

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Yrd.Doç.Dr.Tammam SİPAHİ

**HİPERTANSİYONLU HASTALARDA  
ANJİYOTENSİNOJEN M235T/T174M GEN  
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Arzu AY**

**EDİRNE-2007**

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
BİYOFİZİK YÜKSEK LİSANSI**

Tez Yöneticisi  
Yrd.Doç.Dr.Tammam SİPAHİ

**HİPERTANSİYONLU HASTALARDA  
ANJİYOTENSİNOJEN M235T/T174M GEN  
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Arzu AY**

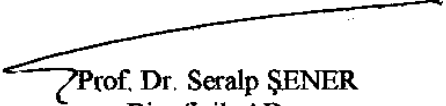
Tez No :

**EDİRNE-2007**

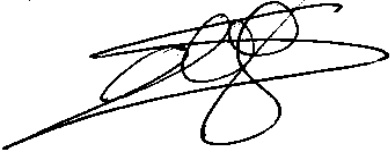
T.C.  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü**

**ONAY**

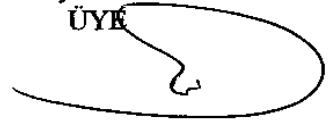
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Yrd. Doç. Dr. Tamam SİPAHİ danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Arzu AY tarafından tez başlığı "**Hipertansiyonlu Hastalarda Anjiyotensinojen M235T/T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması**" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 20/06/2007 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "**Yüksek Lisans Tezi**" olarak kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Seralp ŞENER  
Biyofizik AD.  
JÜRİ BAŞKANI

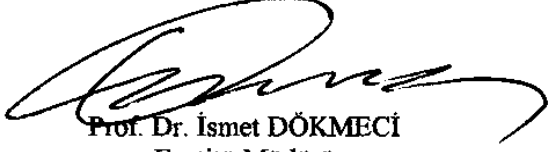
Prof. Dr. Saniye ŞEN  
İç Hastalıkları Nefroloji B.D.  
ÜYE



Yrd. Doç. Dr. Tamam SİPAHİ  
Biyofizik A.D.  
ÜYE



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

  
Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ  
Enstitü Müdürü

## **TEŐEKKÜR**

Tez konumun belirlenmesinde, yetiŐmemde büyük emeği geçen, bilgi, deneyim ve katkılarını benden esirgemeyen, akademik yönüyle ufkumu genişleten, tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tammam Sipahi'ye, Biyofizik A.D.'da çalıŐmalarımnda her türlü desteği esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Seralp Şener'e, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Tefvik GülyaŐar'a, hasta materyalini sağlamada yardımcı olan Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saniye Şen ve Yrd. Doç. Dr. Sedat Üstündağ'a, Yüksek Lisans eğitimim boyunca ders aldığım hocalarım Prof. Dr. Kadir Kaymak, Yrd. Doç. Dr. Arzu Vardar ve Yrd. Doç. Dr. Mevlüt Türe'ye, her zaman yardımcı olan Araş. Gör. Metin Budak'a ayrı ayrı teŐekkürü bir borç bilirim.

## SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AGT	Anjiyotensinojen
bç	Baz çifti
cmHg	Santimetreciva
DKB	Diastolik Kan Basıncı
dNTP	Deoksinükleotidtrifosfat
DNA	Deoksiribonükleikasit
EDTA	EtanolDiamninTetraAsetikAsit
HT	Hipertansiyon
kb	Kilobaz
ml	mililitre
mmHg	milimetreciva
mM	miliMolar
mmol	milimol
OD	Optik Yoğunluk
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizmi
SKB	Sistolik Kan Basıncı
UV	Ultraviyole
vki	Vücut Kitle İndeksi

# İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KAN AKIŞI ve KALP DEBİSİ	3
KAN DOLAŞIMI	4
SİSTOLİK VE DİYASTOLİK KAN BASINCI	5
NORMAL KAN BASINCI VE GÜNLÜK AKTİVİTEDEN ETKİLENMESİ	5
SAĞLIKLI BİR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ YAPILABİLMESİ İÇİN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR	7
HİPERTANSİYON OLUŞMASI	8
HİPERTANSİYONU ETKİLEYEN FAKTÖRLER	10
HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI	11
HİPERTANSİYONUN BAŞLICA BELİRTİLERİ	13
RİSK FAKTÖRLERİ	13
HİPERTANSİYONLA İLGİLİ ORGAN HASARI	18
HİPERTANSİYON GENETİĞİ	19
MONOGENETİK HİPERTANSİYON SENDROMLARI	21
ESANSİYEL HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ	22
PATOGENEZ	22
HİPERTANSİYONDAN KORUNMANIN EKONOMİK YÖNTEMLERİ	25
ÜLKEMİZDEKİ HİPERTANSİYONLU HASTALARIN DURUMU	25
GEREÇ VE YÖNTEM	27
GEREÇLER	27
KİMYASAL MALZEMELER	28
KULLANILAN CİHAZLAR	28
ÇÖZELTİLER	29
YÖNTEMLER	29
DNA İZOLASYONU	29
BULGULAR	34
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	42
ÖZET	43
SUMMARY	44

KAYNAKLAR	45
RESİMLEMELER LİSTESİ	51
ÖZGEÇMİŞ	53
EK	

## GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek tansiyon (hipertansiyon), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli mortalite ve morbidite nedeni olan çok yaygın bir hastalık olup kalıcı sakatlık veya ölümlerle sonuçlanabilen toplumun önemli bir sorunudur (1). Arteriyel kan basıncının (KB) normal kabul edilebilecek sınırlar üzerinde olmasına hipertansiyon denir (2). Hipertansiyon (HT); kalp damar (kardiyovasküler) ve böbrek ile ilgili (renal) hastalıklar için çok önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (3, 4).

