



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
FENİLETANOLAMİN N-METİLTRANSFERAZ
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

SAMED KANDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYO FİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. PINAR MEGA TİBER

İSTANBUL - 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
FENİLETANOLAMİN N-METİLTRANSFERAZ
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

SAMED KANDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYO FİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. PINAR MEGA TİBER

İSTANBUL - 2018

TEZ ONAYI

Anabilim Dalı : Biyofizik
Tez Sahibi : Samed KANDEMİR
Tez Başlığı : Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Feniletanolamin N-Metiltransferaz Polimorfizmlerinin İncelenmesi
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 20/07/2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Ünvan, Adı, Soyadı)

Doç. Dr. Pınar MEGA TİBER

Sınav Jüri Üyeleri (Ünvan, Adı, Soyadı)

Doç. Dr. Oya ORUN

Doç. Dr. Devrim ÖZ ARSLAN

Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza



Marmara Üniversitesi

Acıbadem Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 02.../08./2018 tarih ve 62. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

SAMED KANDEMİR

TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, yardım ve destekleri ile her zaman yanımda olan danışmanım Doç. Dr. Pınar MEGA TİBER ve yine yardımını esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Oya ORUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Destek ve katkılarından dolayı, Doç. Dr. Ayşe GARİP İLHAN'a, Dr. Ozan KOCAKAYA'ya Dr. Çağlayan KEKLİKKIRAN'a ve Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistanlarına, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Tecrübeleri ile yardımını esirgemeyen Dr. Enes AKYÜZ'e ve desteklerini her zaman hissettiğim arkadaşlarım Utku ÖZKAN ve Zafer SARIÇAM'a teşekkür ederim.

Eğitim öğretim hayatım boyunca maddi ve manevi varlıkları ile her zaman yanımda olan aileme müteşekkirim.

Bu tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-100616-0259 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İTHAF

Senin için ve senin sayende. Anneme...



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İTHAF	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
TABLO DİZİNİ	ix
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Hipertansiyon	4
4.1.1. Hipertansiyon Tipleri.....	5
4.1.1.1. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon	6
4.1.1.2. Sekonder Hipertansiyon	6
4.1.1. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	7
4.1.1. Hipertansiyonda Genetik Faktörler.....	10
4.2. Kan Basıncının Kontrolü.....	12
4.2.1. Lokal Düzenlemeler.....	12
4.2.2. Sistemik Düzenlemeler	13
4.2.3. Kardiyovasküler Kontrol Mekanizmaları	13
4.3. Katekolaminler	14
4.3.1. Katekolamin Sentezi	15
4.1.1. Katekolaminlerin Yıkımı	17

4.3.2.	Katekolaminlerin Etkileri	18
4.3.2.1.	Epinefrinin Etkileri.....	18
4.3.2.2.	Norepinefrinin Etkileri	19
4.4.	Genetik Polimorfizm.....	19
5.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
5.1.	Çalışma Grupları Araştırma Örneklerinin Temini	21
5.2.	DNA İzolasyonu.....	22
5.3.	DNA Miktarının Belirlenmesi	23
5.4.	Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR)	24
5.5.	Analiz	28
6.	BULGULAR	29
6.1.	Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	29
6.2.	EHT ve Kontrol Gruplarında Genotip Dağılımı	31
7.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
8.	KAYNAKLAR.....	38
9.	EKLER	42
9.1.	EK 1: Klinik Araştırma Etik Kurulu Onayı	42
10.	ÖZGEÇMİŞ.....	43

KISALTMALAR VE SİMGELER

PNMT	Feniletanolamin N-metiltransferaz
EHT	Esansiyel Hipertansiyon
DNA	Deoksiribonükleik Asit
PZR	Polimer Zincir Reaksiyonu
C	Sitozin Nükleotidi
T	Timin Nükleotidi
TNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
KAH	Hipertansiyonun Koroner Arter Hastalığı
SB	Sitolik Basınç
DB	Diyastolik Basınç
SKP	Sitolik Kan Basıncı
DKP	Diyastolik Basınç
MAB	Ortalama Kan Basıncı
KÇD	Kalp Çıkış Debisi
TPD	Toplam Periferik Direnç
GIS	Gastrointestinal Sistem
DOPA	Dihidroksi-Fenilalanin
COMT	Katekol-O-Metil Transferaz
MAO	Monoamin Oksidaz
SAM	S-Adenosilmetionin
BMI	Beden Kütle İndeksi
p	Pervalans
χ^2	Ki-kare Test
μ l	Mikro litre

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1. Yıllara göre hipertansiyon toplam ve cinsiyete bağlı hipertansiyon değişim oranı.

Şekil 4.2. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği PatenT ve Paten2 çalışmaları ile hipertansiyon prevalans değerlerinin karşılaştırılması (PatenT 2012).

Şekil 4.3. Epineftin, norepinefrin ve dopamin.

Şekil 4.4. Katekolaminlerin sentez basamakları.

Şekil 5.1. Sırası ile EHT grubuna ait olan H158 numune koduna ve kontrol grubuna ait olan K34 numune koduna ait olan PZR grafikleri. H158 ve K34, TT genotiplerine sahiptir.

Şekil 5.2. Sırası ile EHT grubuna ait olan H179 numune koduna ve kontrol grubuna ait olan K07 numune koduna ait olan PZR grafikleri. H179 ve K07, CT genotiplerine sahiptir.

Şekil 5.3. Sırası ile EHT grubuna ait olan H28 numune koduna ve kontrol grubuna ait olan K203 numune koduna ait olan PZR grafikleri. H28 ve K203, CC genotiplerine sahiptir.

Şekil 5.4. Genotiplerinin belirlendiği PZR analizinde bir plate yerleştirilen numunelerden alınan toplu grafik görüntüsü.

Şekil 6.1. Esansiyel hipertansiyonlu hasta yaş ve cinsiyet dağılımı.

Şekil 6.2. Kontrol grubu cinsiyet yaş dağılımı.

Şekil 6.3. Esansiyel hipertansiyonlu hasta ve kontrol dağılım sıklığı.

Şekil 6.4. Esansiyel hipertansiyonlu hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre genotip dağılımı.

Şekil 6.5. Kontrol ve EHT hasta grupları için C-T TNP dağılım sıklığı.

TABLO DİZİNİ

Tablo 4.1. Kan basıncı seviyelerinin 2013 ESC (European Society of Cardiology) göre tanımı ve sınıflaması.

Tablo 4.2 Kan basıncı seviyelerinin JNC 8 göre tanımı ve sınıflaması.

Tablo 4.3. Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflaması.

Tablo 4.4. Türkiye Sağlık istatistikleri yıllığı 2016 yılı verilerine göre 15 yaş ve üzeri kişilerin hipertansiyon oranı

Tablo 5.1. Numunelerin kayıt altına alınması ve numaralandırılması.

Tablo 5.2. EHT ve kontrol grubu gönüllülerin araştırmaya katılma ve katılamama kriterleri.

Tablo 5.3. Numunelerin DNA miktarlarının okunmasına ilişkin örnek değerler.

Tablo 5.4. DNA izolasyonu için kullanılacak tampon ve DNA miktarları.

Tablo 5.5. Genotipleri PZR analizi ile belirlenen numunelerin listelenmesinin örnek gösterimi.

Tablo 6.1. Çalışmaya katılanların demografik ve klinik bilgileri.

Tablo 6.2. EHT hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları.

Tablo 6.3. EHT hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre genotip dağılımı.

Tablo 6.4. Kontrol ve EHT hasta grupları için C-T TNP dağılım sıklığı.

Tablo 6.5. χ^2 testi ile Hardy-Weinberg dengesi sonuçları.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda feniletanolamin N- metiltrensferaz polimorfizmlerinin belirlenmesi.

Öğrencinin Adı : Samed KANDEMİR

Danışmanı : Doç. Dr. Pınar MEGA TİBER

Anabilim Dalı : Biyofizik

1. ÖZET

Amaç: Feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT), noradrenalinden adrenalin sentezinde son basamakta yer alan bir enzim olup, PNMT'nin genetik varyantlarının bazı popülasyonlarda esansiyel hipertansiyonla (EHT) ilişkisi daha önce gösterilmiştir. Ancak elde edilen pozitif sonuçlara rağmen bu konuda yapılmış çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızda daha önce EHT ile ilişkisi belirlenmiş olan bir promotor gen varyantının Türk popülasyonundaki dağılımını ve EHT ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuranlardan EHT teşhisi konulmuş 103 hasta ve 83 EHT bulgusu rastlanmamış kişilerden 200µl periferik kan alınarak DNA izolasyonları gerçekleştirildi. PNMT G-367A (rs3764351) "Roche LightCycler® 96 (Roche)" ile gerçek zamanlı PZR analizleri yapıldı. Genotiplerin polimorfizm üzerine dağılımı istatistiksel olarak "GraphPad Prism (V.7)" ile değerlendirildi.

Bulgular: PNMT G-367A (rs3764351) için 103 EHT hastalarının 44 (%39)'ünde TT, 41 (%40)'nde CT, 22 (%21)'nde CC genotipleri tespit edilmiştir. EHT bulgusuna rastlanmamış 84 sağlıklı bireyin 40 (%48)'inde TT, 36 (%43)'inde CT, 8 (%9)'nda CC genotipleri tespit edilmiştir.

Sonuçlar: G-367A polimorfizminde allel dağılımları ki-kare testiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,0678). Tek allel dağılımlarında (C/T) ise fark istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,0395).

Anahtar Sözcükler: PNMT, varyant, TNP, katekolamin, polimorfizm

Determination of phenyletanomine N-methyltransferase polymorphisms on patients with essential hypertension.

Student's Name : Samed KANDEMİR

Supervisor : Assoc. Prof. Pınar MEGA TİBER

Department : Biophysics

2. SUMMARY

Aim: Phenyletanomine N-methyltransferase (PNMT) is an enzyme involved in the synthesis of adrenaline from noradrenaline and the relationship of essential hypertension (EHT) to some populations of genetic variants of PNMT has been demonstrated previously. Despite the positive results, the number of studies in this area is extremely limited. Therefore, in our study, we aimed to determine distribution of a promoter gene variant previously associated with EHT in Turkish population and to reveal its correlation with EHT

Methods: In our study, DNA isolation of peripheral blood samples of 200 µl were obtained from 111 patients who were diagnosed with Essential Hypertension (EHT) and 90 healthy persons without EHT who applied to the Pendik Education and Research Hospital of Marmara University Medical Faculty. Real-time PCR analyzes were performed with “Roche LightCycler 96 (Roche)” for the detection of PNMT G-367A (rs3764351) genotypes. Distribution of genotypes on polymorphism was evaluated statistically with “GraphPad Prism (V.7)”.

Results: For the PNMT G-367A (rs3764351), 44 (39%) TT , 41 (40%) CT, and 22 (21%) CC genotypes were found in 103 EHT patients. 40 (48%) TT, 36 (43%) CT and 8 (9%) CC genotypes were found in 83 healthy individuals with no evidence of EHT.

Conclusion: Allele distributions in the G-367A polymorphism were not statistically significant when compared by the chi-square test ($p=0,0678$). Single allele distributions (C/T), however, displayed a significant relation to EHT population ($p=0.0395$).

Key Words: PNMT, variant, SNP, catecholamine, polymorphism

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (yüksek tansiyon), tüm dünyada ciddi olarak insan ve toplum sağlığını tehdit eden, kalp krizi, felç ve böbrek yetmezliği gibi ölümcül sonuçlara yol açan, tehlikeli ve yaygın bir hastalıktır. Kan basıncı ile kalp damar hastalıkları arasında yakın ilişki vardır. Kan basıncı ne kadar yüksek ise kalp krizi, kalp yetmezliği, felç, göz ve böbrek hastalıkları gelişme riski de o kadar yüksektir (Karolina ve ark. 2006).

Erişkin yaştaki hipertansiyonluların %90'ında sebep tam olarak anlaşılamaz. Bu tip hipertansiyona tıpta esansiyel veya primer hipertansiyon denir. Halk arasında "asabi tansiyon" da denilmektedir. Genellikle hayat boyu devam eden bir durumdur. Hipertansiyon oluşmasında başka bir hastalık veya sebep söz konusu ise buna sekonder hipertansiyon denir. Erişkinlerde %6-8 sıklıkta rastlanır (Yoo 2005).

