



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
KATEKOL O-METİLTRANSFERAZ
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

MUSTAFA GÖKHAN ALBAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. OYA ORUN

İSTANBUL – 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
KATEKOL O-METİLTRANSFERAZ
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

MUSTAFA GÖKHAN ALBAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN


Doç. Dr. OYA ORUN

İSTANBUL – 2019

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Biyofizik
Tez Sahibi : Mustafa Gökhan ALBAR
Tez Başlığı : Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Katekol O- Metiltransferaz Polimorfizmlerinin Belirlenmesi
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 21.06.2019

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

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Doç. Dr. Oya ORUN	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Doç. Dr. Pınar MEGA TİBER	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Tammam SİPAHİ	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 03 Haziran 2019 tarih ve 98 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla 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 olmadığı beyan ederim.

Mustafa Gökhan ALBAR



TEŞEKKÜR

Tez çalışmama sürecimin her adımında bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren,yardım ve destekleri ile her zaman yanımda olan çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Oya ORUN'a ve yine tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Pınar MEGA TİBER'e;

Dertek ve katkılarını esirgemeyen Marmara Üniversitesi Biyofizik Bölüm hocalarıma ve Dr. Öğr. Üyesi Ozan KOCAKAYA'ya;

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen sınıf arkadaşım Melike KARADENİZ'e,

Tecrübelerini paylaşan ve yardımını esirgemeyen Samed KANDEMİR'e teşekkür ederim.

Eğitim Öğretim hayatımın tamamında maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışması SAG-C-YLP-131217-0650 proje no ile Marmara Üniversitesi Bilimsel Projeler Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

İTHAF

Sizin sayenizde; Aileme...



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER	V
ŞEKİL DİZİNİ	VI
TABLO DİZİNİ	VII
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. HİPERTANSİYON	4
4.1.1. Hipertansiyon tipleri	5
4.1.1.1. Esansiyel (primer) hipertansiyon	6
4.1.1.2. Sekonder hipertansiyon	6
4.1.2. Hipertansiyonun epidemiyolojisi	7
4.1.3. Hipertansiyonda genetik faktörler	10
4.2. KAN BASINCININ KONTROLÜ	11
4.2.1. Lokal düzenlemeler	12
4.2.2. Sistemik Düzenlemeler	12
4.2.3. Kardiyovasküler Kontrol Mekanizmaları	12
4.3. KATEKOLAMİNLER	13
4.3.1. Katekolamin sentezi	14
4.3.2. Katekolaminlerin yıkımı	15
4.3.3. Katekolaminlerin etkileri	16
4.3.3.1. Epinefrinin etkileri	16
4.3.3.2. Norepinefrinin etkileri	17
4.4. GENETİK POLİMORFİZM	18
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
5.1. ÇALIŞMA GRUPLARI ARAŞTIRMA ÖRNEKLERİNİN TEMİNİ	20

6.	BULGULAR	27
6.1.	HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	27
6.2.	EHT VE KONTROL GRUPLARINDA GENOTİP DAĞILIMI	29
7.	TARTIŞMA VE SONUÇ	32
8.	KAYNAKLAR	35
9.	EKLER	41
9.1.	EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU ONAYI	41
9.2.	EK 2: KONGRE BİLDİRİSİ	42
10.	ÖZGEÇMİŞ	44



KISALTMALAR ve SİMGELER

COMT	Katekol-O-Metil Transferaz
SAM	S-Adenosilmetionin
EHT	Esansiyel Hipertansiyon
DNA	Deoksiribonükleik Asit
PZR	Polimer Zincir Reaksiyon
HT	Hipertansiyon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
SB	Sitolik Basınç
DB	Diyastolik Basınç
MAB	Ortalama Kan Basıncı
KÇD	Kalp Çıkış Debisi
TPD	Toplam Periferik Direnç
DOPA	Dihidroksi-Fenilalanin
MAO	Monoamin Oksidaz
VMA	Vanilmandelik Asit
cAMP	Halkasal Adenozin Monofosfat
TNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
SKP	Sitolik Kan Basıncı
DKP	Diyastolik Kan Basınç
BAPKO	Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu
P	Prevalans
χ^2	Ki-kare Test

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1. Hipertansiyonun yıllar içerisinde cinsiyete bağlı değişimi (%)

Şekil 4.2. PatenT ve PatenT2 çalışmalarının cinsiyete bağlı hipertansiyon prevalans grafiği (%)

Şekil 4.3. Katekolaminler; epinefrin, norepinefrin ve dopamin

Şekil 4.4. Katekolaminlerin sentez basamakları

Şekil 5.1. Sırasıyla kontrol ve hasta gruplarının genotip dağılım grafik örneği

Şekil 5.2. Bir grup numunenin PZR analiz sonuçlarının toplu grafik örneği

Şekil 6.1. EHT'li hastaların cinsiyetlerine göre sayı ve ortalama yaş dağılım grafiği

Şekil 6.2. Kontrol grubunun cinsiyetlere göre sayı ve yaş dağılım grafiği

Şekil 6.3. Hasta ve Kontrol gruplarının genotiplerinin kişi sayılı dağılım grafiği

Şekil 6.4. Hasta ve Kontrol gruplarının genotiplerinin % dağılım grafiği

Şekil 6.5. Hasta ve Kontrol gruplarının allellerinin kişi sayılı dağılım grafiği

Şekil 6.6. Hasta ve Kontrol gruplarının allellerinin % dağılım grafiği

TABLO DİZİNİ

Tablo 4.1. Avrupa Kardiyoloji Derneğine(ESC) göre kan basıncı seviyelerinin tanımı ve sınıflaması (2013)

Tablo 4.2 JNC 8'in önerdiği hipertansiyon tanımı ve sınıflaması

Tablo 4.3. Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflaması

Tablo 4.4. 15 yaş ve üstü bireylerin 12 ay içerisinde ki yakalandıkları hastalıklar ve bu hastalıkların cinsiyete göre dağılımları

Tablo 5.1. Numunelerin kayıt altına alınması ve numaralandırılması

Tablo 5.2.Örneklerin DNA miktarlarıyla ilgili bilgilerin örnekleri

Tablo 5.3. PZR için kullanılacak DNA ve tampon çözelti miktarları

Tablo 5.4. PZR analizleri sonucu hasta ve kontrol gruplarının genotiplerinin listelenmiş örnek gösterimi

Tablo 6.1. Hasta ve Kontrol gruplarında ki bireylerin bilgileri

Tablo 6.2. EHT hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları

Tablo 6.3. A-G allellerinin Kontrol ve hasta gruplarına dağılım sıklığı

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda katekol O- metiltransferaz polimorfizmlerinin belirlenmesi.

Öğrencinin Adı : Mustafa Gökhan ALBAR

Danışmanı : Doç. Dr. Oya ORUN

Anabilim Dalı : Biyofizik

1. ÖZET

Amaç: Katekol-O-metiltransferaz (COMT), bir metil grubunun S-Adenosil Metiyoninden(SAM) dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi katekol nörotransmitterlerine transferini katalize eden her yerde bulunan bir enzimdir. COMT'un 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 dağılımı ve EHT ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: : İstanbul Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuranlardan EHT teşhisi konulmuş 221 hasta ve 170 EHT bulgusu rastlanmamış kişilerden 200 µl periferik kan alınarak DNA izolasyonları gerçekleştirildi. COMT G-1947A (rs4680) “Roche LightCycler® 96 (Roche)” ile gerçek zamanlı PZR analizleri yapıldı. Genotiplerin polimorfizm üzerine dağılımı istatistiksel olarak “GraphPad Prism (V.7)” ile değerlendirildi.

Bulgular: COMT G-1947A (rs4680) için 221 EHT hastasının 88 (%39.8)'inde AA, 76 (%34.3)'sında GA, 57 (%25.9)'sinde GG genotipleri tespit edilmiştir. EHT bulgusuna rastlanmamış 170 sağlıklı bireyin 53 (%31.1)'ünde AA, 46 (%27.1)'sında GA, 71 (%41.8)'inde GG genotipleri tespit edilmiştir.

İki grup arasındaki ilgili frekanslar ki-kare analizi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,0038$). Tek allel dağılımlarındaki (A / G) farklılık da, EHT ile güçlü korelasyon gösteren, istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım ortaya koymaktadır ($p = 0,0006$).

Sonuçlar: Sonuçlarımıza göre, G-1947A varyansının hipertansiyon ile güçlü bir pozitif ilişkisi vardır. Bu nedenle G-1947A polimorfizmi, Türk nüfusu için önemli bir risk işareti olabilir.

Anahtar Sözcükler:COMT, SNP, varyant, katekolamin, polimorfizm, hipertansiyon

Determination of catechol O-methyltransferase polymorphisms on patients with essential hypertension.

Student's Name : Mustafa Gökhan ALBAR

Supervisor : Doç. Dr. Oya ORUN

Department : Biophysics

2. SUMMARY

Aim: Catechol O-methyltransferase(COMT) is a ubiquitous enzyme that catalyses the transfer of a methyl group to catechol-containing neurotransmitters. The association of genetic variants of COMT with EHT has been previously shown in some populations. 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 in Turkish population and to reveal its correlation with EHT.

Methods: DNA was isolated from peripheral blood samples (5 µl) of 221 patients diagnosed with EHT and 170 healthy persons without EHT, referred to the Department of Internal Medicine, Pendik Education and Research Hospital of Marmara University Medical Faculty. Real-time PCR analyzes were performed using LightCycler 96 (Roche) for detection of COMT G-1947A(rs4680) genotypes. Distribution of genotypes and their relation with EHT was evaluated statistically using GraphPad Prism software(v.7.0).

Results: The genotype distribution for COMT G-1947A (rs4680) variance were found as 88 (39.8%)AA, 76 (34.3%)GA, and 57 (25.9%)GG in 221 EHT patients. Corresponding values for healthy individuals were 53 (31.1%)AA, 46 (27.1%)GA and 71 (41.8%) GG.

The respective frequencies between two groups were found statistically significant when compared using chi-square analysis ($p=0,0038$). The difference in single allele distributions (A / G) was also statistically significant, showing strong correlation with EHT ($p=0,0006$).

Conclusion: According to our results, G-1947A variance have a strong positive association with hypertension. Therefore G-1947A polymorphism could be an important risk marker for Turkish population.

Key Words: COMT, SNP, variant, catecholamine, polymorphism, hypertension.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (yüksek tansiyon), dünyanın her yerinde insan ve toplum sağlığını ciddi olarak tehdit eden bir hastalık olup, beyin kanaması, kalp krizi, böbrek yetmezliği, körlük ve felç gibi ölümcül sonuçlar ortaya çıkaran, tehlikeli ve sık görülen bir hastalıktır. Kalp damar hastalıklarıyla kan basıncı birbirleriyle ilişkilidir. Kan basıncı yükselirse kalp krizi, kalp yetmezliği, felç, göz ve böbrek hastalıkları gelişme riski de o kadar yükselir (Karolina K. 2006).

Hipertansiyonun ortaya çıkış nedenleri arasında genetik yatkınlık ve aşırı tuz tüketimi ilk sırada yer alsa bile hastaların %90'ında hipertansiyon nedeni belli değildir. Tıpta bu tip hipertansiyonlara primer veya esansiyel hipertansiyon denir. Halk dilinde ise "asabi tansiyon" denilmektedir. Hipertansiyon ömür boyu devam eden bir hastalıktır. Bu hastalığın oluşmasına başka bir neden veya bir hastalık etki ediyor ise sekonder hipertansiyon olarak adlandırılır. Sekonder hipertansiyona erişkinlerde %6 ile %8 aralığında rastlanır (Yoo JH. 2005).