İnsanlar arasındaki ölümlerin yaklaşık %12'sinin nedeninin HT olduğu düşünülmektedir. Hayatın devamlılığı için arter KB'nın normal değerler arasında olması gerekir. Arter KB'nda meydana gelen orta dereceli artışlar yaşam süresinin kısalmasına neden olabilmektedir. Hastaların azımsanmayacak bir kısmının KB yüksekliğinin farkında olmaması, HT'un önemini artırmaktadır. HT'dan en çok etkilenen organlar; kalp, beyin, böbrekler, büyük atardamarlar ve gözlerdir (5, 6). HT bu organları etkileyerek kanama, dolaşım bozuklukları, fonksiyon bozuklukları, kalıcı sakatlıklar ve ölümlere yol açabilir (7).

HT'un nedeni çok büyük oranda (%90-95'in üzerinde) genetik faktörlerin de içinde olduğu insan yapısına ve yaşadığı çevre koşullarına ait birden fazla faktörün bir arada bulunmasıyla oluşur. Hastalığın oluşumunda kalıtım, sigara içilmesi, aşırı alkol tüketimi, şişmanlık ve tuz tüketiminin fazla olması gibi bazı etkenlerin rolü olduğu saptanmıştır. %5-10 hastada ise HT başka bir hastalığa bağlıdır (2).

HT primer (esansiyel) ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Sekonder HT çeşitli hastalık veya bozuklukların bir uzantısı olarak oluşurken, esansiyel HT'un belirgin bir nedeni yoktur. Bununla beraber esansiyel HT zamanla sekonder HT'un oluşumuna öncülük etmektedir. HT'lu populasyonun büyük bir kısmını esansiyel HT'lu hastalar oluşturmaktadır. Esansiyel HT gen-gen ve gen-çevre etkileşimli poligenik bir hastalıktır (1).



Arteryel KB'nın düzenlenmesinde etkili olan değişik mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalardan en önemlisi renin anjiyotensin sistemidir (RAS). KB üzerinde etkisi olan ve plazma anjiyotensinojen (AGT) düzeyini etkileyen AGT gen bölgesi bu sistemin en önemli üyelerindendir. AGT geni, 13 kilobaz (kb) uzunluğunda 5 ekson ve 4 introndan oluşan ve 1q42-43 arasında yerleşen gendir (8, 9).

HT ile ilişkisi olası genler üzerinde yapılan çalışmalarda AGT geninin 2. eksonunda metioninin treoninle yer değiştirmesini sağlayan 235. kodonda (M235T) ve treoninin metioninle yer değiştirmesini sağlayan 174. kodonda (T174M) tek nükleotid polimorfizmleri saptanmış ve bu iki bölgeye büyük ilgi duyulmuştur (9).

Bu çalışmanın amacı; Trakya bölgesinde yaşayan ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalına başvuran HT'lu hastalarda AGT gen bölgesinin M235T ve T174M tek nükleotid gen polimorfizmlerini araştırmak ve bu polimorfizmlerin HT gelişmesindeki olası rolünü açıklığa kavuşturmaktır.

M235T ve T174M polimorfizmlerinin HT gelişmesindeki olası rolüne açıklık kazandırmak için kontrol ve hasta gruplarından 2'şer mililitre (ml) kan örneği tüplere alındı, M235T ve T174M polimorfizmlerini incelemek için kan örneklerinden tuz çöktürme yöntemi kullanılarak DNA'lar izole edildi. Kanlardan izole edilen DNA'ların 235. kodon ve 174. kodon bölgelerini içerecek şekilde özgü primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle çoğaltıldı. PZR ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütüldü. Etidyum bromid (EtBr) ile boyanan örnekler ultraviyole (UV) ışık altında görüntüledi. Daha sonra M235T için Tth111I restriksiyon enzimi, T174M için NcoI restriksiyon enzimi kullanılarak restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP) yöntemiyle enzim kesimi yapıldı. Her iki bölge kesimi için 37°C'de 16 saat inkübe edildi. Kesim sonucu ürünler %2,5'luk agaroz jelde yürütölüp, EtBr ile boyanarak UV ışık altında polimorfizmler saptandı.

Çalışmanın, HT'a genetik yatkınlığı olan kişilerin damar sistemlerinde oluşacak sorunlar ilerlemeden sıkça kontrole çağırılarak gereken tedavinin daha dikkatli yapılmasına faydası olması, erken teşhis ve tanısının konmasında yardımcı bilgiler vermesi beklenmektedir.

## GENEL BİLGİLER

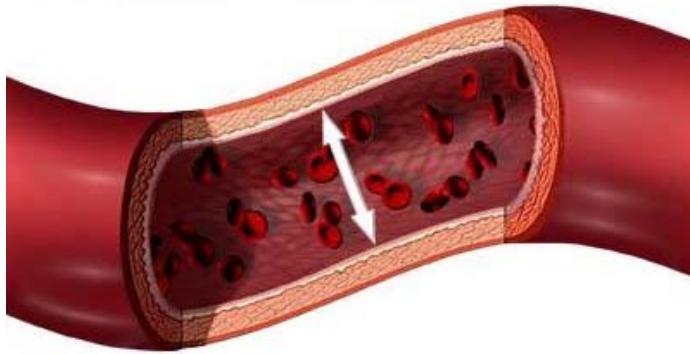
### KAN AKIŞI VE KALP DEBİSİ

#### Kan Akışı

Dolaşım sistemi içinde dolaşan kanın, sistemin belirli bir noktasından belirli bir zaman içinde geçen kan hacmine kan akışı denir. Genellikle kan akışı mililitre/dakika (ml/dk) şeklinde ifade edilir (10). Bir kan damarındaki akış iki faktör tarafından belirlenir:

1- Damarın iki ucu arasındaki basınç farkı  $\Delta P$ 'dir.  $\Delta P$ ; kanı damarda iten kuvvet olarak tanımlanırken, kan basıncı (KB); kanın, damar çeperinin herhangi bir birim alanına uyguladığı kuvvet veya kanın arter duvarlarına (Şekil 1) uyguladığı gücün ölçülmesidir ve milimetre civa (mmHg) birimiyle ifade edilir (7). Normal KB'na normal tansiyon, normalden fazla olan KB'na yüksek tansiyon denir (1, 2). Yüksek tansiyonun diğer adı ise hipertansiyondur (HT) (11).

