerebellin related gene. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 27: 152-156.
96. Su J, Sandor K, Sköld K, Hökfelt T, Svensson CI, Kultima KJ. Identification and quantification of neuropeptides in naïve mouse spinal cord using mass spectrometry reveals [des-Ser1]-cerebellin as a novel modulator of nociception. *Neurochem* 2014; 130: 199-214.
97. Chacón PJ, del Marco Á, Arévalo Á, Domínguez-Giménez P, García-Segura LM, Rodríguez-Tébar Cerebellin 4, a synaptic protein, enhances inhibitory activity and resistance of neurons to amyloid- β toxicity. *A Neurobiol Aging* 2015; 36: 1057-1071.
98. Cagle MC, Honig MG. Parcellation of cerebellins 1, 2, and 4 among different subpopulations of dorsal horn neurons in mouse spinal cord. *J Comp Neurol* 2014; 522: 479-497.
99. Mishina M, Uemura T, Yasumura M, Yoshida T. Molecular mechanism of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation. *Front Neural Circuits* 2012; 23: 90.
100. Wei P, Pattarini R, Rong Y, Guo H, Bansal PK, Kusnoor SV, Deutch AY, Parris J, Morgan JI. The Cbln family of proteins interact with multiple signaling pathways *J Neurochem* 2012; 121: 717-729.
101. Satoh F, Takahashi K, Murakami O, Totsune K, Ohneda M, Mizuno Y, et al. Cerebellin and cerebellin mRNA in the human brain, adrenal glands and the tumour tissues of adrenal tumour, ganglioneuroblastoma and neuroblastoma. *J Endocrinol* 1997; 154: 27–34.
102. Burnet PW, Bretherton-Watt D, Ghatei MA, Bloom SR. Cerebellin-like peptide: tissue distribution in rat and guinea-pig and its release from rat cerebellum, hypothalamus and cerebellar synaptosomes in vitro. *Neuroscience* 1988; 25: 605–612.
103. Strowski MZ, Kaczmarek P, Mergler S, Wiedenmann B. Insulinostatic activity of cerebellin--evidence from in vivo and in vitro studies in rats. *Regul Pept* 2009; 157: 19-24.

104. Albertin G, Malendowicz LK, Macchi C, Markowska A, Nussdorfer GG. Cerebellin stimulates the secretory activity of the rat adrenal gland: in vitro and in vivo studies. *Neuropeptides* 2000; 34: 7–11.
105. Hochol A, Neri G, Majchrzak M, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Prolonged cerebellin administration inhibits the growth, but enhances steroidogenic capacity of rat adrenal cortex. *Endocr Res* 2001; 27: 11–17.
106. Mazzocchi G, Andreis PG, De Caro R, Aragona F, Gottardo L, Nussdorfer GG. Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 632–635.
107. Rucinski M, Albertin G, Spinazzi R, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Cerebellin in the rat adrenal gland: gene expression and effects of CER and [des-Ser1] CER on the secretion and growth of cultured adrenocortical cells. *Int J Mol Med* 2005; 15: 411–441.
108. Rucinski M, Ziolkowska A, Szyszka M, Malendowicz LK. Cerebellin and des-cerebellin exert ACTH-like effects on corticosterone secretion and the intracellular signaling pathway gene expression in cultured rat adrenocortical cells-DNA microarray and QPCR studies. *Int J Mol Med* 2009; 23: 539–546.
109. Rucinski M, Ziolkowska A, Szyszka M, Malendowicz LK. Precerebellin-related genes and precerebellin 1 peptide in the adrenal gland of the rat: expression pattern, localization, developmental regulation and effects on corticosteroidogenesis. *Int J Mol Med* 2009; 23: 363–371.
110. Aydin S. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
111. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 15: 196-198.
112. ADA Position Statement. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 94-102.
113. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001; 24: 561-567

114. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-885.
115. Woerle HHJ, Neumann C, Zschau S. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diab Res Clin Pract* 2007; 77: 280-285.
116. Ozmen S, Cil T, Atay AE, Tuzcu AK, Bahceci M. A simple way to estimate mean plasma glucose and to identify Type 2 diabetic subjects with poor glycaemic control when a standardized HbA(1c) assay is not available. *Diabet Med* 2006; 23: 1151-1154
117. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 1-7.
118. Abbate SL, Brunzell JD. Pathophysiology of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 969-976.
119. Standards of Medical Care in Diabetesd 2017: Summary of Revisions *Diabetes Care* 2017; 40: 4-5
120. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society ofCardiology (ESC): ESH/ ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925-1938.
121. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13: 214-224.
122. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2008 July. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) Oslo, Norway, No. 24-2008.
123. Napolitano B, Di Meo V. Adrenaline induces mitochondrial biogenesis in rat liver. *J Bioenerg Biomembr* 2017; 14: 42-48.

124. Pilar MA, Vargas ML, Sánchez-Medina PF. Involvement of gluconeogenesis in the hyperglycemia induced by glucagon, adrenaline and cyclic AMP in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) 1982; 73: 379-381.
125. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; 108:3097–3101.
126. Jennings GL. Noradrenaline spillover and microneurography measurements in patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:35–38.
127. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99–105.
128. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens (Greenwich Conn)* 2011; 13: 244–251.
129. Vollenweider P, Tappy L, Randin D. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 147.
130. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2175–2185.

6. ÖZGEÇMİŞ

13.10.1986 tarihinde Elazığ'ın Palu ilçesi Akbulut köyünde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2013 yılında mezun oldum. Yaklaşık 6 ay Karakoçan Devlet Hastanesinde çalıştıktan sonra 2014 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