Biz bu çalışmada esansiyel hipertansiyonlu (EHT) hastalarda ve hipertansiyon tanısı konulmamış (EHT bulgusu olmayan) kişilerde katekol O- metiltransferaz (COMT) polimorfizmi görülme sıklığının Türk popülasyonundaki etkisini bulmayı amaçladık. Polimorfizmler bir çok değişkenden kaynaklı farklı toplumlarda çeşitli dağılım gösterebilmektedir. Bu çalışmamızda, Türk popülasyonundaki EHT ile COMT polimorfizmi arasındaki ilişkinin anlamlı olup olmadığını bulmayı amaçladık. Bu çalışmada yapılan EHT ile COMT polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması bu hastalığın genetik temeli üzerine yürütülen farklı çalışmalara da katkı sağlayacaktır. Hipertansiyonun kalıtsal ve genetik etkileri bulunduğunda bu etkilere bağlı olarak teşhis ve tedavi yöntemleri de bulunmaya başlayacaktır. Bu gelişmeler doğrultusunda EHT kaynaklı hastalıklar ve ölümlerde azalma sağlanacak ve yaşam kalitesinin artması söz konusu olacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Hipertansiyon

Tansiyon, dolaşım sistemi atardamarlarının içindeki kanın basıncı olarak ifade edilir. Kan basıncı iki farklı değerle ifade edilir. Bunlardan birincisi kalbin kasılma sırasında oluşturduğu en büyük kan basıncıdır ve sistolik basınç yada büyük tansiyon olarak adlandırılır, ikincisi ise kalbin gevşemesi ya da dinlenme durumunda oluşturduğu en düşük kan basıncıdır ve diastolik basınç yada küçük tansiyon olarak adlandırılır.

Sistolik kan basıncı için normal değerler 90 mmHg ile 120 mmHg arasında, diastolik kan basıncı için ise 60 mmHg ile 90 mmHg arasında olduğu saptanmıştır. Bu değerlerin üzerindeki kan basınçları ise yüksek tansiyon olarak belirtilmiş ve hastalık olarak kabul edilmiştir. Bir kişinin hipertansiyon hastası sayılabilmesi için tansiyonunun yatış pozisyonunda veya oturduğu yerde sırtını yaslamış vaziyette, beşer dakika aralıklar ile sık sık ölçülmesi ve yapılarak ve bu ölçümler sonucu sürekli olarak sistolik kan basıncının 140 mmHg, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg'nın üzerinde ölçülüyor olması gerekmektedir. Fiziksel etkinlik, duygusal stres, korku, heyecan gibi çevresel etkenler tansiyonu geçici olarak yükseltebilir fakat bu yükselmeler hipertansiyon olarak kabul görmez.

Hipertansiyon (HT) ve hipertansiyona bağlı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölümler dünyada 1. sırada gelmektedir. Hipertansiyon Çin'de ortalama 130 milyon kişiyi etkilerken dünya çapında ise 1 milyar kişiyi etkilemektedir (Gu ve ark. 2002). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) sistolik kan basıncının 18 yaş ve üzeri erişkin bireylerde 130-139 mmHg, diastolik kan basıncının ise 85-89 mmHg arası değerlerde olmasını 'yüksek normal' olarak tanımlamış ve bu değerlerin üzerindeki aralığı hipertansiyon olarak belirtmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Ulusal Komitesi (JNC) ise sistolik kan basıncının 120-139 mmHg, diastolik kan basıncının ise 80-89 mmHg değerleri arasında olduğu durumları 'prehipertansiyon' olarak tanımlamıştır (WHO 2003, ESH-ESC 2007, JNC 2004).

ESC ve JNC'nin hipertansiyon sınıflandırmaları Tablo 4.1 de ve Tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Avrupa Kardiyoloji Derneğine(ESC) göre kan basıncı seviyelerinin tanımı ve sınıflaması (2013)

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

Tablo 4.2 JNC 8'in önerdiği hipertansiyon 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

Hipertansiyonun sebepleri arasında genetik yatkınlık ve aşırı tuz tüketimi olduğu söylenirse bile vakaların %90-%95'inin sebebi belli değildir. Bu tür olan hipertansiyon tipine esansiyel veya primer hipertansiyon denir. Eğer hipertansiyon oluşumuna başka bir hastalık etki ediyor ise bu hipertansiyon sekonder olarak isimlendirilir. Sekonder hipertansiyon erişkinlerde %6 ile %8 aralığında görüldüğü saptanmıştır (Yoo JH. 2005).

4.1.1.1. Esansiyel (primer) hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon bütün hipertansiyon vakalarının %90-%95'lik kısmını oluşturmaktadır ve hipertansiyonun en yaygın şeklidir (Carretero OA 2000). EHT'nin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. EHT'nin ortaya çıkmasında birçok çevresel faktörün etkili olduğu anlaşılmışken, genetik faktörlerin de önemli rol oynadığı belirlenmiş, fakat hipertansiyonun genetik temeli hala tam olarak anlaşılmamıştır (Vasan 2002, Ehret GB ve ark. 2011).

EHT çevresel ve genetik faktörlerin aynı anda etki gösterdiği çok etkenli bir hastalıktır. Bu genetik etkiler basit Mendel kurallarının kullanıldığı kalıtım yasalarından daha çok birçok genin etki ettiği karışık mekanizmaları içerir (Mondorf UF ve ark. 1998). Yapılan bir araştırmada aile bireyleri ve ikiz kardeşler arası genetik paylaşımın yakınlığı ile tansiyon düzeyleri incelenmiş, genetik faktörlerin tansiyona katkısının %30 ile %60 aralığında bir oranda olduğu belirtilmiştir (Guyton ve Hall 2001). Belirlenen bir popülasyonun kan basınçlarının ortalama düzeyleri ile genetik faktörlerin dağılımı arasında korelasyon bulunmuştur (Pratt RE 1999).

4.1.1.2. Sekonder hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon farklı hastalıkların etkisinden dolayı oluşan hipertansiyondur. Mesela damar sertliği, diyabet ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklara bağlı olarak oluşabilir. Farklı hastalıklardan kaynaklı olduğu için eğer sebep olan hastalık tedavi edilebilirse hipertansiyon da tedavi edilmiş olur. Bu nedenle tedavi edilebilen bir hipertansiyon çeşidi olarak sınıflandırılır. Hipertansif vakaların %5-10'unu oluşturan bir türdür.

Tablo 4.3. Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflaması

Esansiyel (Primer) Hipertansiyon	Sekonder Hipertansiyon
Nedenleri Genetik yatkınlık Aşırı tuz tüketimi Obezite Artmış sempatik aktivite Renin anjiyotensin sisteminin rolü Tuz atılımında renal bozukluk Intraselüler sodyum ve kalsiyum artışı Düşük doğum ağırlığı Aceleci, sabırsız, stresli kişilik yapısı Arttıran Faktörler Aşırı alkol alımı, Sigara, Sedanter hayat, Polisitemi, Nonsteroid antiinflatuvarlar, Düşük potasyum alımı	Böbrek Kökenli (Renal) Nedenleri Kronik piyolonefrit Akut ve kronik glomerülonefrit Polikistik böbrek hastalığı Renal arter darlığı Arterioller nefroskleroz Diyabetik nefropati Renin salgılayan tümörler Endokrin Nedenler 1. Oral kontraseptifler 2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon Cushing sendromu Primer hiperaldosteronizm Konjenital adrenal hiperplazi 3. Feokromositoma 4. Miksödem 5. Akromegali 6. Hipotiroidi, hipertiroidi 7. Hiperparatiroidi Uyku- apne sendromu Nörolojik nedenler Aorta koarktasyonu

4.1.2. Hipertansiyonun epidemiyolojisi

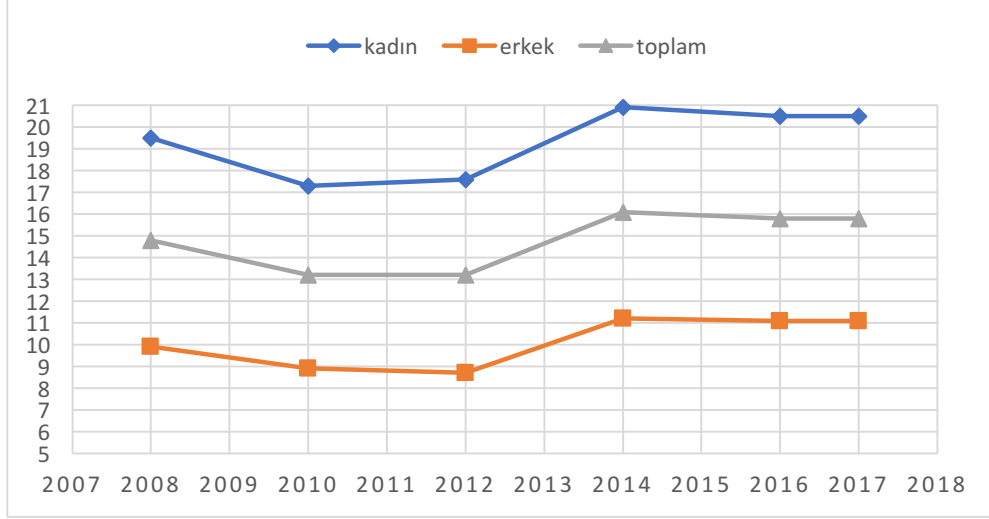
Hipertansiyon tüm dünyada çok yaygın bir hastalıktır. Özellikle ülkemizde her üç kişiden birinin tansiyonunun yüksek olduğu görülmektedir. Bu hastalıktan kaynaklı diğer hastalıkların tetiklenmesi sonucu dünya genelinde ölüm oranı oldukça yüksektir (Lim ve ark. 2012). Yüksek tansiyon, kardiyovasküler hastalıklar kaynaklı ölümlerin %45 ve daha fazlasından, inme sebebiyle ölümlerin ise %51 ve daha fazlasından sorumludur.

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TUİK) 2017 yılında yapmış olduğu Türkiye sağlık araştırması sonuçlarına göre 15 yaş ve üzeri bireylerin son 12 ay içerisinde geçirilen hastalıkların %15,8'inin hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir. Bu oran cinsiyete göre ayrıldığında erkeklerde %11,1 iken kadınlarda %20,5 olduğu tespit edilmiştir. Sağlık bakanlığının daha önceki yıllar için TUİK'e yaptırdığı araştırma sonuçlarında da yüksek tansiyonun, ufak artış ve düşüşler olmasına rağmen bu değerlere yakın oranlarda seyrettiği görülmüştür (Bora ve ark. 2017).

Aynı araştırma 15 yaş ve üstü bireylerde gözlenen sağlık sorunlarında EHT'nin bel bölgesi ve boyun bölgesi problemlerinden sonra 3. sırada yer aldığını göstermiştir (Bora ve ark. 2017).

Tablo 4.4. 15 yaş ve üstü bireylerin 12 ay içerisinde ki yakalandıkları hastalıklar ve bu hastalıkların cinsiyete göre dağılımları

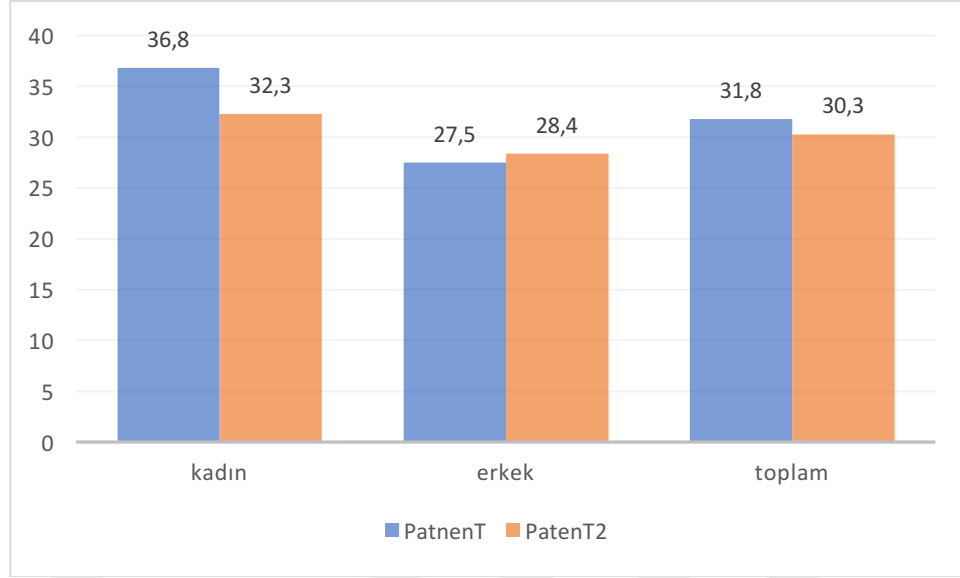
Hastalık/Sağlık Sorunu	Erkek	Kadın	Toplam
Bel Bölgesi Problemleri (Bel Ağrısı, Bel Fıtığı, Diğer Bel Defektleri)	21,4	32,8	27,1
Boyun Bölgesi Problemleri (Boyun Ağrısı, Boyun Fıtığı, Diğer Boyun Defektleri)	11,5	24,6	18,1
Hipertansiyon	11,1	20,5	15,8
Alerji (Alerjik Rinit, Dermatit, Yiyecek vb. Alerjisi) (Alerjik Astım Hariç)	7,5	13,9	10,8
Şeker Hastalığı (Diyabet)	7,1	10,9	9,1
Astım (Alerjik Astım Dahil)	5,2	10,3	7,8
Arthrosis	4,9	10,5	7,7
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Kronik Bronşit, Amfizem)	5,7	8,8	7,3
Depresyon	4,9	9,4	7,2
Koroner Kalp Hastalığı (Anjina, Göğüs Ağrısı, Spazm)	5,9	7,1	6,5
Böbrek Problemleri	5,2	7,5	6,4
İdrar Kaçırma, İdrarı Tutamama	3,9	7,8	5,9
Alzheimer	5,1	6,1	5,6
Miyokardiyal Enfarktüs (Kalp Krizi)	2,1	2,0	2,1
Karaciğer Sirozu, Karaciğer Yetmezliği	1,1	1,8	1,5
İnme-Felç (Beyin Kanaması, Serebral Tromboz)	1,0	0,8	0,9