2- Damar boyunca kan akışına karşı oluşan dirençtir (R) (10).



Şekil 1. Kanın Arter Duvarlarına Uyguladığı Güç (12).

Kanın damar içindeki akışı; damarın iki ucu arasındaki basınç farkı ile doğru, direnç ile ters orantılıdır. Buna göre:

Kan Akışı =  $\Delta P/R$  olarak gösterilebilir.

$\Delta P$ : Kan damarları sisteminde ortalama aort basıncı - vena cava son uç basıncıdır.

R: Tüm kan damarları sistemindeki total periferik dirençtir (10).

Vena cava'nın son ucundaki basıncı sıfır kabul edersek, bu durumda:

Kan Akışı = ortalama aort basıncı / total periferik direnç olarak ya da:

Arteriyel Kan Basıncı = kan akışı x total periferik direnç şeklinde belirtilir (10).

### **Kalp Debisi**

Kan dolaşımının herhangi bir kesitinden birim zamanda geçen akışkan miktarına debi adı verilir. Artmış debi değeri bazı genç, sınırda HT'lu hastalarda görülmektedir. Bu durum bir hiperkinetik dolaşımı göstermektedir. Kalp debisinin artması ya preload (sıvı hacminin) artışından ya da kalbin nöral uyarılması sonucu kontraktilite ve kalp hızının artışından olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar artmış kalp hızının HT gelişiminin bağımsız bir işareti olduğunu ve kardiyovasküler risk taşıdığını göstermiştir. HT'lu kişilerde yapılan çalışmaların çoğunda dolaşımdaki sıvı hacminin ve total değişebilen sodyumun artmadığı saptanmıştır. HT'un başlangıç döneminde kalp debisinde artış olsa bile yerleşmiş HT'lu hastaların tipik hemodinamik bulgusu normal kalp debisidir (13, 14).

### **KAN DOLAŞIMI**

Kalbimiz atardamarlarımıza düzenli ve sürekli olarak kan pompalar. Kan önce büyük atardamarlara (arterler), daha sonra küçük atardamarlara (arterioller) ve oradan da kılcal damarlara (kapillerler) geçer. Kapillerler aracılığıyla kan tüm dokulara dağılır ve böylece dokuların oksijen ve gıda gereksinimleri karşılanır. Dokularda oluşan atık maddeler ve karbondioksit yine kapillerler aracılığıyla kana geçer ve toplardamarlar (venler) aracılığı ile kalbe döner. Bu sırada kalp, geri dönen kanı toplamak için gevşemiştir. Daha sonra kalp kasılır ve kirli kanı temizlenmek üzere akciğerlere gönderir. Akciğerlerde temizlenen kan yeniden kalbe döner ve ardından arterlere pompalanır. Bu süreç dakikada ortalama 80 kez tekrarlanır. Kan her defasında kalbin kasılmasından doğan bir basınç ile arterlere gönderilir. Bu basınç, damarlarımızın duvarında da devam eder ve kan akışının sürdürülmesini sağlar.

## SİSTOLİK VE DİYASTOLİK KAN BASINCI

Kan akışına yataklık eden damarlar seri ve paralel bağlı karmaşık bir ağ oluştururlar (15). Damarlar içindeki KB ise kalbimizin kasılması sırasında artar ve gevşemesi sırasında azalır. Kalbin sol karıncığı kasılma sırasında, kan aorta yolu ile sistemik dolaşıma pompalanarak arteriyel basınç en yüksek değerine ulaşır. Artmış olan bu KB'na sistolik kan basıncı (SKB) ya da büyük tansiyon, sağ kulakçığına sistemik dolaşımdan, sol kulakçığına da akciğer dolaşımından kan girerken var olan yani kalbin gevşemesi sırasında azalmış olan KB'na ise diyastolik kan basıncı (DKB) ya da küçük tansiyon adı verilir.

HT'lu hastalarda SKB, DKB veya her ikisi birden yüksek olabilir. Sık görülen durum SKB ve DKB'nın beraber yükselmesidir. Heyecanlanma, korku ya da egzersizin neden olduğu arteriyel KB'ndaki geçici yükselmeler hipertansif hastalık olarak nitelendirilmez (16).

## NORMAL KAN BASINCI VE GÜNLÜK AKTİVİTEDEN ETKİLENMESİ

Kanı kalpten dokulara taşıyan damarların KB, hastaya ait özellikler (yaş, cinsiyet ve ırk gibi) ve fiziksel durumdan (istirahat ve efor gibi) etkilenen bir parametredir. Bu nedenle normal KB değerlerini belirlemek oldukça güçtür. Bugün kabul edilen istirahat halindeki normal bir yetişkinde SKB değeri 120 mmHg, DKB değeri ise 80 mmHg olarak kabul edilmektedir. Bu değerler halk arasında 12/8 diye ifade edilir (şekil 2).



Şekil 2. İdeal Tansiyon Değeri (15)

KB normal olarak beyin tarafından kontrol edilir. Uykudayken, dokuların oksijen ve besin ihtiyacı çok azalır. Beyin emir göndererek KB'ını düşürür. Egzersiz yaparken dokuların oksijen ve besin ihtiyacı çok artar, beyin yine emir göndererek KB'ını yükseltir. Bunlar normal tepkilerdir yani günlük aktivitelerle tansiyon değerleri değişir (Tablo 1).

**Tablo 1. Günlük Aktivitelerin Tansiyon Değerleri Üzerindeki Etkileri (15).**

	<b>Sistolik (büyük) tansiyon (mmHg)</b>	<b>Diastolik (küçük) tansiyon (mmHg)</b>
Toplantı	+20	+15
Çalışma	+16	+13
Seyahat	+14	+9
Yürüyüş	+12	+6
Giyinme	+11	+10
Ev işleri	+11	+10
Telefon konuşması	+10	+7
Yemek	+9	+10
Konuşma	+7	+7
Masa işi	+6	+5
Okuma	+2	+2
Televizyon izleme	0	+1
Uyku	-10	-8

Erişkenler için kabul edilen HT tanımı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği tarafından tablo 2'de, Amerika Birleşik Ulusal Hipertansiyon Komitesi (JNC) tarafından tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre damar KB devamlı olarak 140/90 mmHg üzerinde seyrediyorsa HT'dan bahsedilir tanımı her iki kuruluştan da desteklenmiştir (1, 8).