Bu çalışmada Türk popülasyonunda esansiyel hipertansiyonlu (EHT) hastalarda ve sağlıklı (EHT bulgusuna rastlanmayan) bireylerde feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) polimorfizmi görülme sıklığının belirlenmesini amaçladık. Polimorfizmler çeşitli sebeplere bağlı olarak farklı toplumlarda farklı dağılımlar gösterebilmektedir. Biz bu çalışmamızda, Türk popülasyondaki PNMT polimorfizmi ile EHT arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık. Bu çalışmada yapılan PNMT polimorfizmi ile EHT arasında ilişkisinin araştırılması hastalığın genetik temeli üzerine yürütülen diğer çalışmalara da katkı sunacaktır. Hipertansiyonun genetik ve kalıtsal etkileri tespit edildikçe buna bağlı olarak teşhis ve tedavi yöntemleri de geliştirilecektir. Bu gelişmeler ışığında EHT sebepli ölümlerde azalma ve yaşam kalitesinde artma da sağlanmış olacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Hipertansiyon

Tansiyon damarlardaki kanın basıncını ifade eden bir kavramdır. Bu basıncın değerlerini ölçerken iki farklı değerden söz edilir. Bunlardan ilki halk arasında büyük tansiyon olarak adlandırılan, sistolik basınç diğeri ise yine halk arasında küçük tansiyon olarak adlandırılan diyastolik kan basıncıdır.

Kanın atardamarlara pompalanması sonucu kan basıncı oluşur. Kalbin sol karıncığının kasılması sırasında en yüksek basınç değerine sistolik arter basıncı (büyük tansiyon), gevşemesi sırasındaki en düşük basınca ise diyastolik arter basıncı (küçük tansiyon) denir. Normal değerler sistolik için 90 mmHg -120 mmHg arası, diyastolik için 60-90 mmHg arası belirlenmiştir. Bilimsel olarak hipertansiyon, kan basıncının bu değerlerin üzerinde olmasına hipertansiyon denir. Kan basıncının yatar vaziyette, beş dakika aralıklarla sık kontrol edilmesinden sonra sistolik arter basıncının 140 mmHg diyastolik arter basıncının 90 mmHg'nın üzerinde bulunmasıdır. Kan basıncında, heyecan, korku, egzersiz vb. durumlar nedeniyle oluşabilecek geçici yükselmeler hipertansiyon olarak kabul edilmez.

Hipertansiyon (HT) ve buna bağlı kardiyovasküler hastalıklar dünyada en yaygın ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Özellikle, hipertansiyon Çin'de yaklaşık 130 milyon ve dünya çapında 1 milyar kişiyi etkiler (Gu ve ark. 2002). Kalp-damar hastalıklarının ve hipertansiyonun nedenleri bu hastalıkların çok etkenli olması nedeniyle tam anlaşılabilir değildir. Bu sebeple riskli bireyleri belirlemek, HT tanısı konmuş bireylerin tedavilerini izlemek ve tedavi hedeflerini oluşturmak amacıyla geçmişten günümüze yapılan çalışmalar ışığında kan basıncı sınıflandırması yapılmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar ve yeni bulgular ışığında çeşitli sağlık örgüt ve dernekleri hipertansiyon değerlerine ilişkin kılavuzlar yayınlamaktadırlar. Tüm HT kılavuzlarında da HT sistolik 140 mmHg ve diyastolik 90 mmHg ve üzeri kan basıncı olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4.1. Kan basıncı seviyelerinin 2013 ESC (European Society of Cardiology) göre tanımı ve sınıflaması.

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

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 1999 kılavuzundaki kan basıncı değerleri de Tablo 4.1.'de verilen değerler ile aynı değerleri taşımaktadır. 2014 yılında yayınlanan Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi (JNC)'nin kılavuz JNC 8'de prehipertansiyon değerleri ile ESC'nin 2013'te yayınladığı (Tablo 4.1.) kılavuzdaki normal değerleri aynıdır.

Tablo 4.2 Kan basıncı seviyelerinin JNC 8'e göre tanımı ve sınıflaması.

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	≥160	≥100

4.1.1. Hipertansiyon Tipleri

Erişkin yaştaki hipertansiyonluların %90'ında sebep tam olarak anlaşılamaz. Bu tip hipertansiyona tıpta esansiyel veya primer hipertansiyon denir. Halk arasında “asabi tansiyon” da denilmektedir. Genellikle hayat boyu devam eden bir durumdur.

Hipertansiyon oluşmasında başka bir hastalık veya sebep söz konusu ise buna sekonder hipertansiyon denir. Erişkinlerde %6-8 sıklıkta rastlanır (Yoo 2005).

4.1.1.1. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon sebebi tam olarak bilinmeyen hipertansiyon çeşididir. EHT, henüz tam olarak açıklanamamış nedenlerle, kan basıncının normal değerlerden yüksek olması durumudur ve en sık görülen hipertansiyon türüdür. EHT'nin etiyopatogenizi, henüz kesin olarak bilinmemekte ve bu konuda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. EHT'ye çok sayıda faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (Kaplan 1998).

EHT genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkileştikleri çok genli ve çok faktörlü bir hastalıktır. Bu genetik etkiler basit Mendel kurallarının kullanıldığı bir kalıttan ziyade birçok genin rol oynadığı karışık mekanizmaları içerir (Mondorf ve ark. 1998). İkiz kardeşler ve aile bireyleri arasında yapılan bir çalışmada genetik paylaşımın yakınlığı ile kan basıncı düzeyleri incelenmiş, genetiğin kan basıncına katkısı %30-60 oranında bulunmuştur (Guyton ve Hall 2001). Popülasyonun ortalama kan basıncı düzeyleri ile genetik dağılım arasında bir korelasyon bulunmaktadır (Pratt 1999).

4.1.1.2. Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon belirli bir sebebe bağlı gelişen hipertansiyon çeşididir. Örneğin böbrek yetmezliği, damar sertliği ve diyabet gibi sebeplere bağlı olarak görülebilir. Neden olan hastalık tedavi edildiğinde hipertansiyon düzelebilir (Mahmut ve ark. 2003).

Sekonder nedenlerin çoğunluğu genç yaş grubunda görülen ve hastaların yaklaşık %5-10'unu oluşturan hipertansiyon türüdür. En sık karşılaşılan böbrek kökenli sekonder hipertansiyondur ve hastaların %2-5'ini oluşturur. Bunu endokrin nedenler, uyku-apnesi sendromu, nörolojik nedenler ve aort koarktasyonu izlemektedir (Mancia ve ark. 2013).

Tablo 4.3. Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflaması.

Esansiyel (Primer) Hipertansiyon	Sekonder Hipertansiyon
<p>Nedenleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetik yatkınlık • Aşırı tuz tüketimi • Obezite • Artmış sempatik aktivite • Renin anjiotensin sisteminin rolü • Tuz atılımında renal bozukluk • Intraselüler sodyum ve kalsiyum artışı • Düşük doğum ağırlığı • Aceleci, sabırsız, stresli kişilik yapısı <p>Arttıran Faktörler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aşırı alkol alımı, • Sigara, • Sedanter hayat, • Polisitemi, • Nonsteroid antiinflamatuarlar, • Düşük potasyum alımı 	<p>Böbrek Kökenli (Renal) Nedenleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik piyolonefrit • Akut ve kronik glomerülofrit • Polikistik böbrek hastalığı • Renal arter darlığı • Arterioller nefroskleroz • Diyabetik nefropati • Renin salgılayan tümörler <p>Endokrin Nedenler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oral kontraseptifler 2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon <ol style="list-style-type: none"> a. Cushing sendromu b. Primer hiperaldosteronizm c. Konjenital adrenal hiperplazi 3. Feokromositoma 4. Miksödem 5. Akromegali 6. Hipotiroidi, hipertiroidi 7. Hiperparatiroidi <p>Uyku- apne sendromu Nörolojik nedenler Aorta koarktasyonu</p>

4.1.1. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

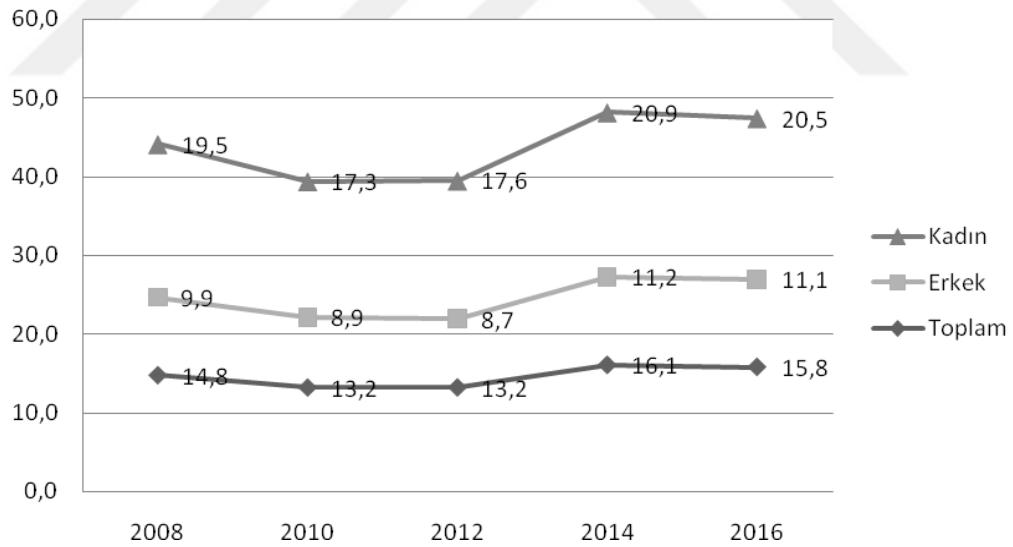
Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar yılda yaklaşık 17 milyon kişinin ölümüyle sonuçlanmaktadır (WHO 2013). Hipertansiyon komplikasyonları her yıl dünya çapında 9,4 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (Lim ve ark. 2012). Hipertansiyon, kalp hastalığına bağlı ölümlerin en az %45'inden, inme sebebiyle ölümlerin %51'inden sorumludur. Dünyada yılda 17,3 milyon hipertansif ölüm gerçekleşmekte ve 2030 yılında beklenen sayı 23,6 milyon olarak tahmin edilmektedir (American Heart Association 2012).

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) hazırladığı Türkiye Sağlık istatistikleri yıllığı 2016 yılı verilerine göre 15 yaş ve üzeri kişilerin % 15,8'si hipertansiyonlu olduğunu, kadınların % 20,8'i ve erkeklerin % 11,1'i hipertansiyonlu olduğunu ifade etmektedir. Bir önceki 2014 yılı verilerine bakıldığında toplam %16,1 hipertansiyonlu olduğunu, kadınların %20,09'u ve erkeklerin %11,2'si hipertansiyonlu olduğu ifade edilmektedir. 2008, 2010 ve 2012 verilerini inceleyip karşılaştırma yaptığımızda ise hipertansiyon oranının artış azalışlar göstererek yıllar içerisinde arttığını söyleyebiliriz. Yine aynı çalışmada, 15 yaş üstü bireylerde e en

çok görülen hastalık türleri incelendiğinde bel bölgesi problemleri %27,1'lik oran ile ilk sırada yer alırken %18,1 ile boyun bölgesi sorunları ikinci sırada, %15,8 ile de hipertansiyon üçüncü sırada yer almıştır. Bu sıralamayı sırasıyla %10,8 ile alerji ve %9,1 ile şeker hastalığı izlemektedir (TÜİK 2017).

Tablo 4.4. Türkiye Sağlık istatistikleri yıllığı 2016 yılı verilerine göre 15 yaş ve üzeri kişilerin hipertansiyon oranı.