Şekil 4.1. Hipertansiyonun yıllar içerisinde cinsiyete bağlı değişimi (%)

Dünya üzerinde neredeyse her yerde yapılmakta olan hastalıkların sıklığının araştırılması Türkiye’de de yapılmakta olup bunun hipertansiyon ile ilgili kısmı 1960 yılından bu zamana kadar yapılmaya devam etmiştir. Türkiye’de yapılmış Hipertansiyon Prevalans çalışması (PatenT), Türkiye’deki hipertansiyonun ne sıklıkla yaşandığını, bireylerin ne kadar bilinçli olduğunu, bireyler arasındaki dağılımlarını ve bu hastalığın tedavisi ile kontrollerinin yapılıp yapılmadığını en iyi şekilde aydınlatmak ve geniş bir bilgi yelpazesine ulaşmak için Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yürütülmüştür (Altun ve ark. 2003).

Bu yapılan araştırmaların 2 tanesinin sonuçları incelendiğinde (PatenT, PatenT2); PatenT sonuçlarında ülkemizde yaş sınırlaması yapılmadan hipertansiyon prevalansı %31,8 olarak hesaplanmış ve kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. PatenT2 sonuçlarında ise; yine aynı kriterler altında hipertansiyon prevalansı %1,5 azalarak %30,3 olarak hesaplanmış ve kadınlardaki oranın daha çok düştüğü gözlenmesine rağmen yine kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Sengul ve ark 2016).



Şekil 4.2. PatenT ve PatenT2 çalışmalarının cinsiyete bağlı hipertansiyon prevalans grafiği (%)

4.1.3. Hipertansiyonda genetik faktörler

Esansiyel hipertansiyonun nedeni bilinmemekle birlikte hipertansiyonlu bireylerin temsil ettiği popülasyonda normal kan basıncı dağılımının çok faktörlü bir etiyoloji gösterdiği görülmektedir. Popülasyondaki kan basıncının değişimi yaklaşık olarak %30 ile %60 aralığında genetik faktörlere dayanırken geriye kalan kısmı çevresel etkilerden kaynaklanmaktadır (Ward 1990 ve Levy 2000). Esansiyel hipertansiyonun ortaya çıkmasında farklı genlerdeki ortak varyant sayısının da net etkisi olduğu görülmüştür (Lifton 1993). Hipertansiyonun, bireydeki genetik geçmiş ile çevresel etkilerin etkileşimlerinin bir sonucu olduğu, çok faktörlü ve poligenik hastalık olduğu belirtilmiştir.

Hipertansiyon bir çok hastalık için büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu hastalıkların başında böbrek yetmezliği ve inmenin geldiği göz önüne alınırsa hipertansiyonun önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu görülür. Bu yüzden önlenmesi önem teşkil etmektedir. Bu hastalığın önlenmesine yönelik çalışmalar hastalığı etkileyen genlerin tespit edilip tanımlamaktır. Genetik bağ ve aday gen bağı çalışmaları, hipertansiyona yatkınlıkta çeşitli genleri etkilemiştir. Her ne kadar genetik çalışmalar anjiyotensinojen, α -addusin, heterotrimerik G protein β 3-alt birimi ve β 2-

adrenerjik reseptörün kodlanmasında kullanılan genlerdeki polimorfizmlerin rolünü açık olarak göstermişse de, diğer genetik varyantların da genetik yatkınlığa sebep olarak hipertansiyon riskini artırdığı söylenilmiştir. Hipertansiyonda gen polimorfizmlerinde etnik farklılıklardan dolayı farklı sonuçlar ortaya çıkardığı bilindiğinden, polimorfizm verilerinin her etnik grup için toplanması çok önemlidir (Izawa ve ark. 2003).

4.2. Kan Basıncının Kontrolü

Kalp atışı kanın damarlara pompalanması demektir. Her kalp atışında pompalanan kan damarlara basınç uygular. Kalp atım sayısı nabız sayısı ile eşittir, aynı şeyi ifade ederler (Guyton ve Hall 2001).

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

Kan basıncının ortalama değeri kalbin atım döngüsü içinde organlara taşınan kanın basınç değerinin ortalamasıdır ve sistolik(SB)-diyastolik(DB) değerlerden 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 basıncının (MAB) asıl belirleyici unsurları; kalbin çıkış debisi (KÇD) ve toplam periferik dirençtir (TPD) (Guyton ve Hall 2001).

$$\text{MAB} = \text{KÇD} \times \text{TPD}$$

Kalp debisi kalbin aorta 1 dk'da pompaladığı kan hacmi olarak tanımlanır. Kalp hızıyla doğru orantılıdır yani kalp hızı arttığında debisi de artar. Bu değişiklikler ortalama kan basıncının değerlerinde de değişikliğe yol açar ve kan basıncını normal değerlere getirebilmek için düzenleme sistemleri devreye girer (Guyton ve Hall 2001).

Kan basıncı iki sistem üzerinden kontrol edilir. Bunlardan birisi lokal düzenlemeler iken ikincisi sistemik düzenlemelerdir (Guyton ve Hall 2001).

4.2.1. Lokal düzenlemeler

Kan basıncının düzenlenmesinde otonomiyasyon kullanılır. Otonomiyasyon dokuların kendi içindeki kan basıncını ayarlayabilmesine denir. Bu sistem sayesinde dokular kendi beslenme durumunu arteriyel kan basıncının değışkenliklerinden etkilenmeden, belirli bir sınır içerisinde dengeli tutabilirler. Bu sistem bütün vücutta görülürken böbrek, beyin, kalpte çok daha belirgin görülmektedir (Hammer ve McPhee 2014).

Kan basıncının yükselmesi doğrudan etki ile böbreklerin hücre dışı sıvıyı atmasına neden olur ve bu durum tekrardan kan basıncının normal seviyelere dönmesini sağlar.

4.2.2. Sistemik Düzenlemeler

Sistemik kan basıncı düzenlenmesinde; en önemli faktör sinir sisteminin kontrolü olmaktadır. Bunun dışındaki etkiler ise hormonal ve kimyasal maddelerin etkileri ile gerçekleşmektedir. Sempatik sinir ve parasempatik sinir sistemi damarların ve kalp kasının kontrolüyle görevlidir (Hammer ve McPhee 2014).

Sempatik sistem uyarıldığında kalp kasında kasılmayı artırır ve kalp hızında artış sağlayıcı etkiler ile kan basıncını artırır. Parasempatik sistem uyarıldığında ise atardamarlarda gevşeme gerçekleşir ve bu gevşeme kan basıncının düşmesini sağlar (Hammer ve McPhee 2014).

4.2.3. Kardiyovasküler Kontrol Mekanizmaları

A. Etkisi Hızlı Mekanizmalar (Saniyeler)

a.Baroreseptör Refleks

b.Kemoreseptör Refleks

c.Merkezi Sinir Sistemi iskemiyle sempatik merkezlerin doğrudan uyarılması

B. Etkisi Orta Hızlı Mekanizmalar (Dakikalar)

a.Damar hareketleri sonucu (Gerilme-Gevşeme)

b.Renin anjiyotensin vazokonstriksiyon sistemi.

c.Kapilerlerden ekstrasellüler bölgeye veya tam tersi sıvı geçişi sağlanması

C. Etkisi Yavaş ve Uzun Süreli Mekanizmalar (Saatler)

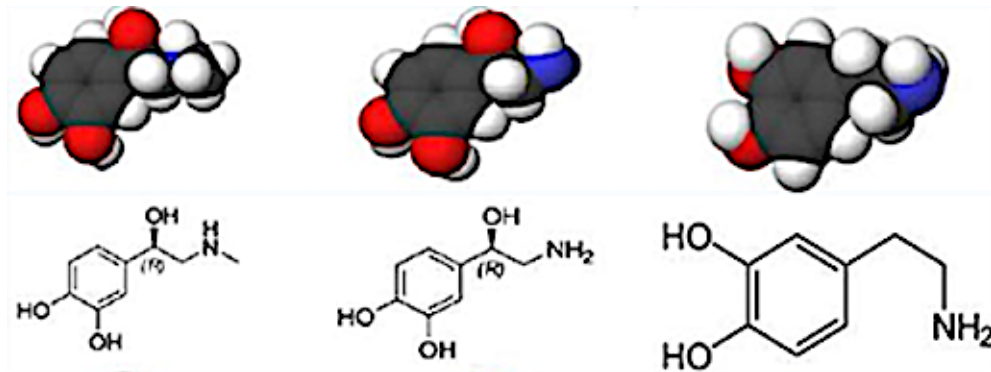
a. Aldosteron hormonunun etkisi.

b. Antidiüretik (ADH, vazopressin) hormonunun etkisi.

Hipertansiyonda artış kalp hızının artması ve damarlardaki direncin artışı ile ortaya çıkan bir durumdur. Bu mekanizmalardan herhangi birini etkileyen nedenler hipertansiyonda artışa neden olabilir. Kalp atım ve atardamarlarda oluşan direnç arasında uyumsuzluğu oluşturan birçok faktör yüksek kan basıncının kalıcı hale gelmesini sağlar. Bu faktörlerin etkisi kişilere göre ve hastalığın boyutuna göre değişkenlikler göstermektedir (Kaplan ve Lieberman 1998).

