

# Yeni Tanı Hipertansiyon Hastalarında Tiyol Disülfid Dengesi

**İhsan Ateş<sup>1</sup>, Nihal Özkayar<sup>2</sup>, Bayram İnan<sup>1</sup>, F. Meriç Yılmaz<sup>3</sup>,  
Canan Topçuoğlu<sup>3</sup>, Özcan Erel<sup>4</sup>, Fatih Dede<sup>2</sup>, Nisbet Yılmaz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği

<sup>3</sup>Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü

<sup>4</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Biyokimya Bölümü

# Giriş

- Hipertansiyon etyopatogenezinde üzerinde sıklıkla durulan mekanizmalardan biride oksidatif strestir.
- Oksidatif; serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sonucu moleküler ve hücresele fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır
- Reaktif oksijen türleri (ROT); fizyolojik düzeylerin üzerine çıktığında oksidatif hasara neden olan primer moleküllerdir

# Giriş

- ROT'un zararlı etkilerine karşı organizmayı korumak için devreye enzimatik ya da non-enzimatik antioksidan mekanizmalar girer.

**Tiyol;** hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip **sülfidril (-SH)** grubu içeren **organik bir bileşiktir.**

# Giriş

- Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin..) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır.
- ROT ile ortamda bulunan **tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına** dönüşür.
- Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir.

# Giriş

## **Tiyol ve Disülfidlerin Biyolojik Önemi;**

- Proteinlerin yapılarının stabilizasyonu
- Proteinlerin fonksiyonlarının regülasyonu
- Enzim fonksiyonlarının regülasyonu
- Reseptörlerde,
- Taşıyıcılarda,
- Na-K kanalında,
- Transkripsiyonda rolleri vardır.

# Giriş

- **Dinamik tiyol/disülfid denge durumu**

antioksidan savunma,

detoksifikasyon

apoptozis,

enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve

hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında

kritik rollere sahiptir.

# Giriş

- Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken,
- küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır.

# Giriş

- Proteinlerin tiyol grupları
- düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları
- sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları

**ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına**

dönüşürler.

- Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece **tiyol disülfid dengesi sürdürülür.**



# Giriş

## **Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri;**

- Diabetes mellitus
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Malignite
- Romatoid artrit
- Kronik Böbrek Yetmezliği
- Parkinson, Alzheimer
- Multiple sklerozis ve
- Karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır.

# Giriş

Tiyol disülfid denge ölçümleri;

- Native Tiyol [-SH],
- Dinamik Disülfid [-S-S-],
- Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin
- Dinamik “-SH/-S-S-” Homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılır

# Giriş

- **Tiyol-disülfid dengesi yaşamsal bir öneme sahiptir.**
- Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilirken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir.

# Materyal-Metod

- Kasım 2014 – Ocak 2015
- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- İç hastalıkları ve Nefroloji Klinikleri
  - Çalışmaya 18 yaşından büyük, 90 kişi dahil edildi.
  - 45 hasta -yeni tanı almış ve henüz tedavi verilmemiş primer HT tanısı olan
  - 45 sağlıklı gönüllü- bilinen herhangi bir hastalığı olmayan

# Materyal-Metod

## **Dıřlama Kriterleri:**

- Diabetes mellitus
- Kardiyovasküler hastalık, Serebrovasküler hastalık
- Akut-kronik böbrek hastalığı, Karaciğer hastalığı
- Nefrotik düzeyde proteinüri
- Akut-kronik enfeksiyon
- Kollojen doku hastalığı, Malignite
- Antioksidan ilaç, vitamin takviyesi , lipid düşürücü ilaç kullanımı
- Sigara, alkol kullanımı

# Materyal-Metod

- 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapıldı.
- Biyokimyasal parametreler ve tiyol / disülfid hemostaz testleri için sekiz saat açlıktan sonra biyokimya tüpüne kan örneği alındı.
- Örnekler hızlı bir şekilde 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve serum ayrıştırılarak serum örnekleri -80° C de saklandı.
- DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid).
- Disülfid düzeyi ise (serum total tiyol - serum native tiyol)/2 formülü ile hesaplandı

**Tablo 1: Tüm Popülasyonun Demografik ve Labaratuvar Bulguları**

	<b>Hipertansiyon (n=45)</b>	<b>Kontrol (n=45)</b>	<b>P</b>
Cinsiyet erkek, n (%)	12 (26,7)	12 (26,7)	0,999
Yaş (yıl)	49,5±10,6	48,4±9,2	0,6
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	29,1±4,7	28,0±3,8	0,202
<b>24 sa Sistolik KB (mmHg)</b>	<b>159,7±11,3</b>	<b>111,8±6,9</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>24 sa Diastolik KB (mmHg)</b>	<b>97,0±8,7</b>	<b>72,9±6,6</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Albumin (g/L)	4,4±0,4	4,4±0,3	0,92
Total Protein (g/L)	7,7±0,5	7,7±0,4	0,624
Total kolesterol (mg/dL)	225±43,2	207,6±44,9	0,063
LDL (mg/dL)	143,1±35,5	130,6±36	0,101
<b>Log 24 sa idrar albumin (mg/gün)</b>	<b>1,3±0,4</b>	<b>0,9±0,2</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Log 24 sa idrar protein (mg/gün)</b>	<b>2,1±0,2</b>	<b>1,9±0,3</b>	<b>0,010*</b>