HT KB'ının 140/90 mmHg üzeri olarak belirtilse de bazı hasta gruplarında ideal KB daha düşük düzeyde tutulması gerekmektedir. Örneğin kronik böbrek hastalığı bulunan hastalar veya diyabetik böbrek hastalığı olan olgularda KB 130/80 mmHg düzeyinin altında olmalıdır (17, 18).

**Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü/Uluslar arası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 Yaş Üzerindeki Erişkinlerde Kan Basıncı Yüksekliğine Göre HT Tanımı (16).**

SINIFLAMA	SİSTOLİK	DİYASTOLİK
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	120-129	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	85-89
EVRE 1 HT (HAFİF)	140-159	90-99
EVRE 2 HT (ORTA)	160-179	100-109
EVRE 3 HT (ŞİDDETLİ)	≥180	≥110
İZOLE SİSTOLİK HT	≥140	<90

**Tablo 3. 1997 Yılında ABD Birleşik Ulusal Komitenin (JNC) 6. Raporunda, erişkinler için kabul edilen HT tanımı ve sınıflandırılması (19).**

	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	<130	<85
YÜKSEK-NORMAL	130-139	85-89
EVRE 1 (HAFİF HT)	140-159	90-99
EVRE 2 (ORTA HT)	160-169	100-109
EVRE 3 (AĞIR HT)	180-209	110-119
EVRE 4 (ÇOK AĞIR HT)	≥210	≥120

### **SAĞLIKLI BİR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ YAPILABİLMESİ İÇİN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR**

Tablo 2 ve tablo 3'te gösterildiği gibi KB değerleri değerlendirilirken küçük değişimler çok önemli olabilir. Onun için ölçümden önceki 30 dk içinde sigara, kahve içilmemesi gerekir. Hasta KB ölçümünden önce en az 5 dakika dinlenmeli, oturur durumda, kolu kalp seviyesinde ve alttan desteklenmiş durumda olmalıdır. Kol sarkıtılarak yapılan ölçümlerde hem sistolik hem de diyastolik KB'nın yükseldiği görülmüştür. KB 2 dakika ara ile 2 kez ölçülmelidir. İki ölçüm arasında 5 mmHg'dan daha fazla fark varsa ölçüm tekrarlanmalıdır. İlk değerlendirme sırasında her iki koldan da ölçüm yapılmalı, KB hangi tarafta daha yüksekse daha sonraki ölçümler o koldan yapılmalıdır. KB ölçme aletin

kalibrasyonu yapılmış olmalı, manşon hastanın kol çevresinin en az % 80'ini ve uzunluğunun 2/3'ünü sarmalıdır (1, 20, 21, 22, 23).

Brakiyel arter (kol ön yüzünde ve dirseğin 2-3 cm yukarısındaki atardamar) elle hissedilmeli ve manşon süratle nabzın kaybolma noktasının 30 mmHg üzerine kadar şişirilmeli ve daha sonra yavaşça boşaltılmalıdır. Steteskop, brakiyel arterin üzerine yerleştirilmelidir. Steteskop, sıkıca ve dengeli bir biçimde tutulmalı fakat aşırı basınç uygulanmamalıdır (1).

İlk ölçümde HT tanısı koymaktan kaçınılmalıdır. SKB, gün boyunca 100 mmHg'ya kadar değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle HT tanısı koymadan veya tedaviye başlamadan önce, değişik zamanlarda en az 3 kez daha ölçülmelidir (1). Ancak ilk ölçülen KB değeri, 210/120 mmHg'dan fazla ise HT kabul edilmelidir.

Bazı insanlarda ev ortamında ölçülen tansiyonlar normal olmasına rağmen, sağlık kuruluşu, sağlık personeli veya doktor ölçümlerinde yüksek çıkabilir. Bu tansiyon "beyaz gömlek hipertansiyonu" olarak kabul edilir (24, 25). Beyaz gömlek HT'u da kalıcı tansiyon yüksekliği kadar olmamakla birlikte problemlere neden olabilir. Bu tür tansiyonu olanların kendi gündelik hayatlarında KB'nın normal olup olmadığını anlamak, böylece kalıcı HT'dan ayırmak için "sürekli kan basıncı ölçüm sistemi (ABPM)" kullanılabilir.

KB'nı ölçmek için farklı tipte aletler kullanılabilir. Manometreli tansiyon aletleri gibi daha pratik olan bilekten ya da koldan ölçüm yapan elektronik aletler de bulunmaktadır.

## **HİPERTANSİYON OLUŞMASI**

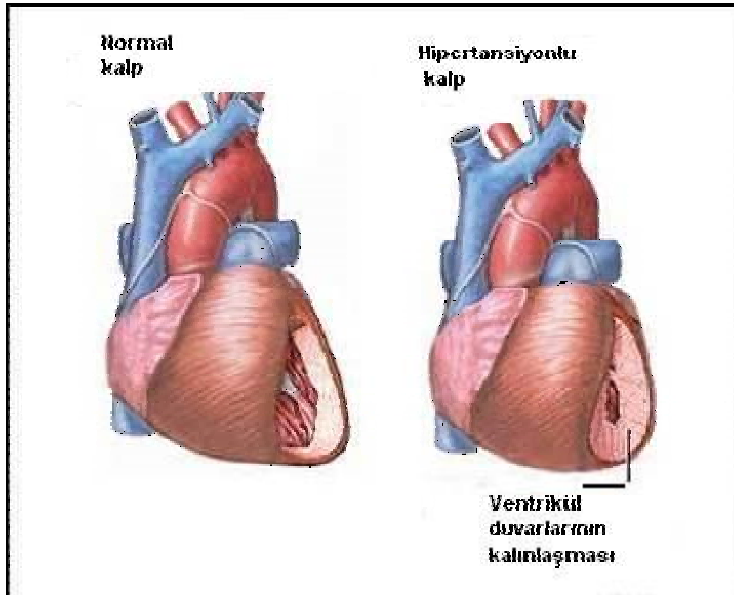
Kan arter sistemine sol ventrikülden girer ve giren kan miktarı, kalbin pompaladığı kan miktarına bağlıdır. Küçük atardamarlar (arterioller) bazı sinirsel ve kimyasal uyanlarla daralıp genişleyebilme özelliğine sahiptir. Genişlediklerinde kan rahatça ilerler, kalp kanı rahatça pompalar, daraldıklarında ise, kanın ilerlemesi güçleşir ve kalbin kanı çok daha güçlü ve yüksek basınçla pompalaması gerekir. Çıkan miktar ise arteriollerin oluşturduğu dirence dayanır. Eğer arter sistemine çok kan girer, az kan terk ederse yani kalp çok miktarda kan pompalar ve arteriol direnci artarsa KB yükselir. Yükselen KB kalbin iş yükünü artırır ve atardamarlarda zarara yol açar.