4.3. Katekolaminler

Katekolaminler bir molekül sınıfıdır ve katekol halkası ve amin zinciri içerirler. Adrenal medullanın kromafin hücrelerinde, beyin ve sempatik nöronlarda tirozin aminoasidinden sentezlenen epinefrin, norepinefrin ve dopamindir molekülleri katekolamin adı altında sınıflandırılır. Epinefrin (adrenalin), norepinefrin (noradrenalin), ve dopamini içine alan bu grup, vücutta metabolik ve nöral mekanizmaların düzenlenmesinde rol alır ve oldukça geniş bir farmakolojik ajan grubunun da hedefini oluşturur. Sentezlenen bu katekolaminlerin %80'i epinefrin, %16'sı norepinefrin ve %4'ü dopaminden oluşur (Mondorf ve ark. 1998; Montgomery ve ark. 2000; Onat 2000)



Şekil 4.3. Katekolaminler; epinefrin, norepinefrin ve dopamin

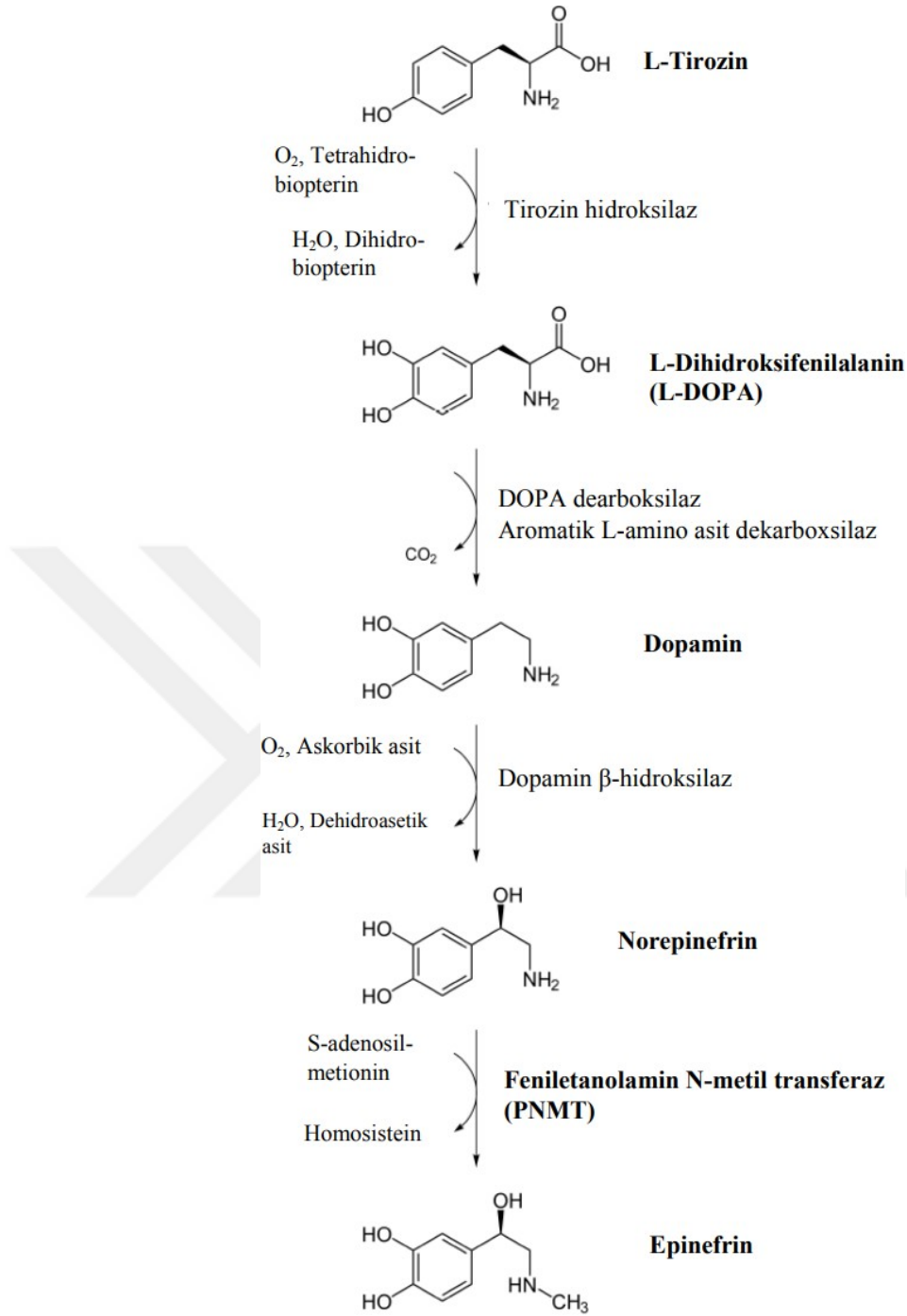
Katekolaminler vücudu fiziksel aktiviteye hazırlamak için bir takım fizyolojik

değişikliklere yol açar. Bu etkilerin en çok bilinenleri kan basıncı ve kalp atış hızı gibi sempatik sinir sisteminin devreye girerek reaksiyon göstermesidir. Fiziksel aktivite, korku, heyecan gibi uyarılar bu sistemi uyararak harekete geçiren etkenlerdendir. Vucudun böyle uyarı koşullarına uyum sağlaması için katekolaminler önemli rol oynamaktadır ve etkileri çok hızlı başlar ancak birkaç dakika gibi çok kısa bir süre devam eder.

4.3.1. Katekolamin sentezi

Katekolaminler; adrenal medullanın kromafin hücrelerinde , beyin ve sempatetik nöronlarda tirozin amino asitinden sentezlenen epinefrin, norepinefrin ve dopamindir. Epinefrin adrenal medulla tarafından önemli miktarlarda sentezlenir (Pakize D. 2005). Katekolaminlerin sentezlendiği öncül bileşik tirozin amino asididir. Katekolaminlerin sentez mekanizması sentezi yapabilen bütün hücrelerde aynıdır. Sentezin ilk ve başlıca kontrol enzimi olan tirozin hidroksilaz tirozinin DOPA'ya (dihidroksifenil alanin) hidroksilasyonunu katalizler (Pakize D. 2005).

DOPA daha sonra sitozolde dopa dekarboksilaz tarafından dopamine dönüştürülür ve depo granüllerine istiflenir. Katekolaminlerin sekresyonu egzersiz, hipoglisemi, miyokard infarktı gibi pek çok stresli durumlarda artar. Norepinefrin postganglionik sempatetik nöronlardan salgılanan temel katekolamindir. Dopamin ve norepinefrin merkezi sinir sisteminin önemli nörotransmitterleridir. Bu üç katekolaminin kendilerine özgü fizyolojik ve farmakolojik etkileri vardır. Epinefrin ve norepinefrin etkilerini hedef doku hücreleri yüzeyinde bulunan alfa ve beta adrenerjik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Dopamin ve norepinefrin vasküler sistemi etkilerken, epinefrin metabolik işlemleri özellikle karbohidrat metabolizmasını etkiler. Katekolaminler karaciğer, böbrek ve eritrositlerde monoaminoksidaz (MAO) ve katekol O-metil transferaz (COMT) enzimlerinin etkileriyle metabolize edilirler (Pakize D. 2005).



Şekil 4.4. Katekolaminlerin sentez basamakları

4.3.2. Katekolaminlerin yıkımı

Epinefrinin az bir kısmı idrar ile vücuttan atılabilir. Katekolaminlerin aktif formlarının yarı ömrü çok çok kısadır ve 10 ile 30 saniyede inaktive edilirler (Bhagavan 2002). Katekolaminlerin inaktivasyonu, Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) ve Monoamin oksidaz (MAO) enzimleri ile sağlanır.

COMT yaygın bir enzim olup, S-adenosilmetionin (SAM)'deki metil grubunun dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlere transferini katalizler. Metil grubunun bu katekolaminlere transferi inaktivasyona yol açar. Bu katekolaminlerin COMT tarafından metilasyonu ile ilk olarak metanefrin, daha sonra normetanefrin ve en son olarakta 3-metoksitiramin oluşur (Baynes ve Dominiczak 1999; Bhagavan 2002).

MAO ise katekolaminleri ve monoaminlerin deaminasyonunu katalizleyip inaktive eden enzimdir. Bu enzim ilk olarak karaciğer hücrelerinde tespit edilmiş olup karaciğer, mide, böbrek ve bağırsaklarda yüksek oranda bulunur. MAO-A ve MAO-B olmak üzere ikiye ayrılır ve nöronlarda her ikisi de bulunur. Ayrıca MAO-A karaciğer, sindirim sistemi ve plasentada, MAO-B ise kan pulcuklarında bulunur. MAO-A epinefrin, norepinefrin ve serotonin deamine ederken, MAO-B ise benzilamin ve 2-feniletilamin gibi bileşikler deamine eder. MAO enzimi dopamini dehidroksifenilasetik asite çevirirken, epinefrin ve norepinefrini ise dihidroksimandelik asite çevirir. Katekolaminleri ilk önce COMT veya MAO kullanır ve birinden çıkan ürünü diğer enzimler substrat olarak kullanabilirler. Metabolizmaları sonucunda epinefrin ve norepinefrin vanilmandelik asite (VMA); dopamin ise homovanilik asite çevrilir ve idrar yolu ile vücuttan atılır. Katekolaminlerin kendileri ve ürünlerinin hepsi sülfat veya glukuronik asit ile birlikte konjuge edilirler ve bu konjuge edilen ürünler ve serbest formdaki ürünler idrar yoluyla vücuttan atılırlar. Oluşan idrarda dopaminin ana metaboliti homovanilik asit ile epinefrin ve norepinefrinin metaboliti VMA bulunur. Metanefrinler ve VMA'nın idrardaki derişimleri feokromasitoma hastalarında artmaktadır (Baynes ve Dominiczak 1999).

4.3.3. Katekolaminlerin etkileri

4.3.3.1. Epinefrinin etkileri

Epinefrin, Alfa(α) ve beta (β) adrenerjik aktivite agonisti olan bir katekolamindir.

β -adrenerjik reseptörler, kalp fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. G proteini ile birleştirilmiş alıcıların familyasına aittir. Üç alt tipi (beta1-, beta2- ve beta3- adrenoseptörleri) vardır. Bununla birlikte, normal kalpteki baskın beta reseptörü beta1 reseptörüdür, beta2 reseptörü vasküler ve vasküler

olmayan düz kastaki baskın düzenleyici reseptördür. Epinefrin hem beta 1 hem de beta2 reseptörlerini aktive eder. Beta1-reseptörü aktivasyonunun kalp üzerindeki etkisi kasılma kuvveti ve kalp atış hızlarında artışlara yol açar. Beta2-reseptörünün aktivasyonu ise vasküler ve vasküler olmayan düz kasların gevşemesine yol açar.

β -adrenerjik reseptör karaciğerin parankim hücreleri ve çizgili kaslarda bulunan reseptörlerdir. β -adrenerjik reseptörün uyarılması, ikincil haberci olarak cAMP artışına sebep olmaktadır. Epinefrin, β -adrenerjik reseptörün uyarılması yoluyla organların bir kısmında birçok etki ortaya çıkarırlar (Bhagavan 2002).

α -adrenerjik reseptörler, düz kaslarda ve arteriyollerde bulunurlar. Düz kaslarda bulunanlar kasılmalara neden olurken, arteriyollerde bulunanlar ise uyarılma sonucu kan basıncının yükselmesine neden olur. α -reseptörlerinin uyarılması cAMP aktivasyonuna neden olur. Epinefrin, pankreasta α - reseptörlere bağlanır ve insülin salınımını inhibe eder. Epinefrin α -adrenerjik etki fentolamin ile birlikte bloke edildiği için insülin salınımını artırır (Bhagavan 2002).

Epinefrin, damarlarda daralmaya, göz bebeklerinde büyümeye, pilomotor kaslarda kasılmaya neden olur. Epinefrin, vücudun kritik durumlarında korku, oksijenin yetersiz olması, aşırı yorgunluk gibi stres durumlarına vücudun uygunluk göstermesi için büyük öneme sahiptir. Kas hareketleri için kullanılacak yakıtı oluşturan yağ asitlerini sağlar, kasların glukozu alıp tutmasını azaltır, karaciğerde glikojenden glukoz ayrılması ve amino asitlerden glukoz oluşmasını uyararak glukozun debisini artırır ve glukozu santral sinir sistemi için saklar ve bu sayede stres ile mücadele etmiş olur (Baynes ve Dominiczak 1999; Bhagavan 2002).

4.3.3.2. Norepinefrinin etkileri

Norepinefrin, adrenerjik reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterir. Norepinefrin kalp hızını ve kan basıncını artırır, enerji depolarından glikoz salınımını tetikler ve iskelet kasına kan akışını artırır (Baynes ve Dominiczak 1999; Bhagavan 2002).

Norepinefrin, çoğunlukla sempatik sinirlerde nörotransmitter olarak görev yapan bir katekolamindir.

Epinefrin ve norepinefrin belirli bir etki farkı göstermektedirler:

1) Glikojenden glikozun ayrılmasında ve metabolizma üzerindeki etkide epinefrin norepinefrine göre daha kuvvetlidir.

2) Her ikisi de kan basıncını artırır; bu durum epinefrinin kan seviyesini artırması, norepinefrinin ise periferik damarlarda daralmayı sağlamasından ileri gelir.

3) Kalbin koroner damarları, epinefrin ve norepinefrinin ikisinin de etkisiyle genişler.