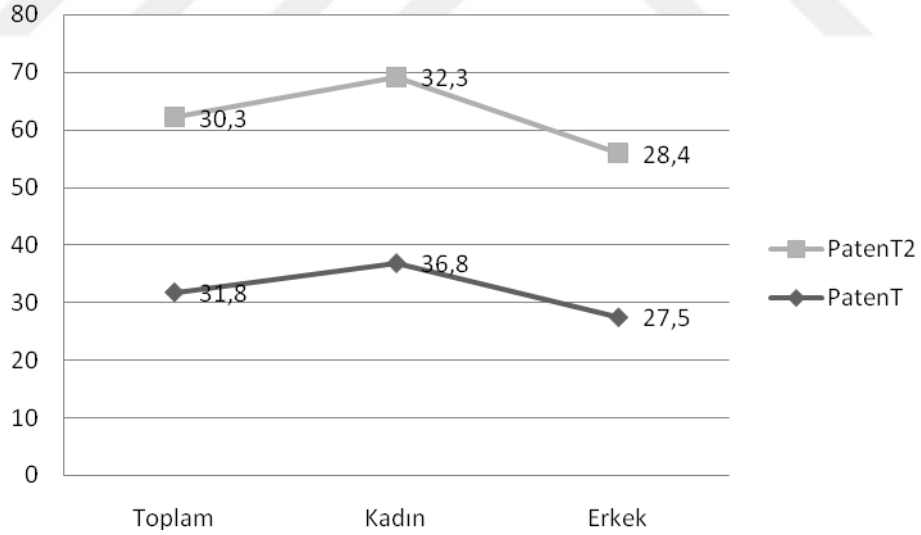
Yıl	(%)		
	Toplam	Erkek	Kadın
2008	14,8	9,9	19,5
2010	13,2	8,9	17,3
2012	13,2	8,7	17,6
2014	16,1	11,2	20,9
2016	15,8	11,1	20,5



Şekil 4.1. Yıllara göre hipertansiyon toplam ve cinsiyete bağlı hipertansiyon değişim oranı.

Türkiye’de hipertansiyon sıklığını araştıran çalışmalar bölgesel veya daha geniş çapta olmak üzere 1960’lı yıllardan bu yana yapılmaktadır. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması veya İngilizce adının kısaltması ile PatenT (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) çalışması, ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda en güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek amacıyla Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından gerçekleştirilmektedir (Altun ve ark. 2005).

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği 2012 PatenT2 çalışması sonuçlarına baktığımızda ise hipertansiyon prevalansı %30,3’dür. Kadınlarda %32,3, erkeklerde %28,4 olarak belirlenmiştir. 2003 PatenT çalışmasına bakıldığında hipertansiyon prevalansının %31,8 olduğu görülmektedir. Kadınlarda %36,8, erkeklerde %27,5 olarak belirlenmiştir. PatenT ve PatenT2 çalışması karşılaştırıldığında toplam prevalansta %1,5 azalma, kadınlarda %4,5 azalma, erkeklerde ise %0,9 artma görülmektedir (Şengül ve ark. 2016).



Şekil 4.2 Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği PatenT ve Paten2 çalışmaları ile hipertansiyon prevalans değerlerinin karşılaştırılması.

4.1.1. Hipertansiyonda Genetik Faktörler

Genetik epidemiyolojik çalışmalar, birçok genetik varyantın hipertansiyon riskini artırdığını öne sürmesine rağmen, bu duruma genetik yatkınlığı olan genler kesin olarak tanımlanmamaktadır. Birçok gen polimorfizmini aynı anda inceleyen büyük ölçekli ilişki çalışmaları, hipertansiyon için genetik riski öngörmek için gereklidir. Hipertansiyon, bireyin genetik altyapısı ve çeşitli çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olduğu düşünülen karmaşık multifaktöriyel ve poligenik bozukluktur. Hipertansiyonun koroner arter hastalığı (KAH), inme ve kronik böbrek yetmezliği için önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, hipertansiyonun önlenmesi önemli bir halk sağlığı hedefidir. Bu durumun gelişmesini önlemeye yönelik bir yaklaşım, hastalığa yatkınlık genlerini tanımlamaktır. Genetik epidemiyolojik çalışmalar, anjiyotensinojen, α -addusin, G proteinlerinin $\beta 3$ alt birimi ve $\beta 2$ -adrenerjik reseptörü kodlayan genlerdeki polimorfizmler dahil olmak üzere, bazı genetik varyantların, genetik yatkınlığa katkıda bulunan genlerin hipertansiyon riskini artırdığını öne sürmüşlerdir. Ayrıca, gen polimorfizmlerinin etnik ayrışması nedeniyle, her bir etnik grupta hipertansiyonla ilgili bir polimorfizm veritabanı oluşturulması önemlidir (Izawa ve ark. 2003).

Hipertansif hastalarda genetik etmenler temelde iki grup olarak incelenmektedir. Bunlar monogenik (majör gen) ya da poligenik formlardır. Monogenik formlar daha ender izlenirken temelde sorun kan basıncını düzenleyen sistemlerin genlerindeki nokta mutasyonla oluşan genotip değişiklikleridir. Çok daha sık olduğu düşünülen poligenik formda ise oldukça heterojen birçok sorun grubu aynı hastada bulunabilir (Manunta ve ark. 1996).

Hipertansiyonun kalıtımı, Pickering ve Platt'ın kan basıncı dağılımı şeklindeki çatışmalarından beri uzun yıllardır tartışılmıştır. Pickering, klinisyenlerin insanları "normal" ve "anormal" olmak üzere iki sınıfa ayırma alışkanlığı olduğunu, kan basıncının sürekli olarak dağıtılmış bir fizyolojik özellik olduğu gerçeğini körleştirdi. Her popülasyonda, anormal ve normal veya hasta ve sağlıklı arasında ayrımı yapmak için "bölme çizgisi" olmaksızın, yüksek ve düşük sınırlarda, aralığın orta noktası etrafında daha sık ve daha az olan bir kan basıncı değerleri dağılımı oluşur. Bu konu,

“Pickering-Platt tartışması” örneğinde olduğu gibi, kan basıncı üzerine yapılan epidemiyolojik araştırmalarda da yoğun tartışmalara neden oldu. Pickering’in görüşüne karşı, Robert Platt, bir popülasyondaki en yüksek tansiyon değerlerinin hastalığı, hipertansiyonu temsil eden ayrı bir grubu ayırdığını ve bu gerçeğin bu grubun spesifik genetik özellikleri ile açıklanabileceğini savundu (Onat 2000) . Görüşleri oldukça farklı kalıtım mekanizmalarını ifade ediyordu: bir yandan çoklu genler, diğerinde ise kan basıncını kontrol eden tek (veya büyük) bir gen (O’Shaughnessy 2001).

Genlerin kan basıncı üzerindeki etkisi, kardeşler arasında ve ebeveynler ve çocuklar arasındaki kan basıncı birlikteliklerini gösteren aile çalışmaları tarafından öne sürülmüştür. Biyolojik çocuklarda kan basıncı değerleri arasında, evlat edinen çocuklara göre daha iyi bir ilişki vardır. Tüm genetik faktörlerle ilişkilendirilen kan basıncı değişkenliği, pedigr (soy öyküsü) çalışmalarında %25’ten, ikiz çalışmalarda %65’e kadar değişmektedir. Ayrıca, genetik faktörler tansiyon yükselmesine yol açabilecek davranış kalıplarını da etkilemektedir. Örneğin, obezite ya da alkol tüketimi eğilimi hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenecektir. Dolayısıyla, kalıtımın neden olduğu kan basıncı değişkenliğinin oranını belirlemek zordur ve farklı popülasyonlarda değişebilir (Carretero ve Oparil 2000).

En az 10 gen içerisindeki mutasyonların, nefronun tuz ve su geri emilimini arttırarak veya azaltarak ortak bir yoldan kan basıncını arttırdığı veya azalttığı gösterilmiştir (Lifton 1996). Glukokortikoid hipertansif (kan basıncını arttıran) sendromların monogenic (tek genle aktarılan) olan üç nadir formundan –tedavi edilebilir aldosteronizm, Liddle Sendromu ve görünür mineralokortikoid fazlalığı (Apparent Mineralocorticoid Excess, AME) Sendromu– sorumlu genetik mutasyonlar tanımlanmıştır fakat dördüncü form olan otozomal baskın hipertansiyondan sorumlu gen, 12. kromozoma kadar haritalanmış ancak halen kesin olarak tanımlanamamıştır. Bu genlerin birindeki ince varyasyonlar bazı “temel” hipertansiyon biçimlerine de neden olabilir (Lifton 1995).

4.2. Kan Basıncının Kontrolü

Kalbin her atımıyla yeni bir kan dalgası arterleri doldurur. Yani nabız, vurum hacminin arterlere basınç olarak yansımalarıdır. Nabız sayısı kalp atım sayısını verir (Guyton ve Hall 2001).

$$\text{Nabız Basıncı} = \text{Sistolik Basınç (SB)} - \text{Diyastolik Basınç (DB)}$$

Ortalama kan basıncı, kalp atım döngüsü boyunca organlara kanı taşıyan ortalama basınç değeri olduğu için önemlidir ve sistolik ve diyastolik değerlerinden hesaplanır (Guyton ve Hall 2001).

$$\text{Ortalama Kan Basıncı (MAB)} = \text{DB} + 1/3 \text{ Nabız Basıncı (SB-DB)} = 2\text{DB} + \text{SB}$$

Ortalama kan basıncı, kalp atım döngüsü boyunca organlara taşıyan ortalama basınç değeri olduğu için önemlidir ve SB ve DB değerlerinden hesaplanır. MAB'in ana belirleyicileri; kalp çıkış debisi (KÇD), ve periferik dirençtir (Guyton ve Hall 2001).

$$\text{MAB} = \text{KÇD (Kalp Debisi)} \times \text{TPD (Toplam Periferik Direnç)}$$

Kalp debisi kalbin dakikada pompaladığı kan miktarıdır. Kalp hızı arttığında, her bir atımda pompaladığı kan hacmi arttığında dakikadaki toplam atım hacmi yani debisi artar. Bu parametrelerden herhangi birindeki değişiklik MAB değerinde değişikliğe yol açar ve takiben kan basıncını eski değerine döndürebilmek için kısa süreli ve uzun süreli düzenleme mekanizmaları devreye girer (Guyton ve Hall 2001).

Kan basıncında kısa dönem düzenlemeler arterial barorefleksler ile yapılırken uzun dönem düzenlemelerde kardiyovasküler sistemin yanı sıra böbrekler de devreye girerler. Kan basıncı lokal ve sistemik düzenlemelerle kontrol edilir (Guyton ve Hall 2001).

4.2.1. Lokal Düzenlemeler

Kan basıncının lokal düzenlenmesinde kendi kendini düzenleyen mekanizmalar ve endotelden salgılanan lokal faktörler rol alır. Dokuların kendi kan akımlarını düzenleyebilme yeteneğine otonöregülasyon denir. Bu mekanizmayla arteriyal kan basıncındaki değişimlere karşı dokular kendi beslenmelerini belli sınırlar içinde sabit

tutabilirler. Bu mekanizma başta böbrekler olmak üzere, beyin, kalp, karaciğer, gastrointestinal sistem (GIS), iskelet kasında daha belirgindir (Hammer ve McPhee 2014).

4.2.2. Sistemik Düzenlemeler

Kan basıncının sistemik düzenlenmesi; santral sinir sistemi, periferik sinirlerin uyarımı, hormonal ve kimyasal maddelerle olur. Sinirsel düzenlemede kalbin inervasyonu, kan damarlarının inervasyonu yer alır. Sempatik ve parasempatik sinirler aort, pulmoner arter başta olmak üzere damarları ve kalp kasını kontrol ederler (Hammer ve McPhee 2014).

Parasempatik sistem uyarımı arterlerde gevşeme yaparak kan basıncında düşmeye; sempatik sistemin uyarılması ise arterlerde kasılmaya ve kan basıncının yükselmesine neden olur. Sempatik sistem uyarımı kalp kasının kasılma gücünü ve hızını da arttırarak kan basıncını yükseltir (Hammer ve McPhee 2014).

4.2.3. Kardiyovasküler Kontrol Mekanizmaları

A. Hızlı Olan Etkili Mekanizmalar (Saniyeler)

- a. Baroreseptör Refleksler
- b. Kimoreseptör Refleksler
- c. Merkezi Sinir Sistemi iskemisiyle sempatik merkezlerin doğrudan uyarılması

B. Orta Derecede Hızlı Etkili Mekanizmalar (Dakikalar)

- a. Damarların gerilmesi gevşemesi ile lokal yanıt.
- b. Renin anjiotensin vazokonstriksiyon sisteminin yanıtı.
- c. Kapilerlerden ekstrasellüler alana veya tersine sıvı geçişi

C. Yavaş ve Uzun Süreli Etki Eden Mekanizmalar (Saatler)

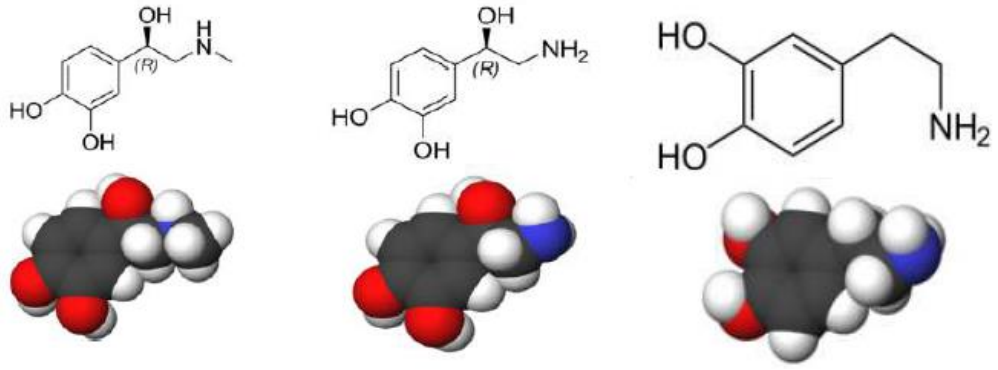
- a. Aldosteron
- b. Antidiüretik (ADH, vazopressin) hormonların etkileri.