KB'nın damar sistemiyle yakından ilişkisi vardır. Kan damarları kalpten çıkıp, tüm organlara ve hücrelere yayılırlar. Elastik bir tüpe benzeyen kan damarları bir ağacın dalları gibi incelerek, tüm vücuda dağılırlar. En küçük damarlar ancak mikroskop altında görülebilirler. Bu damarlar organlara vücut için gerekli oksijen ve besin maddeleri ile kan

hücrelerini taşırlar. İşte bu damarların büzülmesi veya genişlemesi ile KB yükselir veya düşer. KB düzeyini oluşturan mekanizmalar dört değişkene bağlanabilir. Bunlar:

- 1- Kan damarlarına giren kanın hızı,
- 2- Damarın çapı,
- 3- Damar duvarının kayganlığı, sertliği ve elastikiyeti,
- 4- Kanın yoğunluğu ve miktarı.

Bu değişmelerin birinde oluşabilecek değişiklik, KB'nı etkiler. Kolesterol ve sigara alışkanlığının yanı sıra miyokard enfarktüsünün de KB'nı etkileyen başlıca nedenleri arasında yer alır; kalp ve dolaşım yetmezliği olan kişilerin %75'inde bu nedenlerin görevi bildirilmiştir. Ayrıca KB'nın yükselmesi damar duvarında kalınlaşma (şekil 3) gibi belirgin değişikliklere yol açarak tıkaçıcı damar hastalıkları, anevrizmalar ve böbrek yetmezliği gibi bir dizi doku bozukluklarına neden olduğu kanıtlanmıştır. Zaman içerisinde özellikle kalp, böbrek, göz ve beyine kan götüren atardamarlarda bozukluklar oluşur. Kalp, böbrek, göz ve beyin damarları bu HT'a uzun yıllar boyunca sessizce direnebilir. Bu nedenle tansiyondaki yükselme yıllarca, belirti vermeden, tamamen sessiz ve sinsi ilerleyebilir. Ancak bu hastalara zarar vermediği anlamına gelmez (2, 3, 26).



**Şekil 3. Tansiyon yükselmesinde ventrikül duvarlarının kalınlaşması (12).**

HT'un nedeni ne olursa olsun, ısrarlı ve uzun süre devam etmesi kalp ve damar sisteminde bozukluklara neden olur. Kalbin sürekli olarak yüksek basınca karşı çalışması bir süre sonra onu yetmezliğe götürür, kalbin yetmezliğe düşmesi akciğerlere yansır ve solunum yollarında bozukluklar başlar. KB'nın sürekli yüksek olması, damarların kolayca yırtılması



sonucu beyin, kalp, akciğerler ve böbrek gibi organlarda ciddi kanamalara yol açar. Damar içi yüzeyi bozukluğu HT'un erken evrelerinden itibaren ortaya çıkıyor. Damar içi yüzeyindeki genişlemeyi azaltan HT, hücrelerde yağ birikimini kolaylaştırıyor, akışkanlığı bozuyor, kireçlenmeyi artırıyor, istenmeyen hücre ve pıhtı birikimine neden oluyor. KB ile kardiyovasküler ve renal risk arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Şişmanlık ve fiziksel aktivite azlığı gibi diğer risk faktörlerinin de bu risk artışına katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (2, 3, 4).

## **HİPERTANSİYONU ETKİLEYEN OLASI FAKTÖRLER**

HT'un sıklığı yaş, cins, kalıtım, ırk, sosyoekonomik durum, şişmanlık, şeker hastalığı, fiziksel aktivitenin azlığı, bazı ilaçların kullanılması, yüksek alkol tüketimi ve sigara alışkanlığı gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişmektedir.

Prospektif gözlemsel kohort çalışmaları ve kesitsel taramalar; farklı coğrafik, kültürel ve sosyoekonomik özellikleri olan birçok toplumda, yaş ile KB arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (27, 28). 20 yaşından önce seyrek görülür ve sıklıkla sekonder nedene bağlı iken, yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Yaşın artmasıyla beraber HT'a bağlı komplikasyonlar ile ölüm oranı da artacaktır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde HT'un tanımlanması, teşhisi ve tedavisi amacıyla kurulmuş olan JNC'nin VI. raporuna göre yaşın %60 oranında felçten, %53 oranında koroner kalp hastalığından ölümler üzerine etkisi vardır (17). İleri yaşlarda tuz alımının artması, potasyumdan fakir diyet, kilo artışı, kalıtım, kişilik, içinde bulunulan sosyoekonomik ortam, emosyonel faktörler, plazma norepinefrin düzeyinde ve sistemik damar direncinde artış gibi nedenlerin HT sıklığının artışında rolü olduğu gösterilmiştir.