**Tablo 2: Tüm Popülasyonun Labaratuvar Bulguları**

	<b>Hipertansiyon (n=45)</b>	<b>Kontrol (n=45)</b>	<b>p</b>
<b>Native tiyol (µmol/L)</b>	324,7±45,5	<b>354,0±34,6</b>	0,001*
<b>Total tiyol (µmol/L)</b>	353,5±46,4	<b>378,7±37,6</b>	0,006*
<b>Disülfid (µmol/L)</b>	<b>14,4±5</b>	12,4±3,2	0,023*
<b>Disülfid / Native tiyol (%)</b>	<b>4,5±1,7</b>	3,5±0,8	0,001*
<b>Disülfid / Total tiyol (%)</b>	<b>4,1±1,4</b>	3,2±0,7	0,001*
<b>Native tiyol / Total tiyol(%)</b>	91,5±2,9	<b>93,5±1,5</b>	0,001*



**Tablo 3. Korelasyon tablosu**

	Native tiyol		Total tiyol		Disülfid		Disülfid/ Native Tiyol		Disülfid/ Total tiyol		Native tiyol / Total tiyol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,288	0,006*	-0,246	0,019*	0,179	0,091	0,287	0,006*	0,277	0,008*	-0,277	0,008*
<b>SKB</b>	<b>-0,330</b>	<b>0,001*</b>	<b>-0,276</b>	<b>0,008*</b>	<b>0,237</b>	<b>0,024*</b>	<b>0,355</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,348</b>	<b>0,001*</b>	<b>-0,348</b>	<b>0,001*</b>
<b>DKB</b>	<b>-0,303</b>	<b>0,004*</b>	<b>-0,254</b>	<b>0,016*</b>	<b>0,213</b>	<b>0,044*</b>	<b>0,310</b>	<b>0,003*</b>	<b>0,308</b>	<b>0,003*</b>	<b>-0,308</b>	<b>0,003*</b>
Total Protein	0,190	0,073	0,253	0,016*	0,342	0,001*	0,243	0,021*	0,250	0,018*	-0,250	0,018*
Albumin	0,341	0,001*	0,384	<0,001*	0,260	0,013*	0,119	0,262	0,121	0,255	-0,121	0,255
24 sa idrar albumin	-0,297	0,007*	-0,258	0,020*	0,165	0,142	0,280	0,011*	0,272	0,014*	-0,272	0,014*
24 sa idrar Protein	-0,150	0,183	-0,125	0,266	0,107	0,342	0,172	0,126	0,168	0,133	-0,168	0,133

# Sonuçlar

**Tablo 3. Multivariate regresyon analizi**

	B±SE	95% C.I.		p value
		Lower	Upper	
<b>Diastolik kan basıncı<sup>‡</sup></b>				
24-sa SKB	0,508±0,033	0,442	0,573	0,001*
Log(24-sa idrar albumin)	1,118±0,510	0,162	2,200	0,024*
Disülfid/nativ tiyol	3,056±0,998	1,074	5,039	0,003*
Native tiyol/total tiyol	-1,802±0,594	-2,982	-0,622	0,003*
R <sup>2</sup> = 0.773, p<0.001				
<b>Sistolik kan basıncı<sup>‡</sup></b>				
24-sa DKB	1,450±0,095	1,261	1,640	0,001*
Log(24-sa idrar albumin)	1,630±0,450	0,740	2,530	0,001*
Disülfid/nativ tiyol	6,287±1,768	2,774	9,801	0,001*
Native tiyol/total tiyol	-3,668±1,054	-5,762	-1,573	0,001*
R <sup>2</sup> = 0.784, p<0.001				

# Tartışma

Çalışmamızda yeni tanı primer HT hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla

- native tiyol, total tiyol düzeyleri ve native tiyol/total tiyol oranı daha düşük,
- disülfid düzeyi, disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise daha yüksek saptandı.
- Stepwise multiple lineer regresyon modeline göre disülfid/native tiyol oranı ve log<sub>2</sub>24- sa idrar albümin düzeyindeki artışın ve native tiyol/total tiyol oranındaki azalışın 24-sa SKB ve 24- sa DKB için bağımsız prediktörler olduğu saptandı.
- Primer HT hastalarında dinamik tiyol/disülfid homeostasisini inceleyen ilk çalışmadır.

# Tartışma

- Primer HT hastalarında tiyol/disülfid dengesinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla zayıflamış olduğu ve dengenin disülfid formasyonuna doğru kaydığı saptandı.
- Anormal tiyol/disülfid dengesinin HT için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanması
- ve yapılmış çalışmalarla NAC'ın kan basıncı üzerinde olumlu etkilerinin olması;
- HT etyopatogenezinde oksidatif stresin major etkilerinin olduğunu göstermektedir.

# Tartışma

- Dinamik tiyol/disülfid homeostasisini saptamak için kullandığımız bu yeni analiz yöntemi ile; tiyole tekrar redüklenebilen **disülfid bağlarını** saptadık.
- Bu durumda bu geri dönebilen oksidasyonu düzeltmek için diyetle ya da ilaçla sistein (N-asetilsistein, metyonin..) takviyesi göz önünde bulundurulabilir.
- Bu moleküllerle oksidatif stresin kan basıncı üzerine olan olumsuz etkisinin azaltılması söz konusu olabilir.

- **TEŞEKKÜRLER**