Hipertansiyon artmış kalp atım ve damarlarda direnç artışı sonucunda ortaya çıkar. Bu iki mekanizmayı etkileyen birçok neden bu duruma yol açabilir. Kalp atım ve arterlerde olan direnç arasındaki uyumsuzluğa neden olan faktörler kalıcı yüksek

kan basıncına neden olmaktadır. Bu faktörler kişiye göre hastalığın derecesine göre farklılık göstermektedir (Kaplan ve Lieberman 1998).

4.3. Katekolaminler

Katekolaminler adrenal medullanın kromaffin hücreleri basta olmak üzere postganglionik sempatik sinir sisteminin adrenerjik nöronları ve merkezi sinir sisteminde sentezlenmektedir (Mondorf ve ark.1998). Adrenal medullada sentezlenen katekolaminlerin %80'i epinefrin (adrenalin), %16'sı norepinefrin (nöradrenalin) ve %4'ü dopaminden oluşturmaktadır (Mondorf ve ark. 1998; Montgomery ve ark. 2000; Onat 2000). Epinefrin, adrenal medulla dışındaki dokularda sentezlenmezken, norepinefrinin çoğu (%80'i) post ganglionik sinir uçlarında sentezlenir (Ömer 2006).



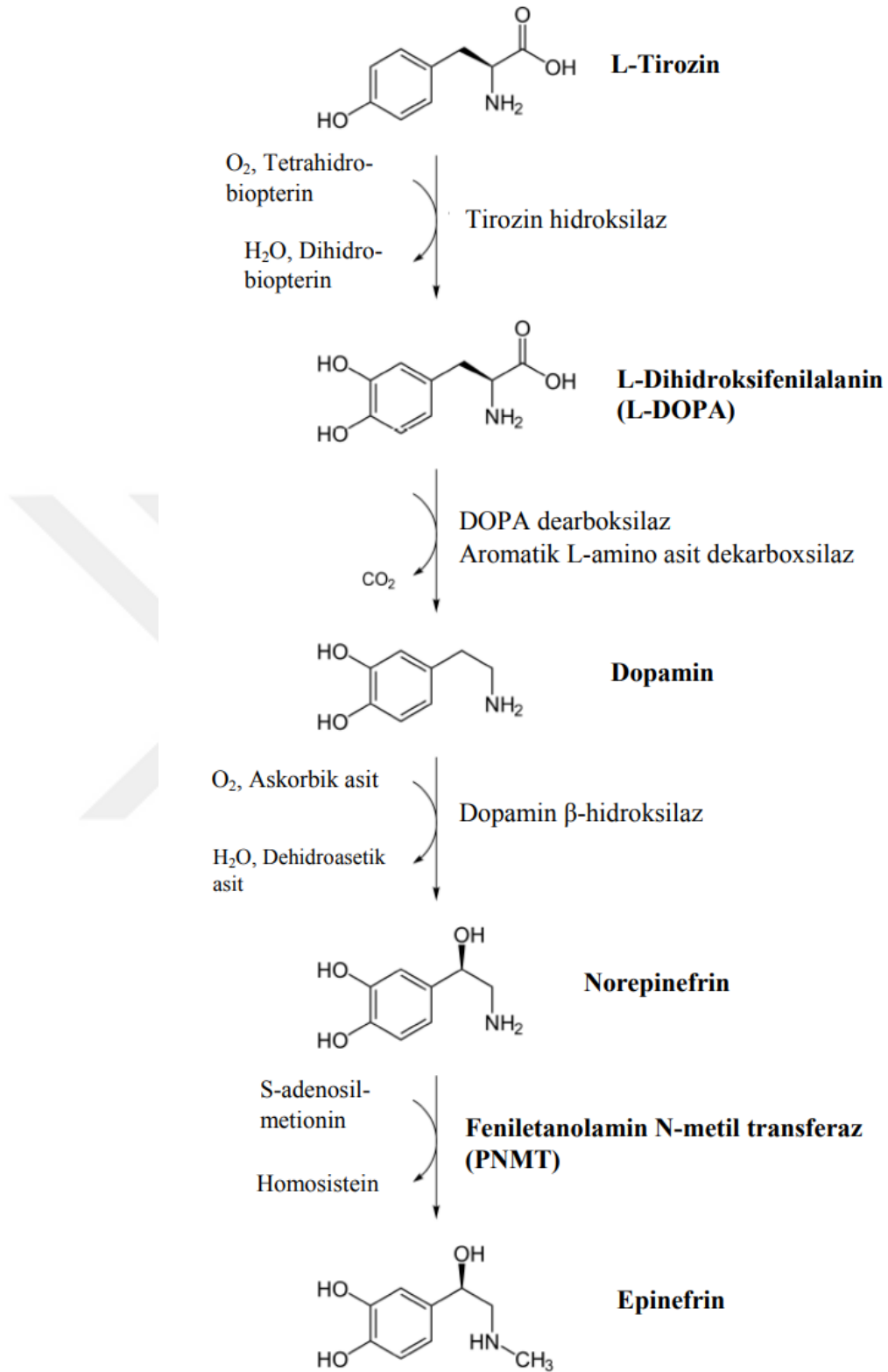
Şekil 4.3. Katekolaminler; epinefrin, norepinefrin ve dopamin.

Katekolaminler (dopamin, norepinefrin, epinefrin) tirozin aminoasidinden türevlenen bileşiklerdir ve organizmanın anormal durumlara karşı uyum sağlamasında etkilidirler (Ersöz 2002; Ömer 2006). Stres durumlarında sempatik sinir sistemi ve adrenal medulladan oluşan sempatoadrenal sistem adı verilen bir sistem devreye girmektedir. Fiziksel aktivite, aşırı soğuk, hipoglisemi, korku ve heyecan gibi duygusal uyarılar bu sistemi uyaran etkenler arasında sayılabilir. Vücudun bu gibi stres koşullarına uyum sağlamasında, uyarılarak etkileri çok hızlı

başlayan ancak birkaç dakika gibi, çok kısa bir süre devam eden katekolaminler önemli rol oynamaktadır (Ersöz 2002).

4.3.1. Katekolamin Sentezi

Katekolaminler, merkezi sinir sisteminde ve böbreküstü bezlerinde üretilen hormon gruplarıdır. Kan basıncını artırıcı yönde etki gösterdikleri için pressor (uyarıcı, kan basıncını yükselten) aminler olarak da adlandırılırlar. Sentez zincirinin başlangıç maddesi tirozindir ve tirozin gıdalardan alınır. Tirozinin, dihidroksifenilalanine (DOPA) dönüşümünü sağlayan, tiroksin hidroksilaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu reaksiyonun hızı, epinefrin ve norepinefrin tarafından yavaşlatılır. DOPA'nın dekarboksilasyonu sonucunda oluşan dopamin, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak kullanılır. Nöronlarda ve böbreküstü bezinde granüller içinde depolanan dopamin, dopamin- β hidroksilaz enzimi tarafından norepinefrine dönüştürülüp depo granüllerinden salgılandıktan sonra feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT) tarafından epinefrine dönüştürülür. PNMT yalnızca böbreküstü bezinin medulla bölümünde bulunan ve başta kortizol olmak üzere glukokortikoidler tarafından indüklenen bir hormondur. Bu sebeple, endojen kortizol üretimini baskılayan eksojen steroid tedavileri ve adrenokortikal yetmezliğe sebep olan bütün durumlar, katekolamin sentezini de azaltır. Adrenal medulla hormonları kromaffin granüller içinde kromogranin A, dopamin β -hidroksilaz ve ATP molekülleri ile kompleks halde bulunur. Uyarı durumunda depolanmış olan katekolaminler ekzositoz yoluyla serbest hale geçer (Baynes ve Dominiczak 1999).



Şekil 4.4. Katekolaminlerin sentez basamakları.

4.1.1. Katekolaminlerin Yıkımı

Epinefrinin çok az bir kısmı idrarla atılabilir. Katekolaminlerin aktif formlarının biyolojik yarı ömürleri çok kısa olup, 10 ile 30 saniye içerisinde inaktive edilirler (Bhagavan 2002). Katekolaminlerin inaktivasyonu, Katekol-O-metil transferaz (COMT) ve Monoamin oksidaz (MAO) enzimleri tarafından katalizlenir:

COMT enzimi sitoplazmik olup, S-adenosilmetionin (SAM)'den 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 (Baynes ve Dominiczak 1999; Bhagavan 2002).

MAO enzimi ise katekolaminlerin ve diğer monoaminlerin deaminasyonunu katalizleyerek inaktive eder. Bu enzim karaciğer, mide, böbrek ve bağırsaklarda yüksek derişimde bulunur. MAO-A izozimi nöronal dokularda bulunur ve serotonin, epinefrin ve norepinefrini deamine eder. Ekstranöronal dokulardaki MAO-B ise 2-feniletilamin, benzilamin gibi bileşikler deamine eder. Her iki izoform dopamin ve tramini substrat olarak kullanabilir. MAO enzimi epinefrin ve norepinefrini dihidroksimandelik asite; dopamini ise dehidroksifenilasetik asite çevirir. Katekolaminler önce COMT ya da MAO tarafından kullanılabilirler. Birisinin ürününü diğer enzim substrat olarak kullanabilir. Metabolizmaları sonucunda epinefrin ve norepinefrin 3-metoksi-4-hidroksimandelik asite (vanilmandelik asit, VMA); dopamin ise homovanilik asite çevrilir ve bu ürünler idrarla atılır. Katekolaminlerin son ürünleri, ara ürünleri, hatta katekolaminlerin kendileri sülfat veya glukuronik asitle konjuge edilebilirler. Konjuge edilmiş bu ürünler ve daha az miktarda da serbest formdaki ürünler idrarla vücuttan atılır. İdrarda epinefrin ve norepinefrinin ana metaboliti VMA, dopaminin ana metaboliti ise homovanilik asittir. VMA ve metanefrinlerin idrardaki derişimleri feokromasitoma hastalarında artar (Baynes ve Dominiczak 1999).

4.3.2. Katekolaminlerin Etkileri

4.3.2.1. Epinefrinin Etkileri

Epinefrin, diğler endokrin organlar dahil bir çok dokuda β - ve α -adrenerjik reseptörlere bağlanır ve onları uyarır.

β -adrenerjik reseptörler, çizgili kaslarda ve karaciğerin parankim hücrelerinde bulunurlar. β -adrenerjik uyarılması, cAMP üzerinden hormonal etki oluşturur. Epinefrin, β -adrenerjik uyarılması yoluyla çeşitli organlarda çeşitli etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (Bhagavan 2002).

1) Epinefrin, özellikle çizgili kaslarda glikojenin yıkımını artırır ve glikojen sentezini azaltır.

2) Epinefrin, kalp kası üzerine inotropik (kasılma gücünde) etki gösterir ve kardiyak debiyi hızla artırır.

3) Epinefrin, düz kasların gerilmesini belirli ölçüde düşürür.

4) Epinefrin, yağ dokuda yağların parçalanmasına ve yağ asitlerinin dolaşıma salıverilmesine neden olur.

5) Epinefrin, glukagon, tiroksin, kalsitonin, parathormon, renin, eritropoietin ve gastrin salıverilişini artırır.

α -adrenerjik reseptörler, başlıca damarların düz kaslarında bulunurlar. α -adrenerjik uyarımı, kan basıncının yükselmesine neden olur. Epinefrin, pankreasta α -reseptörlere bağlanarak insülin salıverilişini direkt olarak inhibe eder; ancak fentolamin ile α -adrenerjik etki bloke edildiğinde epinefrin, insülin salıverilişini artırır (Bhagavan 2002).