Yaşamın erken dönemlerinde KB açısından, cinsler arasında fark olduğu konusunda yeterli bulgu yoktur. Adolesan dönemin başlamasıyla birlikte, erkeklerin KB ortalaması kadınlardan daha yüksek olma eğilimindedir. Bu farklılık genç ve orta yaş yetişkinlerde daha belirgindir. Yaşamın ileri dönemlerinde bu farklılıklar azalır ve hatta tersine dönebilir (27, 28). HT genç erişkinlerde ve orta yaş grubunun erken yıllarında (35-50 yaşlarında) erkeklerde daha sık iken, 50-55 yaş grubunda görülme sıklığı kadınlarinki ile eşitlenir. 55 yaşından sonra ise kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır (28, 29).

Anne, baba veya yakın kan bağı olan akrabalarda HT varsa, diğer aile üyelerinde de oluşma ihtimali fazladır (7, 20, 30). Aile fertleri arasında erken yaşta kalp krizi veya felç geçirenler bulunuyorsa, diğer aile üyelerinin belirli aralıklarla tansiyonlarını ölçtürmeleri erken tanı için önemlidir. Bu tip kalıtsal (genetik) özelliklerin HT'a katkısı %30-60 gibi

önemli bir orandır. Örneğin siyah ırkta HT'un sıklığı daha fazladır. Siyah ırkta HT prevalansının ergenlik dönemi sonrası her yaşta beyaz ırka kıyasla daha yüksek olduğu ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28). Bu olgularda daha şiddetli seyretmekte ve komplikasyonları da daha fazladır. Bunda; siyah ırkta genetik olarak plazmada AGT'i anjiyotensin I'e dönüştüren renin düzeyinin yüksekliği ve sodyum atılım yeteneğinin daha düşük bulunması yanında çevresel faktörlerin de etkisi olduğu bilinmektedir. Bu çevresel faktörlerden bazıları siyahların azınlık olarak yaşamaları (batı ülkelerinde), sosyoekonomik durumlarının daha kötü oluşu, beslenme alışkanlıkları, eğitim, tedavi olanakları gibi nedenlerdir (28).

Vücut kitle indeksi (vki)>25kg/m<sup>2</sup> olan şişmanların yaklaşık %55'inde HT görüldüğü, şeker hastalarında HT'a sık rastladığı ve fiziksel aktivitenin azlığı; HT görülme olasılığını arttıran faktörlerden bazılarıdır. Şişmanlık HT için önemli bir risk faktörü olduğu için HT'dan korunmak için öncelikle ideal ağırlığın korunması gerekir (31).

HT ciddi bir durumdur ancak kendi başına öldürücü değildir. Tedavi edilmediği durumlarda sonuçları öldürücü olabilir. HT kalbi zorlayarak kalp yetmezliğine neden olabilir. Üstelik ateroskleroz ve bunun yol açabileceği iskemik kalp hastalığı (belli bir bölgede kan akımının kesilmesi nedeniyle oluşan geçici kansızlık; bölgesel anemi) riskini önemli ölçüde artırır. Buna ilaveten, HT'lu hastalar kanama ve beyindeki kan damarlarının trombozuna (pıhtılaşma, inme) diğerlerinden daha kolay yakalanırlar. Ayrıca koroner arter hastalığına da büyük etkisi vardır ki, bu hastalık sanayileşmiş toplumlarda ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Bahsedilenlerin hepsi tedavi edilmeyen HT'un sonuçları olup HT'a bağlı morbidite ve mortalite büyük bir bölümünü oluşturur (1, 12).

## HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

HT, sıklıkla, nedenine göre sınıflandırılır. Buna göre iki tipi vardır (1):

**a- Birincil (Esansiyel) Hipertansiyon:** Esansiyel HT genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkileştikleri çok genli ve çok faktörlü bir hastalıktır. HT başlangıçta uzun bir dönem asemptomatik olması ve kalp damar sistemi üzerine ilerleyici biçimde hasar yapması açısından önemlidir. Bu genetik etkiler basit Mendel kurallarının işlediği bir kalıttan ziyade birçok genin rol oynadığı karmaşık mekanizmaları içerir (32). İkizler ve aile bireyleri arasında yapılan bir çalışmada genetik paylaşımın yakınlığı ile KB düzeyleri karşılaştırılmış, genetiğin KB'na katkısı %30-60 oranında bulunmuştur (33). Çevresel faktörler popülasyonun ortalama KB düzeylerini belirlerken kişinin bu dağılım içindeki KB seviyesine genetik

faktörler karar verir. HT'a yatkınlık yaratan bir genetik belirteç tespit edilebilirse spesifik çevresel düzenlemeler bu belirteci taşıyan kişilere yönlendirilebilir. Ama şu ana kadar HT gelişimine yatkınlık sağlayan kesin bir genetik belirteç bulunamamıştır (34).

HT başlangıçta uzun bir dönem (ilk 15-20 yıl) asemptomatik olması ve kalp damar sistemi üzerine ilerleyici biçimde hasar yapması açısından önemlidir (35). Hastalığın ortaya çıkış mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da; patogenezi, kalp damar sistemi üzerine etkileri ve hedef organ hasarı (HOH) hakkında detaylı bilgilere ulaşılmıştır. HT'un seyri ve hedef organlarda yaptığı hasarlar her hastada aynı olmayıp hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Hastalar arası bu farklılığın olası sebepleri arasında HT'un süresi, ciddiyeti, gün içindeki değişimi ve genetik çeşitlilik yer almaktadır. Gelecekte uygulanması olası gözükse de, şu an için genetik yapının değiştirilmesi veya gen tedavisi yapılması yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bunun için genetik yatkınlığı olan kişilerin belirlenip tedavilerinin daha dikkatli yapılmasında fayda vardır (36). Hangi hastalarda HT'un seyrinin daha ciddi olacağı, hangi hastalarda HOH'nin daha fazla ve ileri evrelerde olacağını önceden bilinebilmesi, o hastaların tedavi ve takipleri açısından çok önemlidir. HT'un sebep olduğu HOH'ları da HT'un kendisi gibi çok çeşitli faktörlerden ve genetik değişikliklerden etkilenmektedir. Bu yüzden hepsine sebep olan tek bir genetik belirteç tespit etmek zor olabilir. Bu HOH'lara sebep olan genetik belirteçler yerine HT'un seyrini etkileyen ve HOH sayısını ve bu tutulumların şiddetini artıran bir belirtecin tespiti daha olası görünmektedir (36, 37, 38).