4.4. Genetik Polimorfizm

Toplumda %1'den daha fazla sıklıkta bulunan tek nükleotit değişimleri polimorfizm olarak adlandırılır. Gen polimorfizmleri, genomun herhangi bir bölgesinde oluşabilir. Dünyanın çeşitli yerlerinde bulunan insanların DNA dizileri birbirine çok benzer. Rastgele seçilen 1000 baz çiftlik bir insan DNA parçasında ortalama olarak anne ve babadan gelen her iki homolog kromozom üzerinde sadece tek bir baz çifti farklılık gösterir. Bu protein kodlayan bölgedeki heterozigot nükleotid bulunma oranının 2.5 katı fazladır (2500'de bir farklılık gösterir) (Bhagavan 2002).

Genom dizilimleri için yapılan çalışmalarda her bir insanın genomunda DNA'nın %99.9 benzerlik gösterdiği kanıtlanmış, fakat kalan %0.1'lik fark bireysel değişikliklerin sebebi olarak gösterilmiştir. Polimorfizmler ise popülasyonlar incelendiğinde mutasyonlara oranla daha çok sıklıkta bulunan (>%1) varyant alleller için kullanılan bir terim olup, bir hastalık sebebi olarak değil ancak yatkınlıklara sebep olmaları nedeniyle araştırma konusudurlar (Harrap 2004, Nussaum 2005).

İnsanların genomlarında en fazla rastlanılan polimorfizmler tek nükleotid polimorfizmleridir (TNP). TNP'ler, genomlardaki dizilerde tek nükleotidlerin yani Adenin (A), Timin (T), Guanin (G) ve Sitozin (C)'nin farklılaşmasıdır. Genomlardaki benzerlikler %99,9 , farklılıklar ise %0,1 olduğundan insanları birbirlerinden ayıran farklılığın sebebi dizimdeki %0,1'lik bölümdür. Genomların çok az bir kısmı gen kodlarken büyük bir kısım gen kodlamazlar ve bu yüzden TNP'nin çoğunluğu genin

kodlanmadığı kısımda bulunurlar. Bu bölgedeki polimorfizmlere sessiz TNP denir ve genin işlevini veya ifadesini değiştirmeyizler. Kodlanan bölgedeki polimorfizmlere ise işlevsel TNP denilmektedir. Ortalama 1331 baz çiftlerinde 1 kez görölmektedirler ve araştırılan popölasyonlara göre farklılıklar göstermektedir (Zhang ve ark. 2002).

TNP'ler popölasyon içerisindeki bireylerin hastalıklara yatkınlıkları, verilen ilaç cevabına etki konularında hastalığın seyrini etkilemektedir. TNP'nin ilişkisi olduğu belirlenen hastalıklar hipertansiyon, kanser, şizofreni ve migren gibi hastalıklardır. Çeşitli hastalıklara özgü TNP profilleri çıkarılmıştır. Bu profilleri kullanarak hastalıklara yatkınlık taraması yapılabilmektedir. Bireylerin hastalıklara yatkınlıklarının belirlenmesi için hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında TNP tayini ve karşılaştırılması yapılmaktadır (Zhang ve ark. 2002).

EH'nin kompleks multifaktöriyel bozuklukların bir sonucu olduğu görölmektedir. EH hem çevresel faktörlerin hem de bunlarla etkileşim durumunda bulunan kan basıncına tesir eden birtakım genin mutasyonlarının ve polimorfizmlerinin kombinasyonu sonucu olduğundan özellikle kan basıncı üzerine etkisi olan proteinlerin işlevlerinde genetik polimorfizmlerin etkisinin araştırılması hastalığa yatkınlık, risk faktörlerinin analizi, tedavide izlenecek yaklaşımların doğru seçimi bakımından büyük önem taşımaktadır (Kasko ve ark. 2012).

5. GEREÇ ve YÖNTEMLER

5.1. Çalışma Grupları Araştırma Örneklerinin Temini

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışmalar için gerekli izin alınmıştır (Protokol kodu:09.2017.664). Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAPKO) bu çalışmayı desteklemiştir.

Bu çalışmada kullanılacak numuneler Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye birimine kayıt yaptıran hastalar arasından esansiyel hipertansiyon (EHT) tanısı konulmuş 221 hastanın ve 170 EHT tanısı bulunmamış kişilerden temin edilmiştir. Toplam çalışılacak 391 numunenin 170 tanesi kontrol grubunu oluşturacaktır.

Çalışmamıza destek veren kişilerin tamamına bilgilendirmeler sözlü ve yazılı olarak yapıldı ve gönüllülük esasına göre onay formu imzalatıldı. Bu çalışmaya dahil olup olamama durumu aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil olanların taşınması gereken özellikler; dinlenme tansiyonunun en az iki defa yapılan ölçümünün sonucu 140 mmHg/90 mmHg'nin üzerinde olması, doktor kontrolünden sonra hipertansiyon tanısı konulmuş olması, 18 yaş ve üzeri olmasıdır.

Araştırmaya dahil edilmeyecek olan bireylerin özellikleri ise; tansiyon değerlerini etkileyen başka bir kronik hastalığının olması, kronik bir hastalıktan dolayı tansiyon değerlerinin sürekli değişken olması ve 18 yaşından küçük olmasıdır.

Gönüllülük onayı alınan bireylerden 1 adet EDTA'lı tüp içerisine 200 µl periferik kan numunesi alındı. Bu kan örnekleri hasta ve kontrol olarak hasta bilgileriyle birlikte ayrı ayrı isimlendirildi ve -20 °C'de korundu.

Kan örneklerinin isimlendirilmesi hasta ve kontrol olarak ayrılıp hasta grubu için “H”, kontrol grubu için ise “K” kısaltması numaralandırılmanın başında kullanıldı.

Tablo 5.1. Numunelerin kayıt altına alınması ve numaralandırılması

Numune Kodu	Adı Soyadı	Yaş	Cinsiyet (E/K)	Tansiyon SKP/DKP (mmHg)	Tanı 1
K28	G** A**	26	E	75/120	Kontrol
H35	R** H**	48	K	95/145	EHT

5.2. DNA İzolasyonu

Kan numunelerinden DNA izolasyonu, “PureLink Genomic DNA Kits (INVITROGEN)” kiti kullanılarak yapılmıştır. DNA izolasyonu için kullanılan basamaklar aşağıdaki gibidir.

1. -20 °C’de saklanmakta olan EDTA’lı tüplerdeki kan örnekleri oda sıcaklığı içerisinde tamamı çözülünceye kadar bekletildi. Kan örneklerinin bulunduğu tüpler dairesel çalkalayıcıda hareket ettirilerek kanın akışkanlığı ve homojenlik sağlandı.
2. 55 °C’de ısı bloğu hazırlandı.
3. Mikrosantrifüj tüpüne 200 µl kan eklenildi.
4. Kanın üzerine 20 µl proteinaz A eklenildi daha sonra üzerine 20 µl RNaz A eklenildi ve kısa vorteks ile karıştırılıp 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
5. Mikrosantrifüj tüpüne 200 µl PureLink Genomic Lysis/Binding buffer eklenilerek homojen çözelti oluşana kadar vorteks ile karıştırıldı.

6. Mikrosantrifüj tüpü daha önce hazırlanan 55 °C’de ki ısı bloğunda 10 dakika inkübe edildi.
7. İnkübe edilen karışımın içerisine 200 µl etanol eklendi ve homojen çözelti oluşana kadar vorteks ile karıştırıldı.
8. Oluşan karışım PureLink Spin kolonuna aktarılarak 10 000g’da, 1 dakika santrifüj edildi.
9. Alt tüp içerisinde biriken sıvıyla birlikte alt tüp atılarak yenisiyle değiştirildi. Kolona 500 µl yıkama tamponu 1 eklendi ve hazırlanan bu karışım tekrar 10 000 g’de 1 dakika santrifüj edildi.
10. Alt tüp içinde biriken sıvı ile birlikte atılarak tekrar değiştirildi ve kolona 500 µl yıkama tamponu 2 eklenerek bu sefer 13 000g’de 3 dakika santrifüj edildi.
11. Toplama tüpü yani alt tüp tekrar atıldı. 1,5 mL’lik steril mikrosantrifüj tüpü hazırlandı ve kolonun alt kısmına takıldı. Kolona 150 µl toplama tamponu eklendi ve oda sıcaklığında 1 dk. inkübe ettikten sonra sonra 12 000g’de 1 dakika santrifüj edildi.
12. Son santrifüj işleminden sonra kolon atıldı ve mikrosantrifüj tüpünde ki izole DNA’lar hasta kodları yazılarak -20 °C’deki dolaba kaldırıldı.

5.3. DNA Miktarının Belirlenmesi

“Synergy H1 Take3 Micro-Volume Plate (BioTek)” cihazını kullanarak izole halde bulunan DNA miktarları hesaplandı. DNA miktarının okunması için ilk olarak son yıkama tamponuyla cihaz çalıştırılarak referans alması sağlandı ve daha sonra kuyucuklara DNA örneklerinden en az 2 µl olacak şekilde pipet yardımıyla yükleme yapıldı. Program üzerinden numune koyulan kuyucuklar seçilerek okuma işlemi başlatıldı ve okuma işlemi bittiğinde DNA miktarlarıyla ilgili bilgileri aşağıdaki tablo şeklinde verdi.

Tablo 5.2.Örneklerin DNA miktarlarıyla ilgili bilgilerin örnekleri

	2	3			2	3	
A	0,028	0,001	260	A	0,055	0,053	260
	0,015	0,001	280		0,031	0,03	280
	1,815	1,562	260/280		1,773	1,775	260/280
	27,687	1,277	ng/ μ L		55,431	52,673	ng/ μ L
B	0,002	0,001	260	B	0,01	0,005	260
	0,001	0,001	280		0,006	0,003	280
	1,25	1,056	260/280		1,719	1,556	260/280
	1,78	0,967	ng/ μ L		10,228	5,147	ng/ μ L
C	0,059	0,005	260	C	0,029	0,016	260
	0,032	0,003	280		0,016	0,014	280
	1,844	1,667	260/280		1,808	1,144	260/280
	58,647	4,967	ng/ μ L		29,265	16,345	ng/ μ L
D	0,055	0,051	260	D	0,022	0,022	260
	0,033	0,025	280		0,012	0,012	280
	1,667	2,040	260/280		1,849	1,836	260/280
	56,126	53,219	ng/ μ L		21,761	22,155	ng/ μ L
E	0,005	0,046	260	E	0,012	0,002	260
	0,004	0,024	280		0,007	0,001	280
	1,25	1,917	260/280		1,801	2,742	260/280
	4,402	46,122	ng/ μ L		12,409	2,106	ng/ μ L
F	0,085	0,075	260	F	0,02	0,045	260
	0,049	0,039	280		0,011	0,024	280
	1,735	1,923	260/280		1,839	1,876	260/280
	82,647	57,982	ng/ μ L		20,322	45,134	ng/ μ L
G	0,028	0,095	260	G	0,004	0,085	260
	0,017	0,053	280		0,003	0,046	280
	1,647	1,792	260/280		1,383	1,835	260/280
	32,129	89,361	ng/ μ L		4,394	84,647	ng/ μ L
H	0,038	0,029	260	H	0,034	0,059	260
	0,021	0,017	280		0,018	0,032	280
	1,810	1,706	260/280		1,863	1,862	260/280
	34,269	25,832	ng/ μ L		33,653	59,063	ng/ μ L

5.4. Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR)

Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR) yapabilmek için Roche markasının Light Cycler® 96 model kodlu cihazı kullanıldı. Kullanılacak karışımın parametreleri rs4680 COMT polimorfizmi için özel olarak hazırlandı. Hazırlanan karışım için aşağıdaki adımlar sırası ile izlenildi.