Epinefrin, korku, aşırı ısı düşüşü, yoğun kas faaliyeti ve oksijen azlığı, kan şekeri düzeyinde ani düşme gibi büyük stres durumlarına vücudun uymasında önemli rol oynar. Epinefrin, kas hareketleri için başlıca yakıtı oluşturan yağ asitlerini hızla sağlayarak, kaslarda glukoz alınıp tutulmasını azaltarak, karaciğerde glikojenden glukoz ayrılması (glikojenoliz) ve amino asitlerden glukoz oluşmasını (glukoneojenez) uyarma suretiyle glukoz debisini artırarak glukozun santral sinir

sistemi için saklanması sağlar ve böylece stresle mücadelede etkili olur (Baynes ve Dominiczak 1999; Bhagavan 2002).

4.3.2.2. Norepinefrinin Etkileri

Norepinefrin, küçük dozlarda primer olarak α -adrenerjik reseptörlere etki eder. Norepinefrinin iyi bilinen bir etkisi, vasküler venöz kontraksiyondur; kan basıncının yükselmesine neden olur. Dihidroergotamin, α -reseptörleri bloke ederek kan basıncını düşürücü etki yapmaktadır (Baynes ve Dominiczak 1999, Bhagavan 2002).

Norepinefrin, esas olarak sempatik sinirlerde nörotransmitter olarak görev yapar.

Epinefrin ve norepinefrin, belli etki farklılıkları göstermektedirler:

1) Glikojenden glikoz ayrılması ve metabolizma üzerine etki, epinefrinde daha kuvvetlidir.

2) Kan basıncı artması, epinefrinin kan seviyesinin artırmasından, norepinefrinin periferik damarlarda daralma yapmasından ileri gelir.

3) Kalbin koroner damarları, hem epinefrin hem norepinefrin etkisiyle genişler.

4.4. Genetik Polimorfizm

Canlı kromozomlarında aynı yerde bulunan DNA nükleotid dizileri birbirine benzerlik gösterir. Popülasyonlarda iki farklı birey arasında DNA'nın yaklaşık 1000 baz çifti uzunluğunda herhangi bir kısmı ortalama sadece bir baz çifti değişikliği içerir. Tek nükleotit değişimlerini (varyasyonları, polimorfizmleri) içeren genler, toplumda %1'den daha fazla sıklıkta bulunan allel genler olarak tanımlanır. İnsan genom dizilim çalışmaları her insan genomunda DNA'nın %99.9 benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır. Geriye kalan % 0.1'lik fark, bireysel genotip ve fenotipik değişikliklerin sorumlusudur. Tek nükleotit değişimleri insan genomunda en çok bulunan (ortalama her 1000 nükleotitte bir) DNA dizi değişimleridir. Diğer genetik polimorfizm tipleri; değişik uzunlukta ikili ya da üçlü nükleotit tekrarları ve DNA'da eksilme ya da artmaları içerir. Popülasyonlarda, polimorfizm mutasyonlardan daha fazla sıklıkta varyant allel olarak bulunmaktadır. Bu nedenle birbirlerinden ayrılırlar ve polimorfizm hastalık nedeni değil yatkınlık sebebi olabilirler (Harrap 2004, Thompson 2005).

İnsan genomunda en çok görülen polimorfizm tek nükleotid polimorfizmi (TNP)'dir. TNP genom dizisindeki tek nükleotid (Adenin: A, Timin: T, Guanin G, Sitozin: C) değişimleridir. Genom benzerliğinin %99,9 farklılığının %0,1'dir. Bu sebeple bireyleri farklı yapan genom dizilimi %0,1'lik kısımdır. Genomun çok küçük bir kısmı gen kodladığı için, TNP'lerin büyük kısmı gen kodlamayan bölgelerde bulunur. Bu tip TNP'lere sessiz TNP denir. Sessiz TNP'ler gen fonksiyonlarını ve kalıtsal özellikleri etkilemez. Kodlayan bölgelerdeki TNP'lere fonksiyonel TNP denir. İnsan genomunda 15-30 milyon TNP olduğu tahmin edilmektedir. Şimdiye kadar ise 13 milyona yakın TNP tanımlanmıştır. Genomda bir değişikliğin TNP olarak tanımlanabilmesi için geniş bir popülasyonun en az %1'inin DNA dizisinde görülmelidir. İki farklı birey arasında 1331 baz çiftinde bir farklılık olduğu tahmin edilirken bu oran popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir (Zhang ve ark. 2002).

Popülasyonlardaki bireyler arasında görülen TNP'ler, hastalıklara karşı duyarlılık, ilaçlara direnç ve hastalığın seyrini etkilemektedir. Kanser, bazı kardiyovasküler hastalıklar, migren, şizofreni ve Alzheimer hastalığı TNP ile yakın ilişkilidir. Çeşitli hastalıklara özgü TNP profilleri belirlenmiştir. TNP taramaları yapılarak hastalığa neden olma ihtimali olan varyant alleller tespit edilip daha sonra bireylerin DNA örneklerinden özel alleleler incelenerek hastalığa yatkınlıkları belirlenebilmektedir (Zhang ve ark. 2002).

Esansiyel hipertansiyon, karmaşık multifaktoriyel bozuklukların bir sonucudur. Bazı durumlarda büyük bir popülasyonda bir genin mutasyonu olabilir. Esansiyel hipertansiyon, çeşitli çevresel faktörlerle etkileşimde kan basıncını etkileyen bazı genlerin mutasyonları ve polimorfizmlerinin bir kombinasyonudur. Kan basıncı regülasyonunda rol alan moleküler yollar hakkında daha ayrıntılı bilgi, hipertansiyon gelişimini ayrıntılı olarak anlamamıza yardımcı olacağı düşünülmektedir (Kasko ve ark. 2012).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Çalışma Grupları Araştırma Örneklerinin Temini

Çalışma için gerekli Etik Kurul izni Marmara üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alınmıştır (Protokol Kodu: 09.2015.327 70737436-050.06.04). Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Çalışmada kullanılacak numuneler, İstanbul Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dâhiliye Polikliniğine başvuran hastalardan esansiyel hipertansiyon (EHT) teşhisi konulmuş 111 hastadan ve EHT bulgusuna rastlanmamış 97 kişiden alınmıştır. EHT hasta grubunun yaşları 39 ile 93 arasında olup kontrol grubu sağlıklı bireyler ise 19 ile 82 yaş aralığındadır.

Araştırmaya katılan tüm bireylerin bilgilendirilmeleri sözlü ve yazılı yapılmış olup gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Araştırmaya katılma ve katılmama durumlarının temel kriterleri Tablo 5.2.'de gösterilmiştir. Tüm katılımcıların seçilme esasları etik kurul takip formunda belirtilmiştir.

Gönüllü katılımcılardan 1 adet EDTA'lı tüpe 200ml periferik kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri EHT ve kontrol olmak üzere ayrı ayrı kodlanarak DNA izolasyonu yapılmaya kadar -20°C'de saklandı.

Numunelerin numaralandırılıp kodlanması işleminde tüm numuneler 01'den başlayarak sıra numarası verilerek işaretlendi. EHT hasta grubunun numarasının önüne "EHT" kısaltması, kontrol grubunun numarasının önüne "K" kısaltması kullanılarak hasta ve kontrol grubun birbirinden ayrışması sağlandı (Tablo 5.1.).

Tablo 5.1. Numunelerin kayıt altına alınması ve numaralandırılması.

Numune Kodu	Adı Soyadı	Yaş	Cinsiyet (E/K)	Tansiyon SKP/DKP (mmHg)	Tanı 1
K11	C** A**	25	K	80/130	Kontrol
EHT15	C** K**	61	E	100/150	EHT

Tablo 5.2. EHT ve kontrol grubu gönüllülerin araştırmaya katılma ve katılmama kriterleri.

Araştırmaya Katılma Kriterleri	Araştırmaya Katılmama Kriterleri
Dinlenme Tansiyonu en iki farklı ölçümde sistolik 90 mmHg diyastolik 140 mmHg ve üzeri olması.	Kronik başka bir hastalığı sebebiyle farklı sistolik ve diyastolik değerlerinin değişkenlik göstermesi.
Yapılan tetkik ve muayene sonucunda hipertansiyon tanısı konmuş olması.	Sekonder (ikincil; bir hastalık sebebiyle) hipertansiyonu olması.
Yaşları 18 ve üzeri olması.	Yaşları 18 altı olması.

5.2. DNA İzolasyonu

Kan örneklerinden DNA izolasyonu, “High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Applied Science)” kullanılarak gerçekleştirildi. İzolasyon işleminde aşağıdaki basamaklar izlendi.

1. -20 °C’da EDTA’lı tüplerde saklanan kan numuneleri oda sıcaklığında tamamen çözülmüceye kadar bekletildi. Tüpler basit dairesel hareketlerle karıştırılarak numunenin akışkanlığı ve homojen olması sağlandı.
2. Her numune için 1,5 ml’lik otoklavlanmış ependorf tüpleri hazırlandı. Hazırlanan tüpler EHT ve kontrol için ayrı ayrı kodlanarak belirgin hale getirildi. Her birey için numaralandırma işlemi yapıldı.
3. Ependorf tüp içerisine 200 µl kan numunesi, 200 µl bağlayıcı tampon ve 40 µl proteinkinaz K eklenerek ependorf tüpte karıştırılarak 70 °C’lik fırında 10 dakika inkübe edilmesi için bekletildi.
4. İnkübasyon işlemi sonrasında 100 µl izopraponal eklenerek kit içerisindeki mini-spin kolonlarına eklendi (High Pure Filter Tube) ve 8000 g’de 1 dakika süre ile santrifüj edildi.
5. Alt sıvı (flow-through) atılarak üzerine 500 µl inhibitör uzaklaştırıcı (inhibitör removal) tamponu eklenerek 8000 g’de 1 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra alt sıvı atıldı.

6. 500 µl yıkama tamponu ekleyerek 8000 g'de 1 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj işleminden alt sıvı atıldı.
7. 500 µl yıkama tamponu ekleyerek 8000 g'de 1 dakika süre ile santrifüj edilerek yıkama işlemi tekrar edildi. Santrifüj işleminden alt sıvı atıldı.
8. Herhangi bir tampon veya madde eklenmeden 13000 g'de 10 saniye süre ile santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra yüksek filtre tüpünün alt kısmı atılarak, mini spin kolonu önceden hazırlanmış olan 1,5 ml'lik ependorf tüplere yerleştirildi.
9. 70°C fırında bekletmiş olduğumuz toplama (elüsyon) tamponu 200 µl eklenerek 800 g'de 1 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj işlemi ile saflaştırılmış DNA'nın kolondan 1,5 ml'lik ependorf tüpe alınması sağlandı.
10. Son santrifüj işleminden sonra yüksek filtre tüpünün kolonu atılarak izole edilen DNA'nın bulunduğu ependorf tüpleri hasta ve kontrol kodlarına göre gruplanarak saflık derecesinin belirleme çalışması yapılmaya kadar saklanacağı -20 °C dolaba alındı.

5.3. DNA Miktarının Belirlenmesi

İzole edilmiş DNA'ların miktarını belirlemek için. "Synergy H1 Take3 Micro-Volume Plate (BioTek)" cihazı kullanıldı. DNA miktarının okuması için 2 µl'den az olmayacak şekilde okuyucu bölmelerine numunelerden pipet ile alınarak yerleştirildi. Numuneler cihaza yerleştğinde okumanın yapılacağı kuyular programda seçildi. Okuma komutu verilerek cihazın DNA miktarlarını okuması sağlandı ve çıktı olarak Tablo 5.3.'de verileri alındı. DNA miktarları PZR analizi için uygun bulundu.

Tablo 5.3. Numunelerin DNA miktarlarının okunmasına ilişkin örnek değerler.