**b- İkincil (Sekonder) Hipertansiyon:** Esansiyel HT'dan farklı olarak bu olgularda KB'nı yükselten, saptanabilen bir patoloji vardır. Bazı olgularda sekonder neden özellikle aranmalıdır. Bu tipte HT, bilinen bir nedenden kaynaklanmaktadır (28, 29). Neden olan hastalık tedavi edildiğinde HT düzelebilir. Bu sekonder nedenlerin bazıları:

**Böbrek hastalığı:** Renal HT olarak adlandırılır. Böbrek kökenli olan (renal) HT bunların en yaygın olanıdır (39).

**Endokrin hastalıkları:** Endokrin sistemi etkileyen hastalıklar KB'nı da etkiler, çünkü adrenal bezler çeşitli KB'nı kontrol eden mekanizmaları düzenler.

**Bazı hastalıklarda kullanılan ilaçlar:** Bazı ilaçlar, örneğin kortikosteroidler, oral kontraseptifler (aldosteron sekresyonu ve plazma reninini arttırarak), nazal dekonjestanlar, amfetamin, tiroid hormonları, NSAID, soğuk algınlığı ilaçları, siklosporin, eritropoetin, iştah kesiciler, trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörleri gibi ilaçlar da KB'nın yükselmesine neden olur. Bu ilaçların bırakılması ile KB normale döner.

### **Diğer Sebepler**

**a-** Aort koarktasyonu: Aortun doğuştan dar olması

**b-** Gebelik toksemisi: HT, albuminüri, ödem ile karakterize, gebeliğin ikinci yarısında oluşan bir hastalık.

**c-** Beyin tümörü ya da lezyonu: İntrakraniyel basınca yol açarak KB'nın hızla yükselmesine neden olur.

### **HİPERTANSİYONUN BAŞLICA BELİRTİLERİ**

HT'un başlıca belirtileri; zaman zaman ense kökünde baş ağrısı, yüzde kızarma, derin nefes alma ihtiyacı, konsantrasyon bozukluğu, kafada sıcaklık hissi, çarpıntı, nefes darlığı, yorgunluk, burun kanaması, gözde kararma veya bulanık görme, yol yürümede ve merdiven çıkmada zorlanma, bazen çok sık idrara çıkma ve bulantı, kulak çınlaması, kafa içi dolgunluk hissi ve bacaklardaki şişliktir. Ancak hastaların önemli bir kısmında hiçbir belirti yoktur (20). Bu hastalarda HT tanısı, sadece tansiyon ölçümü ile mümkündür. Bu nedenler, özellikler ailesinde HT'lu yakınları olanlar, 40 yaşından yaşlılar, şişman kişiler, şeker hastaları ve gebelerin daha sık aralıklarla ölçüm yaptırmaları gerekir (20). HT kendisi de damarların bir hastalığı olmakla birlikte oluşturduğu birçok komplikasyon arterlerde ortaya çıkardığı bozukluklar vasıtasıyla olmaktadır. HT için en büyük hedef organ arterlerdir. Burada oluşan bozukluklar ile çeşitli organ hasarları ortaya çıkar. HT'da büyük arterler kıvrımlı ve elonge bir hal alırlar, küçük arter ve arteriollerde ise duvar/lümen oranı artar (40).

### **RİSK FAKTÖRLERİ**

Son günlerde artan HT hastalığına dikkat edilmesi gerekir. Hastaların yarısından çoğu HT hastası olduğunun farkında değiller ve HT; sinsi seyreden ve uzun süre belirti vermeyen bir hastalıktır. HT, kendisini ilk defa beyin kanaması, inme, kalp yetmezliği gibi ölümcül hastalıklarla belli edebilir. Bu nedenle, henüz tanısı dahi konmadan ani ölümlere neden olabilen bu hastalığa "sessiz katil" diyebiliriz (28, 41).

Esansiyel HT'u bazı faktörler etkileriyle daha yaygın ya da daha şiddetli yapmaktadır.

## **Beslenme Faktörleri**

### **Sodyum Klorür**

Tuz ve sodyum kavramları karıştırılmamalıdır. Klorür sodyumun etkisini arttırmaktadır. Sodyum, çoğunlukla sofraya tuzu/NaCl şeklinde gıdayla alınmaktadır. Sodyum diğer şekillerde alındığında (sodyum bikarbonat gibi) KB artırıcı etkisi fazla değildir. Klinik, randomize çalışmalarda HT'lu hastalarda sodyum alımı günde 80-100 mmol (4.7-5.8 g) ile kısıtlandığında SKB'da  $4.8 \pm 1$  mmHg, DKB'da  $2.5 \pm 0.7$  mmHg düşme görülmüştür (42). Deneysel ve gözlemsel çalışmalar fizyolojik gereksinimlerden daha fazla tuz alınımının HT'la ilişkili olduğunu göstermiştir (43). Üriner sodyum atımıyla KB arasındaki ilişkinin gücü yaşla birlikte artmaktadır. Toplumaya dayalı 14 çalışmanın birlikte değerlendirilmesiyle; günlük 100 mmol üriner sodyum atımı başına, SKB için 3.7 mmHg, DKB için 2.0 mmHg olacak şekilde bir regresyon eğimi elde edilmiştir (44). 24 gözlemsel çalışmayı kapsayan diğer bir analizde hesaplanan SKB ve DKB'nın regresyon eğimleri, günlük 100 mmol sodyum alımı için sırasıyla 20-29 yaş arasında 4.9 mmHg ve 1.8 mmHg, 60-69 yaş için 10.3 mmHg ve 2.9 mmHg olarak bulunmuştur. 32 ülkeden 52 merkezden 10079 erkek ve kadının dahil edildiği uluslararası bir çalışma olan INTERSALT araştırmasının sonuçlarına göre; yaşam boyu 100 mmol/gün daha az tuz alımı, 25 yaşından 55 yaşına kadar, sistolik basınçtaki yükselmenin 9 mmHg daha az olmasını sağlayacaktır (44). Bu durum 55 yaşına kadar, koroner kalp hastalığı mortalitesini %16, inme mortalitesini %23 ve tüm nedenlere bağlı ölümleri %13 oranında azaltabilir (43).