Hazırlanacak karışım her bir plate kuyusu için;

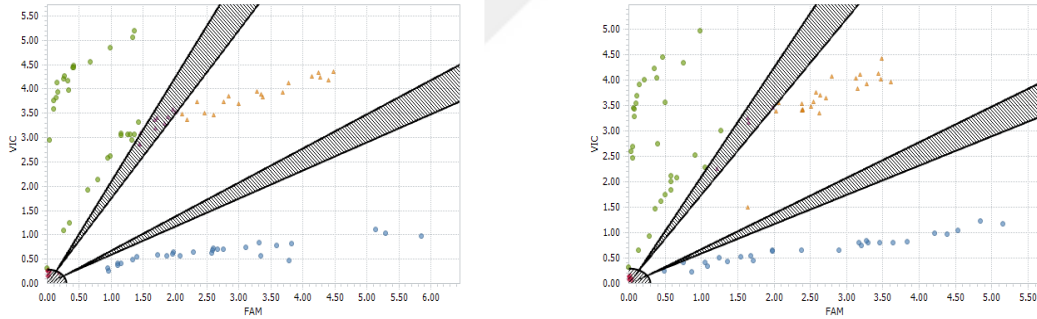
1. İzole edilmiş DNA oda sıcaklığında çözülmesi için çıkarıldı.
2. Otoklavlanmış ependorf tüpü içerisinde 10 μ l Master Mix, 7 μ l distile su ve 0,3 μ l prob karıştırıldı.
3. Karışım plate kuyusuna pipet yardımı ile koyularak üzerine 2 μ l oda sıcaklığında çözülen izole edilmiş DNA eklendi.
4. Bu adım her bir DNA numunesi için tekrarlanıp plate kuyusuna koyulduktan sonra plate'in üzeri yapışkan film ile kapatıldı.

5. Plate PZR cihazına konularak cihaza verilen referanslar doğrultusunda analiz işlemleri yapıldı.

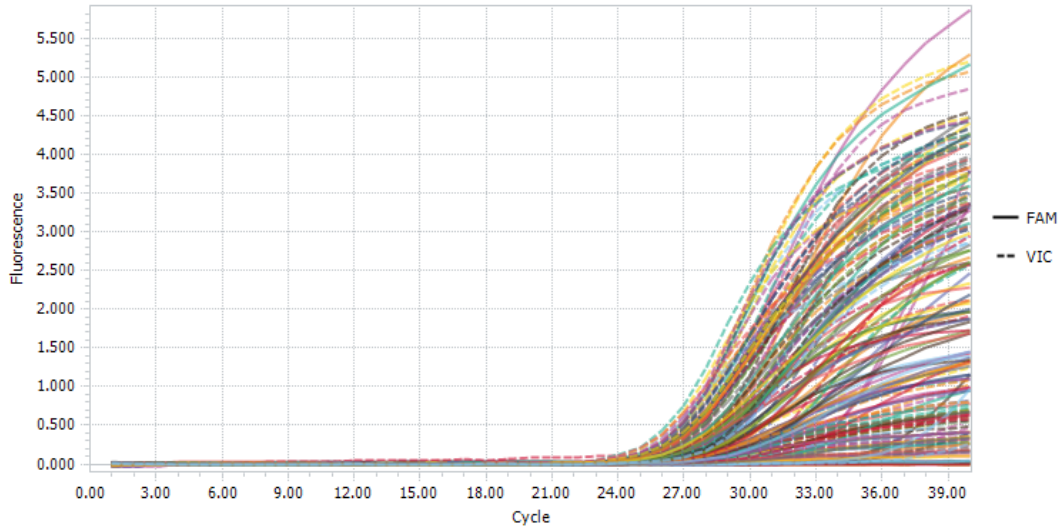
Tablo 5.3. PZR için kullanılacak DNA ve tampon çözelti miktarları

19,3 µl reaksiyon karışımı:	
Master Mix	10 µl
PCR Grade Water	7 µl
Prob	0,3 µl
DNA	2 µl

Analiz işlemleri bittikten sonra rs4680'in referanslarına göre genotipler (AA, GG, GA) belirlendi. Kullanılan kit iki farklı renk verdiği için FAM ve VIC değerlerine bakıldı. Bu referanslara göre FAM G'yi, VIC ise A'yı temsil etmektedir. Elde edilen analiz sonuçlarına göre grafik örnekleri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Sırasıyla kontrol ve hasta gruplarının genotip dağılım grafik örneği



Şekil 5.2. Bir grup numunenin PZR analiz sonuçlarının toplu grafik örneği

Analiz sonuçları referans olarak alınan değerler ile karşılaştırılıp elimizdeki numunelerin tamamı için genotip çeşitleri belirlendi. Esansiyel Hipertansiyon ve Kontrol gruplarının elde edilmiş genotip tipleri aşağıda bulunan tablodaki örnek gibi kayıt altına alındı.

Tablo 5.4. PZR analizleri sonucu hasta ve kontrol gruplarının genotiplerinin listelenmiş örnek gösterimi

HASTA		KONTROL	
Numune Kodu	Genotip	Numune Kodu	Genotip
H41	AA	K21	GG
H42	GG	K22	GG
H43	GG	K23	GA
H44	AA	K24	AA
H45	GG	K25	AA
H46	GG	K26	GG
H47	GA	K27	GG
H48	GA	K28	AA
H49	GG	K29	GA
H50	GA	K30	GG

5.5. Analiz

Graph Pad Prism 7 programı ile değerlendirilen PZR analiz sonuçlarının polimorfizm üzerine dağılımlarının istatiksels değerlendirilmesi yapıldı. Esansiyel hipertansiyon ve kontrol gruplarının istatiksels analizleri yapılarak polimorfizmlerin hepsi için χ^2 testi ile Hardy-Weinberg denkleminin uygunlukları kontrol edildi.



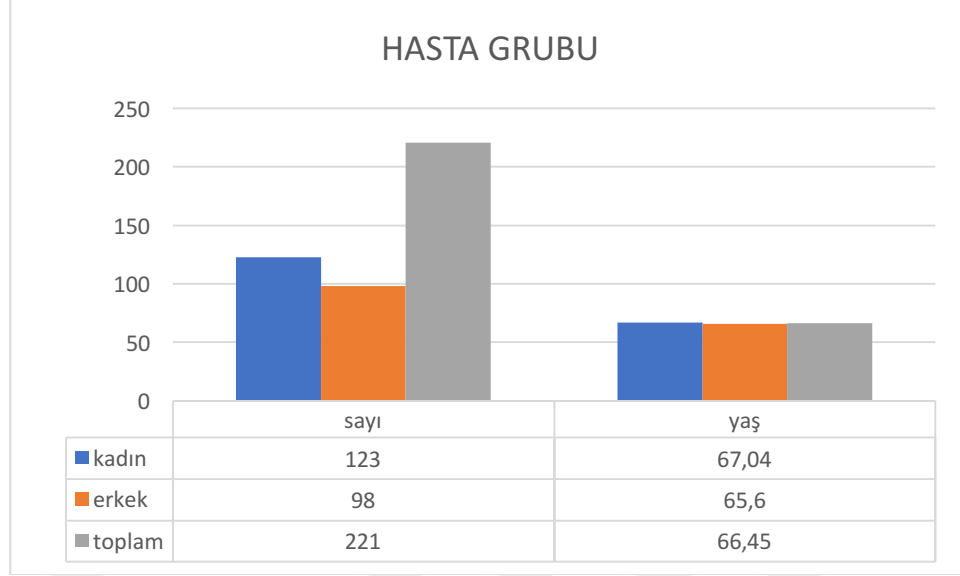
6. BULGULAR

6.1. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Esansiyel Hipertansiyon (EHT) tanılması yapılmış bireyler tansiyon ölçümlerinde sistolik kan basıncı 140 mmHg'dan, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'dan büyük çıkmış olan bireylerdir. Hasta grubu yaş ortalamaları 66,43 olan 204 bireyin 114'ü kadın ve 90'ı erkekten oluşmaktadır.

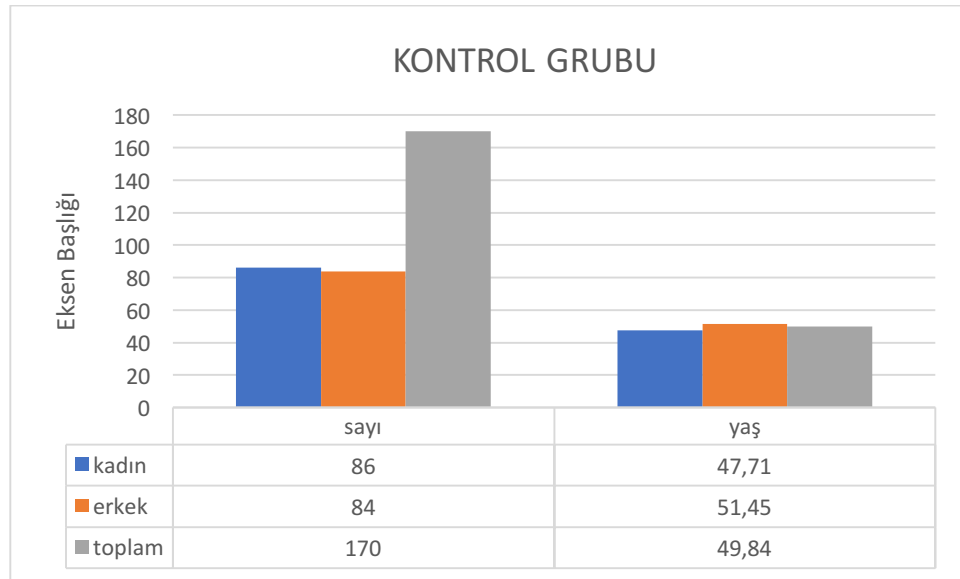
Tablo 6.1. Hasta ve Kontrol gruplarında ki bireylerin bilgileri

Parametreler	EHT Hasta	Kontrol	Toplam
Birey Sayısı	221	170	391
Erkek Sayısı	98	84	182
Kadın Sayısı	123	86	209
Yaş (ort)	66,43	49,83	57,36
Boy (ort)	164,09	166,24	164,93
Kilo (ort)	79,78	72,11	76,80
BMI (ort)	29,64	26,11	28,27



Şekil 6.1. EHT'li hastaların cinsiyetlerine göre sayı ve ortalama yaş dağılım grafiği

EHT teşhisi konulmamış, tansiyon ölçümlerinin sonucunun sistolik kan basıncı 140 mmHg'dan diyastolik kan basıncı ise 90 mmHg' dan düşük olan bireyler kontrol grubuna alındı. Kontrol grubunun yaş ortalamaları 49,84 olup 170 bireyin 86'sı kadın ve 84'ü erkekten oluşmaktadır.