		2	3	
A			Spectrum	
	1,567	2,077	280/280	
	5,34	15,12	ng/µL	
B			Spectrum	
	0,867	0,938	280/280	
	32,73	45,02	ng/µL	
C			Spectrum	
	1,91	1,946	280/280	
	16,25	20,32	ng/µL	
D			Spectrum	
	1,774	1,615	280/280	
	8,422	7,529	ng/µL	
E			Spectrum	
	1,414	1,387	280/280	
	2,088	2,178	ng/µL	
F			Spectrum	
	1,4	1,457	280/280	
	2,471	2,565	ng/µL	
G			Spectrum	
	0,876	0,857	280/280	
	20,8	20,46	ng/µL	

		2	3	
A			Spectrum	
	1,793	1,781	280/280	
	34,835	60,719	ng/µL	
B			Spectrum	
	0,822	1,33	280/280	
	27,522	74,114	ng/µL	
C			Spectrum	
	1,099	1,863	280/280	
	44,477	-15,94	ng/µL	
D			Spectrum	
	1,656	2,21	280/280	
	83,35	45,739	ng/µL	
E			Spectrum	
	1,749	1,831	280/280	
	40,071	-46,55	ng/µL	
F			Spectrum	
	2,005	2,05	280/280	
	19,619	6,186	ng/µL	
G			Spectrum	
	1,597	1,468	280/280	
	158,42	73,633	ng/µL	

5.4. Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR)

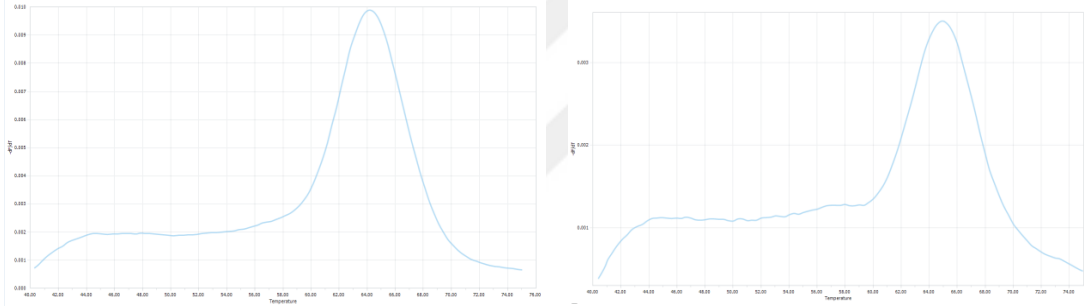
Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR) için Light Cycler® 480 (Roche) cihazı kullanıldı. rs376451 PNMT parametrelerine göre özel karışımlar hazırlandı.

Hazırlanan karışımlardan her bir plate kuyusu için 0.5 µl Reagent Mix, 1µl FastStart DNA Master, 0.8 µl MgCl₂ (25mM) ve 5.2 µl H₂O (su) karışım hazırlanarak plate kuyusuna pipet ile eklendi. Plate kuyusuna eklenen karışımın üzerine izole edilmiş 2.5 µl (0,5-125 ng) DNA eklendi. Bu işlem her kuyuya farklı numune DNA'sı eklenecek şekilde tüm plate kuyuları için ayrı ayrı tekrarlandı.

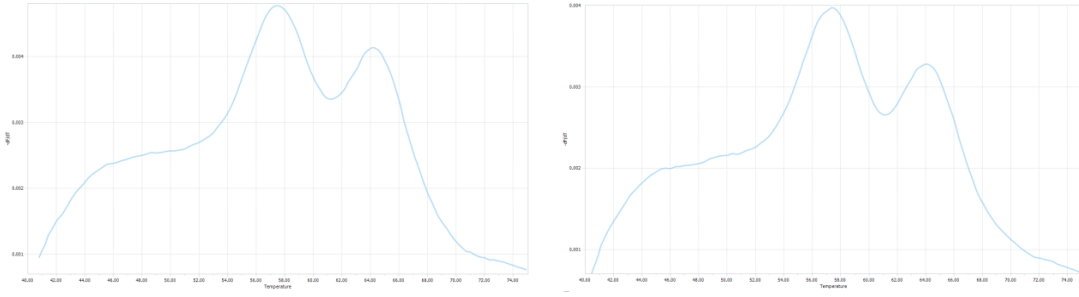
Tablo 5.4. DNA izolasyonu için kullanılacak tampon çözelti ve DNA miktarları.

10µl reaksiyon karışımı:	
Reagent Mix	0.5µl
FastStart DNA Master ^(*)	1 µl
MgCl ₂ (25mM)	0.8 µl
H ₂ O	5.2 µl
DNA	2.5 µl

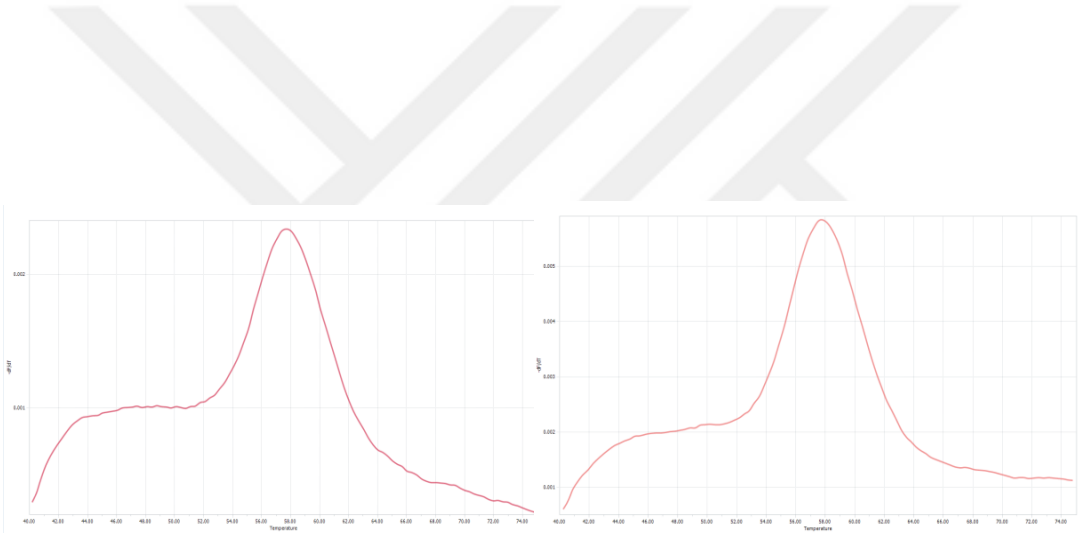
Plate, “Light Cycler® 480 (Roche)” cihazına yerleştirilerek analiz işlemleri yapıldı rs376451’in genotipleri (CC, CT ve TT) belirlendi. Numunelerden elde edilen grafik örnekleri Şekil 5.1., Şekil 5.2. ve Şekil 5.3.’de gösterilmiştir.



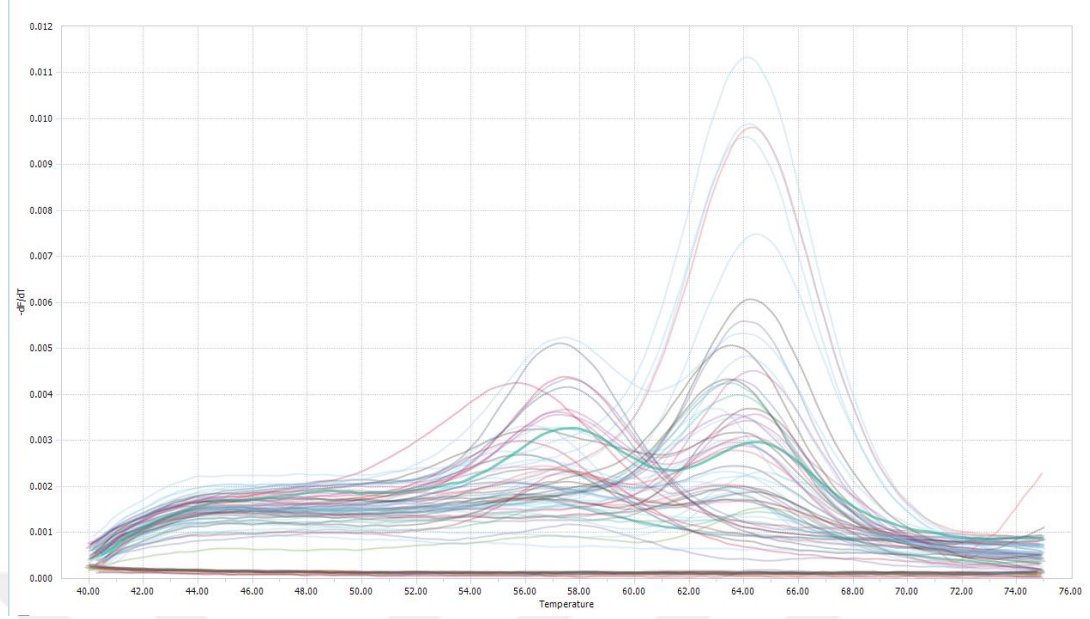
Şekil 5.1 Sırası ile EHT grubuna ait olan H158 numune koduna ve kontrol grubuna ait olan K34 numune koduna ait olan PZR grafikleri. H158 ve K34, TT genotiplerine sahiptir.



Şekil 5.2. Sırası ile EHT grubuna ait olan H179 numune koduna ve kontrol grubuna ait olan K07 numune koduna ait olan PZR grafikleri. H179 ve K07, CT genotiplerine sahiptir.



Şekil 5.3. Sırası ile EHT grubuna ait olan H28 numune koduna ve kontrol grubuna ait olan K203 numune koduna ait olan PZR grafikleri. H28 ve K203, CC genotiplerine sahiptir.



Şekil 5.4. Genotiplerinin belirlendiği PZR analizinde numunelerden alınan toplu grafik görüntüsü.

Grafiklerden elde edilen bilgiler referans değerleri ile karşılaştırılarak tüm numunelerin genotip tipleri belirlenmiş oldu. EHT ve kontrol grupları için elde edilen genotip çeşitlerinin kayıt edilmesine ilişkin örnek gösterim Tablo 5.5.'de verilmiştir.

Tablo 5.5. Genotipleri PZR analizi ile belirlenen numunelerin listelenmesinin örnek gösterimi.

EHT İÇİN		KONTROL İÇİN	
Numune Kodu	Genotip	Numune Kodu	Genotip
EHT22	CC	K19	CC
EHT25	CC	K04	CT
EHT02	CT	K06	CT
EHT15	CT	K07	CT
EHT26	CT	K18	CT
EHT30	CT	K01	TT
EHT03	TT	K05	TT
EHT14	TT	K08	TT
EHT31	TT	K09	TT
EHT49	TT	K10	TT

5.5. Analiz

PZR ile belirlenen genotiplerin polimorfizm üzerine dağılımı istatistiksel olarak GraphPad Prism (V.7) ile değerlendirildi. EHT ve kontrol grupları için istatistiksel analiz yapıldı. Her polimorfizm için ki-kare testi ile Hardy-Weinberg denklemi uyumluluğu kontrol edildi.

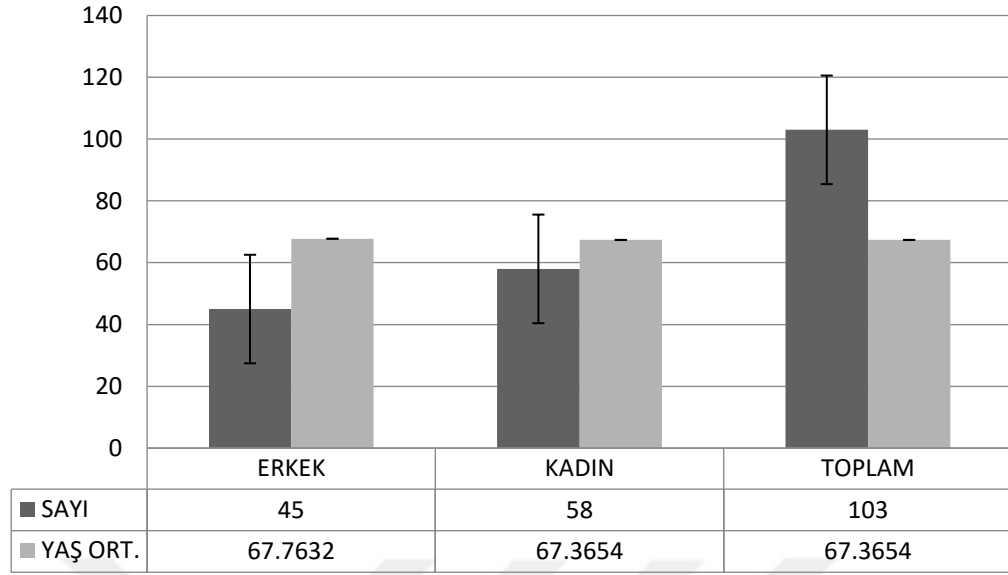
6. BULGULAR

6.1. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Esansiyel Hipertansiyon (EHT) tanısı konulmuş tansiyon değerleri SKB 140 mmHg'dan ve DKB 90 mmHg'den yüksek değerlere sahip, yaşları 39 ile 93 arasında değişen ve yaş ortalaması 67,36 olan 103 (45 erkek, 58 kadın) kişiden oluşmuştur.

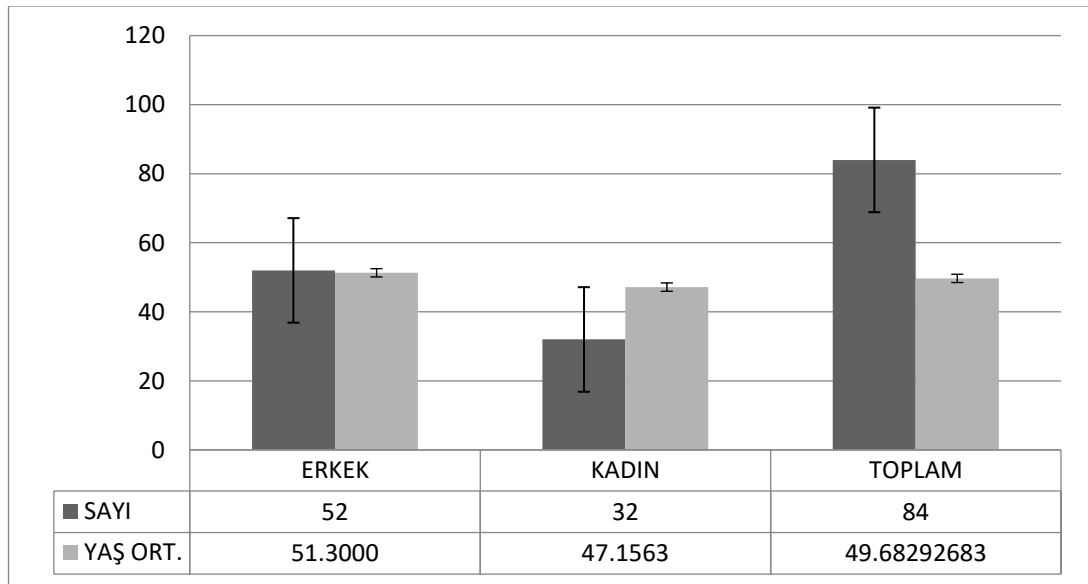
Tablo 6.1. Çalışmaya katılanların demografik ve klinik bilgileri (p<0,0005).

Parametreler	EHT Hasta	Kontrol	p
Birey Sayısı	103	84	
Erkek	47	52	
Kadın	56	32	
Yaş	67,54 ±1,131	49,68 ± 1,1831	<0,0001
Boy	164.2±9.7	165.5±9.9	< 0,0001
Kilo	79.6±13.5	73.3±13.1	< 0,0001
BMI	30.0±4.7	22.9±2.6	< 0,0001
SKP mmHg	156,3 ±1,454	127,17 ± 1,173	<0,0001
DKP mmHg	98,84 ± 0,8117	69,19 ± 1,9	<0,0001



Şekil 6.1. Esansiyel hipertansiyonlu hasta yaş ve cinsiyet dağılımı.

Kontrol grubu ise tansiyon değerleri SKB 140 mmHg'dan ve DKB 90mmHg'den düşük değerlere sahip yaşları 19 ile 82 arasında değişen yaş ortalaması 67,45 olan 84 (52 erkek, 32 kadın) kişiden oluşmuştur.



Şekil 6.2 Kontrol grubu cinsiyet yaş dağılımı.

6.2. EHT ve Kontrol Gruplarında Genotip Dağılımı

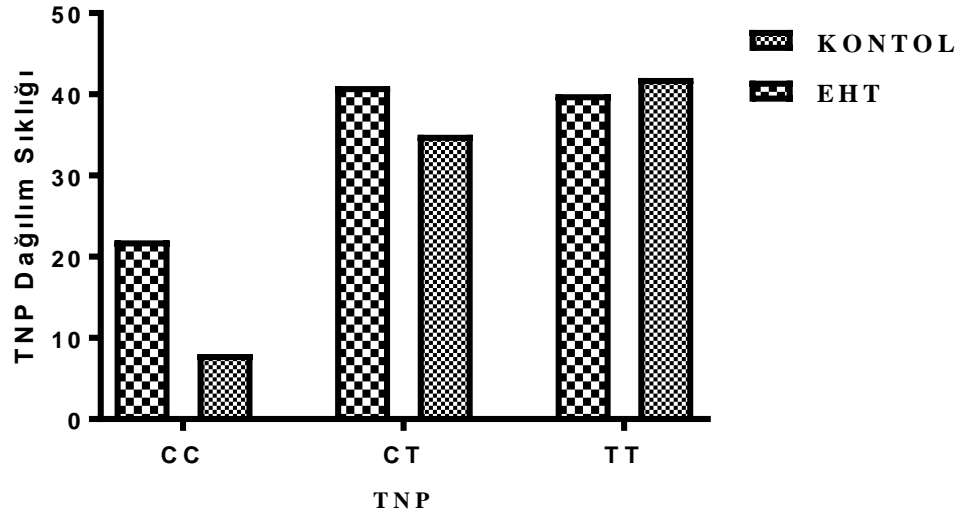
Her kan numunesinden 200 µl alınarak Roche firmasının “High Pure PCR Template Preparation Kit” kiti kullanılarak DNA elde edilmiştir. Elde edilen DNA’lar gereç ve yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi miktarlarına bakılarak PZR ile çoğaltılmış ve TNP genotipleri belirlenmiştir.

Tablo 6.2 EHT hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları.

	EHT Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	ADET	%	ADET	%
CC	22	21	8	9
CT	41	40	36	43
TT	40	39	40	48
TOPLAM	103		84	

Deneylerin tamamlanması ile elde edilen kayıtlar incelendiğinde, hasta grubunda 103 kişiden, 22 kişi CC alleli, 41 kişi CT alleli, 40 kişi ise TT alleli olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda bulunan 84 kişiden, 8 kişi CC alleli, 36 kişi CT alleli, 40 kişi TT alleli olduğu belirlenmiştir.

Allellerin yüzdeler dağılımına baktığımızda EHT için %21 CC, %40 CT ve %39 TT dağılımına, kontrol grubu için %9 CC, %43 CT ve %48 TT allel dağılımı görülmüştür (Tablo 6.1.).

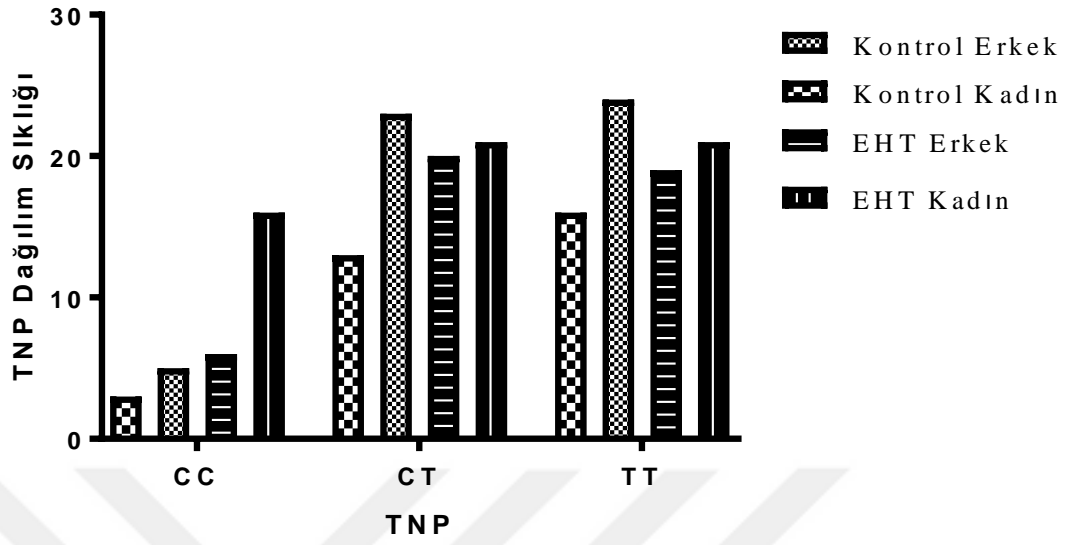


Şekil 6.3. Esansiyel hipertansiyonlu hasta ve kontrol dağılım sıklığı.

Tablo 6.3. EHT hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre genotip dağılımı.

	EHT Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	ERKEK (%)	KADIN (%)	ERKEK (%)	KADIN (%)
CC	6 (13)	16 (28)	5 (10)	3 (9)
CT	20 (45)	21 (36)	23 (44)	13 (41)
TT	19 (42)	21 (36)	24 (46)	16 (50)
TOPLAM	45	58	52	32

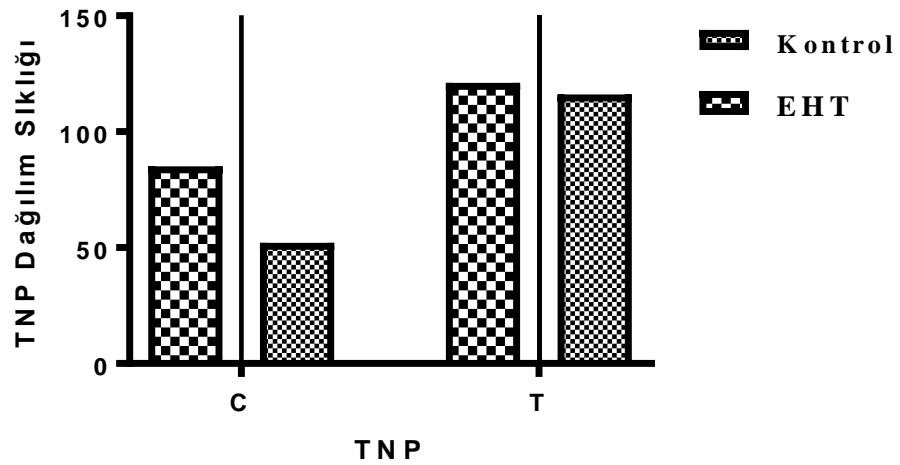
Cinsiyet TNP Dağılım Sıklığı



Şekil 6.3. Esansiyel hipertansiyonlu hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre genotip dağılımı.

EHT hasta ve kontrol için genotipleri allel sıklıklarına göre; EHT hasta için 85 C, 121 T alleli görülmüştür. Aynı şekilde kontrol grubu için 52 C, 116 T alleli görülmüştür.

C-T TNP Dağılım Sıklığı



Şekil 6.4. Kontrol ve EHT hasta grupları için C-T TNP dağılım sıklığı.

Tablo 6.4. Kontrol ve EHT hasta grupları için C-T TNP dağılım sıklığı.

Allel Sıklığı	EHT Hasta (%)	Kontrol (%)	P
T	52 (31)	85 (41)	0,0359
C	116 (69)	121 (59)	
Toplam	168	206	

Deneyler sonucunda elde edilen genotip frekansları Hardy-Weinberg dengesi ile uygunluk göstermektedir.

Tablo 6.5. χ^2 testi ile Hardy-Weinberg dengesi sonuçları.

	EHT Hasta	Kontrol
Allel Frekansı	0,69	0,59
χ^2 Değeri	0,000591012	3,29300273
χ^2 Testi P Değeri	0,980605	0,069576

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Katekolaminler; dopamin, norepinefrin ve epinefrin'den oluşan merkezi sinir sisteminde ve böbreküstü bezlerinde sentezlenen hormonlardır. Nöronlarda ve böbreküstü bezinde granüller içinde depolanan dopamin, dopamin- β hidroksilaz enzimi tarafından norepinefrine dönüştürülüp depo granüllerinde salgılandıktan sonra PNMT tarafından epinefrine dönüştürülür.

Bir nörotransmitter/nörohormon olan epinefrin kalp-damar ve diğer birçok fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. PNMT, norepinefrin'den epinefrin sentezi için gerekli olan enzimdir.

İnsan PNMT promotörü değişimleri ilk olarak Wu ve Comings tarafından bildirildi (Wu ve Comings 1999). PNMT'nin yaygın olarak bilinen iki yakın promotör bölge tek nükleotid polimorfizmi (TNP) 5'-UTR'ın üst bölgesinde -367 (rs3764351) ve -161 (rs876493) bp konumlarında yer alan polimorfizmlerdir ve bunlar ATG başlangıç kodununun -390 ve -184 bp yukarısına denk gelmektedir (Sasaoka 1989).