Şekil 6.2. Kontrol grubunun cinsiyetlere göre sayı ve yaş dağılım grafiği

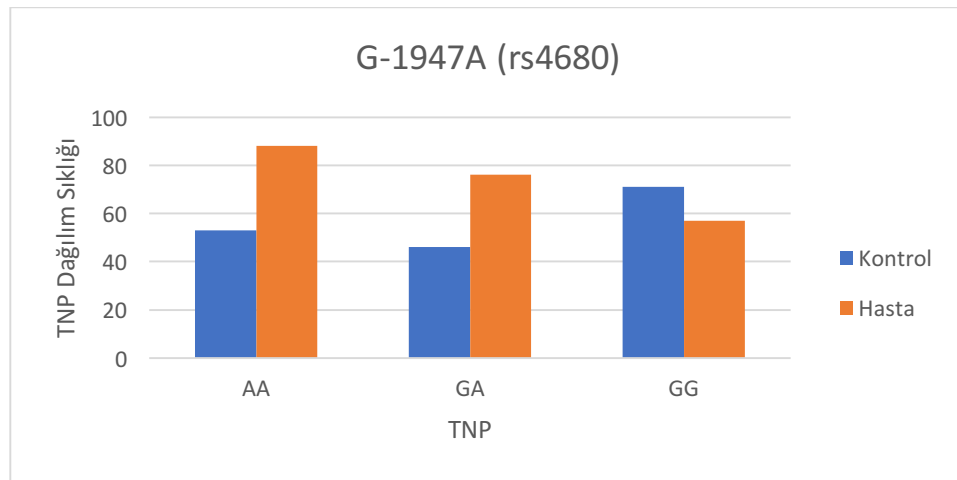
6.2. EHT ve Kontrol Gruplarında Genotip Dağılımı

Toplanılan kan numunelerinin ilk önce DNA izolasyonu yapıp DNA'lar elde edilmiş daha sonra elde edilen DNA'lar yöntemler bölümünde anlatıldığı gibi miktarlarına bakılıp PZR ile analizi yapıp, genotipler belirlenmişti. Bu genotiplerin dağılımı tablo 6.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. EHT hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları

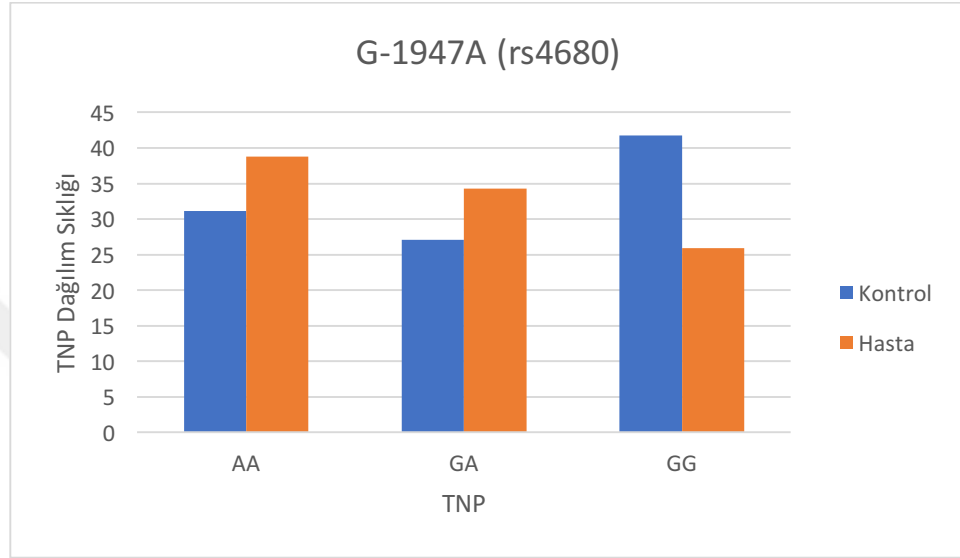
	EHT Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	ADET	%	ADET	%
AA	88	38,8	53	31,1
GA	76	34,3	46	27,1
GG	57	25,9	71	41,8
TOPLAM	221	100	170	100

COMT G-1947A (rs4680) için PZR analizlerinden çıkan sonuçlara göre 221 EHT hastasının; 88'inde AA, 76'sında GA, 57'sinde GG genotipleri tespit edilmiştir. EHT bulgusuna rastlanılmamış 170 bireyin; 53'ünde AA, 46'sında GA, 71'inde GG genotipleri tespit edilmiştir.



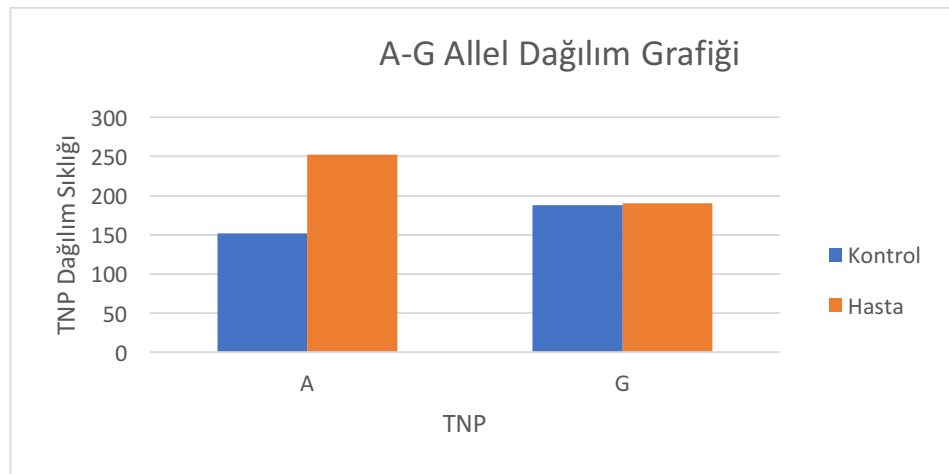
Şekil 6.3. Hasta ve Kontrol gruplarının genotiplerinin kişi sayılı dağılım grafiği

Kişi sayılarına göre genotiplerin yüzdelik dağılımlarına bakarsak; EHT'li hastalar için %38,8 AA, %34,3 GA, %25,9 GG olarak dağılım yaptığı gözlenmiştir. Sağlıklı bireylerin dağılımı ise %31,1 AA, %27,1 GA, %41,8 GG olarak dağılım yaptığı gözlenmiştir.

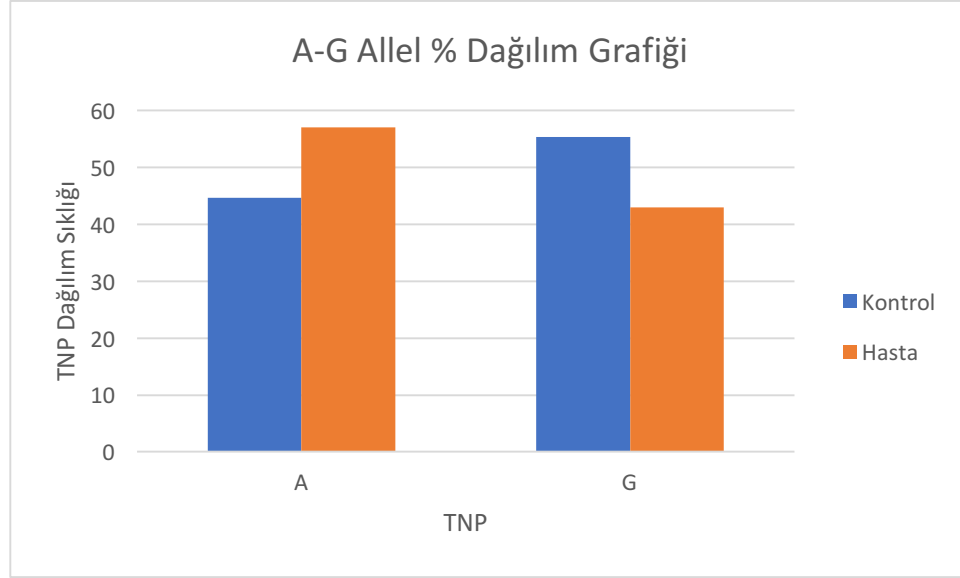


Şekil 6.4. Hasta ve Kontrol gruplarının genotiplerinin % dağılım grafiği

Esansiyel hipertansiyonlu hasta ile kontrol gruplarının genotiplerinin allel dağılımı; EHT'li hasta için 252 A, 190 G allele, kontrol grubu bireyler için 152 A, 188 G alleleline sahip olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 6.5. Hasta ve Kontrol gruplarının allellerinin kişi sayılı dağılım grafiği



Şekil 6.6. Hasta ve Kontrol gruplarının allellerinin % dağılım grafiği

Tablo 6.3. A-G allellerinin Kontrol ve Hasta gruplarına dağılım sıklığı

Allel	Kontrol (%)	Hasta (%)
A	152 (%44,7)	252 (%57,02)
G	188 (%55,3)	190 (%42,98)
Toplam	340 (%100)	442 (%100)

Yapılan deneyler ve analizler sonucunda iki grup arasındaki ilgili frekanslar χ^2 analizi kullanılarak karşılaştırıldı ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,0038$).

Tek allel dağılımlarındaki (A/G) farklılık da, EHT ile güçlü korelasyon göstermiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım ortaya çıkarmıştır ($p=0,0006$).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Katekol-O-Metiltransferaz (COMT), katekolaminleri (dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi), katekolestrojenleri ve katekol yapısına sahip çeşitli ilaç ve maddeleri parçalayan bir enzimdir (Mayo 2016). İnsanlarda, katekol-O-metiltransferaz proteini, COMT geni tarafından kodlanır (Grossman MH 1992). İki izoformu kısa form (S-COMT) ve uzun form (MB-COMT) olarak üretilir. Katekolaminlerin düzenlenmesi bir dizi tıbbi durumda bozulmuşsa, bazı farmasötik ilaçlar COMT'un aktivitesini ve dolayısıyla katekolaminlerin mevcudiyetini değiştirmeyi hedefler (Tai CH 2002). İnsanda COMT geni 22. kromozomun 22q11.21 bandında yer almaktadır. COMT ilk olarak 1957 yılında biyokimyacı Julius Axelrod tarafından keşfedildi (Axelrod J 1957)

COMT, katekolamin nörotransmitterlerinin etkisizleştirilmesinde rol oynar. Enzim S-adenosil metiyonin (SAM) tarafından verilen bir metil grubunu katekolaminlere aktarır. Katekolestrojenler ve katekol içeren flavonoidler gibi katekol yapısına sahip herhangi bir bileşik, COMT'un substratlarıdır.

COMT proteini COMT geni tarafından kodlanır. Gen, allel varyantları ile ilişkilidir. En iyi çalışılmış olanı ise Val158Met (rs4680)'tir (Schacht JP 2016). Diğer çalışmalarda kişilik özelliklerinin ilişkisi, antidepresan ilaçlara verilen yanıt ve Alzheimer hastalığına bağlı psikoz riskini araştırmak için COMT geninin rs737865 ve rs165599 polimorfizleri araştırılmıştır (Gold MS 2014). Şizofreni patogenezinde COMT potansiyel bir gen olarak çalışılmış fakat meta-analizler şizofreni riski ile Val158Met de dahil olmak üzere bir dizi polimorfizm arasında bir ilişki bulamamıştır (Okochi T 2009, Glatt SJ 2003, Munafö MR 2005).

COMT polimorfizmlerinin EHT ile olan ilişkisi daha önceden araştırma konusu olmuştur. Yapılan araştırma sonuçlarında bazıları EHT ile ilişkili bulmuş fakat bir kısmı ise ilişki bulamamıştır. Bu çalışmalar aşağıda kısaca özetlenmiştir. Bizim yapmış olduğumuz araştırmanın hedefi ise Türk popülasyonu için böyle bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

COMT polimorfizminin EHT ile ilişkisini inceleyen çalışmalardan biri Nord-Trøndelag Sağlık Araştırması'dır. Bu çalışmada 2591 yetişkin birey incelenmiş olup SKP ≥ 140 mmHg olanlarda AA genotipinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,02$). Çok değişkenli analizde, AA genotipine sahip olma prevalansı göreceli olasılık oranının (odds ratio), SKP ≥ 160 mmHg olan bireylerde SKP < 140 mmHg olanlara kıyasla 1,63 kez fazla olduğu görülmüştür. Hipertansiyonlu bireylerde AA genotipi kontrol bireyelerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma bulgularına göre AA genotipi COMT geninde GG veya GA genotipleri ile karşılaştırıldığında esansiyel hipertansiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (Hagen K. 2007).

2007 yılında yapılan başka bir çalışmada ise Japon toplumu üzerinde COMT geninin hipertansiyon ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 771 kişi hipertansif, 1047 kişi kontrol olmak üzere toplamda 1818 kişi üzerinden Japon popülasyonunu genotiplemişlerdir. Bu çalışma üzerinde erkek bireylerde COMT geninin hipertansiyon ile bir ilişkisi olduğu görülmüştür (Kamide K. 2007)

2001 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise COMT geninin günlük tuz ve enerji alımının dikkate alınarak çevresel faktörler ile beraber etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada yaş ortalamaları 47 olan 735 Japon erkek birey incelenmiştir. AA genotipi taşıyıcılarının GA veya AA genotip taşıyıcılarına göre daha yüksek SKP ve DKP'na sahip olduğu görülmüştür. AA genotipi taşıyıcısı olma ve yüksek hipertansiyon prevalansına sahip olma arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. (odds oranı=2.448) Tuz ve enerji alımları ayrı ayrı incelendiğinde COMT geninin hipertansiyon üzerinde sadece yüksek enerji alımında ilişkili olduğu görülmüş fakat yüksek tuz alımı ile ilişkisi saptanamamıştır (Htun NC. 2001)

2014 yılından yapılan başka bir çalışmada Çin popülasyonunda COMT polimorfizminin EHT ile ilişkisine bakılmıştır. Bu çalışmada 215 hipertansif hasta ve 227 kontrol bireyi olmak üzere toplam 443 kişi üzerinden incelenmiştir. Genotopik sıklık dağılımında ve COMT gen polimorfizminin allelleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Cinsiyetlere göre ayrı gruplarda incelendiğinde yine iki grup içinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Artan vücut kütle indeksi, kan şekeri ve düşük

yoğunluklu lipoprotein ve hipertansiyon aile öyküsü hipertansiyon için risk faktörleriyken genotipin hipertansiyon oluşumunu etkilemediği görülmüştür. Kısaca COMT polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Zhou H. 2014).