PNMT polimorfizmlerinin esansiyel hipertansiyonla olan ilişkisini ele alan ilk çalışma Cui ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada PNMT genine ait -148 ve -353 nolu varyantlar çalışılmıştır. 117 Afrika kökenli Amerikalı, 91 beyaz Amerikalı ve 99 Yunan kökenli hasta taraması sonucunda yalnızca TNP-353 için Afrika kökenli Amerikalılarda hasta ve normal grup arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Hipertansif vakalar normotensif kontrollerde rs3764351 ve rs876493'ün tahmin edilen haploit frekansları, Amerikan beyaz ırkında 0.556/0.536, Yunan beyaz ırkında 0,511/0,512, Afrika kökenli Amerikalıda 0,251/0,328 ve Çinli Han nüfusunda 0,127/0,408'dir. Bulgular, bazı PNMT promotör haplotiplerinin etnik kökene spesifik koruma agonisti veya esansiyel hipertansiyon riski verebileceğini önermektedir. TNP -148 için ise anlamlılık bulunamamıştır (Cui 2003).

Bu çalışmadan günümüze, bulabildiğimiz bilgiler ışığında, doğrudan hipertansiyon ve PNMT ilişkisini ele alan yalnızca iki çalışma vardır (Chen 2009, Huang 2011).

Chen ve ark. Çinli Han popülasyonunda G-367A (ATG kodonunda -390 pozisyonuna karşılık gelmektedir) polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon riski arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, esansiyel hipertansiyon hastaları ile normotensif kontroller arasında G-367 (rs3764351) polimorfizmi bakımından hem genotip hem allel frekansında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak aynı gruptaki erkek hastalarda G-367A polimorfizmi esansiyel hipertansiyon riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç bize PNMT TNP'leri ile esansiyel hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin etnik kökene özgü olduğunu düşündürmektedir (Chen 2009).

2001 yılında yapılan bir çalışmada, PNMT geninin promoter bölgesinde G-353A ve G-148A polimorfizmleri erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında tanımlanmıştır. Buna göre, Alzheimer hastalıklı kişilerin beyinlerinde PNMT aktivitesinin nörodejenerasyon geçirdiği bilinen çeşitli subkortikal bölgelerde azaldığı tespit edilmiştir (Mann ve ark. 2001). Egzersizle indüklenen epinefrin seviyelerinde PNMT geninin polimorfizmlerinin olası rolü incelenmiştir. Çalışmaya göre insan PNMT genindeki fonksiyonel olarak anlamlı varyant sekantın, egzersiz sırasında dolaşımdaki epinefrin düzeylerindeki değişikliklere katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Ji ve ark. 2008). Bir başka çalışmada ise, akut böbrek hasarında PNMT genine ait tekli nükleotid polimorfizmlerinin etkileri incelenmiş; bu hastalığın gelişimi, şiddeti ve mortalitesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Alam ve ark. 2010).

Esansiyel hipertansiyon ile PNMT geni 5' UTR varyantlarını inceleyen bir başka çalışmada G-367 ve G-161 varyantlarına yine Çinli Han popülasyonunda yaş ve cinsiyet bakımından birbiriyle uyumlu, 316 hipertansif, 316 kontrol grubunda karşılaştırma yapılmıştır (Huang 2011). Burada da tek tek TNP'ler ele alındığında allel ve genotip frekansları bakımından anlamlı bir fark görülmemekle beraber, 2 TNP'nin birden AA formu için EH ile normal grup arasında ilişkiye bakıldığında anlamlı bir fark belirlenmiştir. AA haplotipi normal grupta daha yaygındır. Vücut kütle endeksi ile 2 TNP arasında ise bir ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmada Türk popülasyonunda esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve sağlıklı (EHT bulgusuna rastlanmayan) bireylerde PNMT polimorfizmi görülme

sıklığının belirlenmesini amaçladık. Çalışmada, 103 hipertansif ve 83 kontrol bireyleri üzerinde polimorfizm taraması yapıldı. G-367 polimorfizminde allel dağılımları χ^2 -kare testiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0,0678). Tek allel dağılımlarına (C/T) baktığımızda ise G-367A polimorfizmi için fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P=0,0395). Çalışmada T allelinin sıklığı EHT grupta %31 kontrol grubunda ise %41 olarak bulundu.

Çalışmamıza hasta gruplarının sayısını genişleterek devam etmeyi planlamaktayız.



8. KAYNAKLAR

Alam A, O'Connor DT, Perianayagam MC, Kolyada AY, Chen Y, Rao F, Mahata M, Mahata S, Liangos O, Jaber BL, Phenylethanolamine N-Methyltransferase Gene Polymorphisms and Adverse Outcomes in Acute Kidney Injury, *Nephron Clin Pract*, 2010, 114:253–259

Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S, Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003, *Journal of Hypertension*, October 2005 - Volume 23 - Issue 10 - p 1817–1823

Baynes J, Dominiczak M, *Medical Biochemistry*, London : Mosby, 1999, 0-7234-3012-8

Bhagavan NV, *Medical biochemistry*, San Diego, Harcourt Academic Press, 2002 : 4th Edt. 0-12-095440-0

Carretero OA, Oparil S, Essential hypertension. Part I: definition and etiology, *Circulation* January 25, 2000, 101(3):329-35.

Chen A, Chen X, Shi R, Guo Y, Chen L, Xie M, Yang T, Zhang G. Association of genetic polymorphism in phenylethanolamine-N-methyl transferase with essential hypertension in Changsha Han people. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009 Nov;34(11):1120-5.

Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Muntner P, Huang G, Reynolds RF, Su S, Whelton PK, He J; InterASIA Collaborative Group. The International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in ASIA. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in china. *Hypertension* 2002; 40:920–927.

Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* Çeviren: Çavuşoğlu H. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 1996, s: 1079-1138.

Hammer GD, McPhee SJ, *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine* 7/E (Lange Medical Books), McGraw-Hill (eBook) ISBN 978-1-25-925144-3.

Harrap SB, Hypertension: Genes versus environment. *Lancet* 1994; 344 169-71

Huang C, Zhang S, Hu K, Ma Q and Yang T, Phenylethanolamine N-Methyltransferase Gene Promoter Haplotypes and Risk of Essential Hypertension, *American Journal Of Hypertension*, November 2011, Volume 24 Number 11, 1222-1226

Izawa H, Yamada Y, Okada T, Tanaka M, Hirayama H, Yokota M, Prediction of Genetic Risk for Hypertension, *Hypertension*. 2003;41:1035-1040; March 24, 2003;

Kaplan NM, Lieberman E. *Clinical Hypertension* S.34-98, 7 baskı. Williams and Wilkins Inc, 1998

Ji Y, Snyder EM, Fridley BL, Salavaggione OE, Moon I, Batzler A, Yee VC, Schaid DJ, Joyner MJ, Johnson BD, Weinshilboum RM, Human phenylethanolamine N-methyltransferase genetic polymorphisms and exercise-induced epinephrine release, *Physiol Genomics*, 2008, 33: 323–332.

Kasko M, Budaj M, Hulin I, Harmful or Helpful Hypertension – Pathophysiological Basis, Department of Internal Medicine, University Hospital and Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Department of Clinical Pathophysiology, Institute of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia, 2012, ISBN: 978-953-51-0282-3

Karolina K. et al. GNB3 C825T and ACE I / D polymorphism on the Sodium – Proton Exchanger and the prevalence of Essential Hypertension in Males. *Archives of Medical Research* 2006, 37: 150 – 157

Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:8545– 8551.

Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science*. 1996;272:676–680.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2224-60

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer D.E, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight PA, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2013, 34(28), 2159-2219.

Mann MB, Wu S, Rostamkhani M, Tourtellotte W, MacMurray J, Comings DE, Phenylethanolamine N-Methyltransferase (PNMT) Gene and Early-Onset Alzheimer Disease, *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 105:312-316 (2001).

Manunta P, Vecchio DL, Amar K, Bianchi G: Genetic determinants and renal mechanisms in essential hypertension. *J Human Hypertension*. 1996; 10(10):649-656

Mondorf UF, Russ A, Wiesemann A, et al: Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 174-83

Montgomery R, Conway TW, Spector AA. Moleküler endokrinoloji: Hücre yüzeyinde etki gösteren hormonlar. Montgomery R, Conway TW, Spector AA editörler. Altan N, çevriri editör. *Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım 6. baskıdan çeviri*. Ankara: Palme yayıncılık; 2000. pp 574-577.

Nussaum RL, Mcinnes RR, Willard HF, Thompson & Thompson *Medical Genetics*, Çeviren: Komisyon, Tıbbi Genetik 6. Baskı, Güneş Kiatabevi Ankara, 2005: 87-9

Onat A, Halkımızda ve Başka Toplumlarda Kan Basıncında Fark ile Koroner Risk Arasındaki ilişki, *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları* 2000; 28: 146-147

O'Shaughnessy KM, The genetics of essential hypertension, *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jan; 51(1): 5–11.

Ömer B, Hormon Etki Mekanizması, *Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul* 2015, ss.389-404.

Pratt RE, Dzau VJ: Genomic and hypertension: Concept, potentials and oppotunities. Hypertension 1999; 33:238-47

Sasaoka T, Kaneda N, Kurosawa Y, Fujita K, Nagatsu T. Structure of human phenylethanolamine n-methyltransferase gene: existence of two types of mRNA with different transcription initiation sites. Neurochem Int 1989; 15:555–565.

Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, Karatan O, Turgan C, Hasanoglu E, Caglar S, Erturk S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases, Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012, J Hypertens. 2016 Jun; 34(6): 1208–1217.

Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Mild Hypertension Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. BMJ. 1993; 307: 1541-1546

The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). NIH Publication No. 98-4080, 1997

Yılmaz MY, Sönmez A, Baykal Y, Koçar İH, (Editör: Kenan Sağlam). Hipertansiyon (Yüksek Kan Basıncı), Nisan 2003, Sayı 37

Türkiye İstatistik Kurumu, Türkiye Sağlık Araştırmaları, Sayı: 24573, 2017


Wu S, Comings DE, Two single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the human phenylethanolamine N-methyltransferase PNMT gene. Psychiatr Genet 1999; 9:187–188.

Yoo JH. Deletion polymorphism in the Angiotensin –Converting Enzyme is associated with essential hypertension in men born during the Pasific war. Mecanisms of Ageing and Development. 2005; 1001-1005

Zhang K, Calabrese P, Nordberg M, Güneş F. Haplotype block structure and its applications to association studies: power and study desings. Am J Hum Genet 2002;71(6):1386-94.

9. EKLER

9.1. EK 1: Klinik Araştırma Etik Kurulu Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2015.327	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Feniletanolamin N-Metiltransferaz Polimorfizmlerinin Belirlenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÖNVANUADI	Yrd. Doç. Dr. Pınar MEGA TİBER	

Tarih : 06 / 11 / 2015

KARAR BİLGİLERİ
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırmaya başvuru doyası ve diğer belgeler araştırılması gerekir, amacı, yöntemi ve potansiyel riskleri alınarak incelenmiş ve gereklilikleri/insanlık adına bulunmalıdır için Kuruluma onaylanmasına ey birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (hastalar, hasta vb.) veya protokül değişikliklerini Etik Kurulu bilgilendirerek proje sürecini yenilemesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlgili	Yapılanlar İçin	İmza
Prof.Dr. Hasan ÖBRESKENELİ	İnmedisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Taha ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Fizyoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M. Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Aslı KARALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Sevinç SARDAS	Emen	M.Ü Ecza Fak. Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Berk DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak. Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. ERT KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Bente Melik ATASOY	Radasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORBAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak. Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Gülşah SERT	Halk Sağlığı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Anadolun Üniv. Tıp Fak.	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyoetik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	Proje Yürütücüsü
As. Üyesi ERDEM	Sağlık Hizmetleri alanlarındaki	Sakarya	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	SAMED	Soyadı	KANDEMİR
Doğum Yeri	ALTINDAĞ/ANKARA	Doğum Tarihi	18.05.1988
Uyruğu	TÜRKİYE CUMHURİYETİ	Tel	05068065988
E-mail	samedkandemir@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi, Bifofizik	2018
Lisans	Kırıkkale Üniversitesi, Fizik	2011
Lise	Kırıkkale Mehmet Akif Ersoy Lisesi	2005

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
Öğretmen	Özel Sektör	2011-2013
Müdür Yrd.	Özel Sektör	2014-2016
Müdür	Özel Sektör	2016-2018
Genel Müdür Yrd.	Özel Sektör.	2018-Devam Ediyor

Yabancı Dilleri	Okuduğunu/Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu#								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çokiyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.