Yukarıda söz edilen araştırmalardan yola çıkarak biz de bu çalışmamızda Türk popülasyonu üzerinde COMT polimorfizminin esansiyel hipertansiyon üzerinde bir etkisinin olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda 221 hipertansif, 170 sağlıklı yetişkin birey üzerinden inceleme yaptık. İki grup arasında ilgili frekansları χ^2 analizi kullanarak karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki bulduk ($p=0,0038$). Tek allel dağılımındaki (A/G) farklılık da, EHT ile güçlü korelasyon gösteren ve istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım ortaya koymaktadır ($p=0,0006$). Bu sonuçlara göre Türk popülasyonunda COMT polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon arasında güçlü bir pozitif ilişki vardır ve Türk nüfusu için önemli bir risk işareti olabilir.

8. KAYNAKLAR

2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–62.48

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

Axelrod J (August 1957). "O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols in vitro and in vivo". *Science*. 126 (3270): 400–1. doi:10.1126/science.126.3270.400. PMID 13467217

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

Bora Başara B, Güler C, Soyutun Çağlar İ, Özdemir T, Köse M, Aygün A, Uzun S, Yentür G, Pekerçli A, Birge Kayış B, Aydoğan Kılıç D, Sağlık Araştırmaları genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2017, 1083 SB-SAGEM-2017/4, 978-975-590-661-4

Carretero OA, Oparil S (January 2000). "Essential hypertension. Part I: Definition and etiology". *Circulation*. 101 (3), s. 329–35. doi:10.1161/01.CIR.101.3.329. PMID 10645931.

Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103–109

Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT (March 2003). "Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies". *The American Journal of Psychiatry*. 160 (3): 469–76. doi:10.1176/appi.ajp.160.3.469. PMID 12611827.

Gold MS, Blum K, Oscar-Berman M, Braverman ER (January 2014). "Low dopamine function in attention deficit /hyperactivity disorder: should genotyping signify early diagnosis in children?". *Postgraduate Medicine*. 126 (1): 153–77. doi:10.3810/pgm.2014.01.2735. PMC 4074363. PMID 24393762

Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML (April 1992). "Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1---q11.2". *Genomics*. 12 (4): 822–5. doi:10.1016/0888-7543(92)90316-K. PMID 1572656

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.

Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, Skorpen F, Holmen J, Zwart JA. *Am J Hypertens* 2007; 20: 21-26 © 2007 American Journal of Hypertension, Ltd. PMID: 17198907 DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.05.023

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

Htun NC, Miyaki K, Song Y, Ikeda S, Shimbo T, Muramatsu M. Am J Hypertens. 2011 Sep;24(9):1022-6. doi: 10.1038/ajh.2011.93. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21776034

Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T. J Hypertens. 2007 Jan;25(1):103-10. PMID: 17143180 DOI: 10.1097/HJH.0b013e3280103a40

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

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

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

Levy D, DeStefano AL, Larson MG, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. Hypertension 2000; 36: 477-83

Lifton RP, Jeunemaitre X. Finding genes that cause human hypertension. J Hypertens 1993; 11: 231-6

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

Mayo Clinic: Mayo Medical Laboratories. Archived from the original on September 18, 2008. Retrieved November 16,2016.

Mondorf UF, Russ A, Wieseemann 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, çevirisi editör. *Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım* 6. baskıdan çeviri. Ankara: Palme yayıncılık; 2000. pp 574-577.

Munafö MR, Bowes L, Clark TG, Flint J (August 2005). "Lack of association of the COMT (Val158/108Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies". *Molecular Psychiatry*. 10 (8): 765–70. doi:10.1038/sj.mp.4001664. PMID 15824744.

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

Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N (May 2009). "Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update". *Schizophrenia Research*. 110 (1–3): 140–8. doi:10.1016/j.schres.2009.02.019. PMID 19329282.

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

Pakize D, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(3):88-92

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

Schacht, Joseph P. (October 2016). "COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: A critical review". Pharmacogenomics Journal. 16 (5): 430–438. doi:10.1038/tpj.2016.43. PMC 5028240. PMID 27241058

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.

Tai CH, Wu RM (February 2002). "Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's disease". Acta Medica Okayama. 56 (1): 1–6. PMID 11873938

The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. U.S. Department of Health and Human Services: NIH publication, august 2004.

Vasan, RS (2002 Feb 27). "Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study". JAMA: the journal of the American Medical Association. 287 (8), s. 1003-10. PMID 11866648

Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press; 1990. p. 81-100.

World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) Statement on Management Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.

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.

Zhou H1, Yang X, Liu Z, Yang T. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Aug;39(8):790-6. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2014.08.006. PMID: 25202947

9. EKLER

9.1. Ek 1: Klinik Araştırma Etik Kurulu Onayı



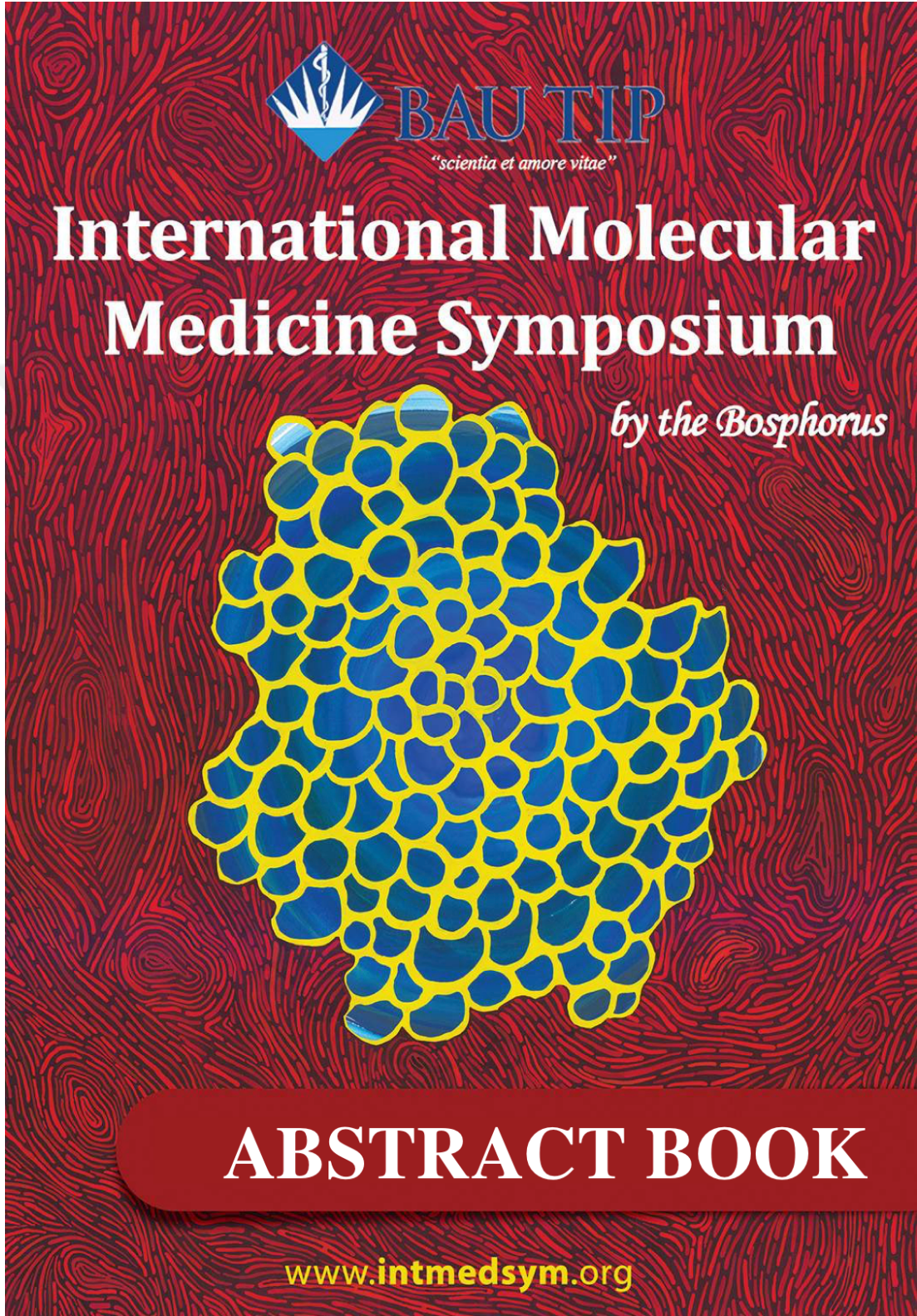
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2017.664
	PROJE ADI	Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Katekol-O-Metil- Transferaz Polimorfizmlerinin Belirlenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Oya ORUN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 03.11.2017 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımlar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	--

ÜYELER					
Unvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyelığı	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİREKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	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. Atıla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAS	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	Araştırmacı
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	

9.2. Ek 2: Kongre Bildirisi





POSTER PRESENTATION / Other – 039

Determination of catechol O-methyltransferase polymorphisms on patients with essential hypertension

Albar Mustafa Gökhan, Orun Oya

School of Medicine Biophysics, Marmara University, Istanbul Türkiye

Objective: Catechol O-methyltransferase (COMT) is a ubiquitous enzyme that catalyses the transfer of a methyl group to catechol-containing neurotransmitters such as dopamine, epinephrine and norepinephrine. The association of genetic variants of COMT with essential hypertension (EHT) has been previously shown in some populations. 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 in Turkish population and to reveal its correlation with EHT.

Materials-Methods: DNA was isolated from peripheral blood samples (5 ml) of 221 patients diagnosed with essential hypertension (EHT) and 170 healthy persons without EHT, referred to the Department of Internal Medicine, Pendik Education and Research Hospital of Marmara University Medical Faculty. Real-time PCR analyzes were performed using LightCycler 96 (Roche) for detection of COMT G- 1947A (rs4680) genotypes. Distribution of genotypes and their relation with EHT was evaluated statistically using GraphPad Prism software (v.7.0).

Results: The genotype distribution for COMT G-1947A (rs4680) variance were found as 88 (39.8%) AA, 76 (34.3%) GA, and 57 (25.9%) GG in 221 EHT patients. Corresponding values for healthy individuals were 53 (31.1%) AA, 46 (27.1%) GA and 71 (41.8%) GG.

Conclusion: According to our results, G-1947A variance have a strong positive association with hypertension. Therefore G-1947A polymorphism could be an important risk marker for Turkish population.

Keywords: Catecholamine, COMT, Hypertension, Polymorphism, SNP

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	MUSTAFA GÖKHAN	Soyadı	ALBAR
Doğum Yeri	TİREBOLU/GİRESUN	Doğum Tarihi	08.05.1993
Uyruğu	TÜRKİYE CUMHURİYETİ	Tel	0533 046 34 28
E-mail	gokhanalbar@yandex.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	-	-
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi, Biyofizik	Devam Ediyor
Lisans	Marmara Üniversitesi, Fizik Öğretmenliği	2016
Lise	Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1	Web Master	Bilisimist Web Tasarım	2011-2013
2	Satış D.	Kilpa Marketler Zinciri	2013-2013
3	Web Master	Bilisimist Web Tasarım	2014-2015
4	Satış D.	OXXO	2015-2016
5	Satış D.	Yargıcı Konfeksiyon	2016-2016
6	Fizik Öğretmeni	Milli Eğitim Bakanlığı	2017-Devam ediyor

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Zayıf	Zayıf	Zayıf

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	Çok iyi
Adobe Photoshop	İyi
Adobe Dreamweaver	Orta
Adobe Flash Player	Orta

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.