### **Potasyum**

Diyetle, taze meyve ve sebzelerden sağlanan yaklaşık günde 90 mmol potasyum hipertansiflerde KB'nı düşürür. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda bu düşme SKB'da 4.4 mmHg, DKB'da 2.4 mmHg'dır. Potasyum sitrat veya potasyum bikarbonat kullanılması potasyum klorür'e göre daha fazla KB azalmasını sağlar. Sodyumdan kısıtlı diyet kullanıldığında potasyumun KB düşürücü etkisi azalabilir. Böbrek yetersizliği olanlarda ACE inhibitörü veya Anjiyotensin II reseptör antagonisti alanlarda potasyum kullanımı için dikkatli olunmalıdır. Potasyum; vasküler  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase aktivitesinde artış ve buna bağlı vasküler gevşeme yapmakta, renal vasküler dirençte azalma ve glomerüler filtrasyon hızında artış oluşturmada ve bu mekanizmalarla KB düşürücü etkisini göstermektedir. Intersalt, Cardiac ve diğer araştırmalar, KB ile günlük diyetel potasyum alınımı arasında negatif bir

ilişki göstermişlerdir (44, 45). Intersalt Çalışması'nda, üriner potasyum atımının 60 mmol/gün artmasının, SKB'da 2.7 mmHg azalma sağladığı belirlenmiştir. KB ile üriner sodyum/potasyum oranı arasındaki ilişki KB ile bu elektrolitlerin her biri arasındaki ilişkilerden daha güçlüdür. Intersalt Çalışması'nın analizi, 24 saatlik üriner sodyum-potasyum oranının 3:1'den (170 mmol sodyum/55 mmol potasyum) 1:1'e (70 mmol sodyum/70 mmol potasyum) düşmesinin SKB'nda 3.4 mmHg azalmaya yol açtığını göstermiştir.

### **Diğer Mikrobeseinler**

Birçok müdahale araştırmalarında ve toplum taramalarında, kalsiyum, magnezyum ve çinko gibi mikrobeseinlerin KB düzeyi üzerindeki rolü araştırılmıştır. Düşük magnezyumlu diyet alanlarda HT prevalansının fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu ilişki, KB düşürülmesi için magnezyum alımını gerektirecek düzeyde değildir.

### **Makrobeseinler**

**Vejeteryan diyet:** Vejeteryenlerde daha düşük KB eğilimi vardır. Vejeteryan diyeti uygulayan hipertansif hastalarda, 6 hafta içinde SKB'nda ortalama 5 mmHg'lık bir düşme saptanmıştır (46).

**Lifli gıda alımı:** 4 yıllık izlemi olan bir çalışmada günde 12 g dan daha az lifle beslenenlerde, HT gelişmesinde relatif risk, günde 24 g lifle beslenenlere göre 1.6 defa daha fazla bulunmuştur. Randomize, kontrollü 12 çalışmanın meta-analizi ortalama günde 14 g lif alanlarda KB'da 1.2/1.8 mmHg düşme olduğunu göstermiştir. Lifli gıdalar daha fazla potasyum ve daha az sodyum içermektedirler (46).

**Diyetteki yağ:** Klinik, kontrollü çalışmalar diyetteki çoklu ve tekli doymamış, ya da doymuş yağ asitlerinin KB üzerinde anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir (46).

**Balık yağı:** Omega-3 çoklu doymamış yağ asidi günde 3-6 gr alınırsa hipertansiflerde SKB'da 4 mmHg, DKB'da 3 mmHg düşme sağlanmaktadır (46).

**Protein:** Diyetle alınan protein miktarı normalden %30 daha fazla olan kişilerdeki KB'nın, diyetlerindeki protein miktarı normalden %30 daha az olanlara göre 3/1.5 mmHg daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (46).

**Karbonhidrat:** Rafine edilmiş şekerlerin KB'nı artırma, kompleks şekerlerin KB'nı düşürme eğiliminde olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Ama bu konudaki bulgular kesin değildir (46).

**Kafein:** Kafein SKB'nı ve DKB'nı, bir kaç saat süreyle 5-15 mmHg yükseltir. Ancak ardından alınan kafein ile bu akut KB yükseltici etkiye karşı hemen tolerans gelişir. 12 saatlik bir sürede tolerans büyük ölçüde kaybolur. Kafeinin KB yükseltici etkisi büyük olasılıkla endojen adenosinin antagonize edilmesiyle oluşmaktadır. Günde 3-4 fincan kahve içerek alınan kafeinin KB'nı yükseltici etkisi hipertansif hastalarda farklılık gösterir. Bu nedenle kafein'in KB'nı yükseltici etkisi her hastada KB ölçülerek kontrol edilmelidir (46).

**Diğer faktörler:** C vitaminin KB'nı düşürebileceğini ileri süren çalışmalar olmakla birlikte kesin kanıtlar yoktur. Kontrollü klinik çalışmalarda akupunkturun KB'nı düşürücü etkisi gösterilememiştir. Yine kontrollü çalışmalarda sarımsak ve soğanın KB'nı sürekli düşürücü etkisi saptanamamıştır (33). Gözlemsel çalışmalar, KB'yla bazı makrobeseinler (yağ, yağ asitleri, karbonhidrat, lif ve protein) arasında ilişki olduğunu göstermesine rağmen, henüz HT ile aralarında bir sebep-sonuç ilişkisi olduğuna dair bir kanıt yoktur. Normotansif ve hafif hipertansif bireylerde, makrobeseinlerin alımında nispeten kısa süreli değişimlerin KB'nı etkilediği yolundaki kanıtlar da yeterli değildir (46).

### **Alkol**

Etil alkol miktarı günlük 28-55 gr'ı geçenlerde HT prevalansı fazladır. Bunlarda akut KB yükselmesi görülür. Çeşitli toplumlarda gerçekleştirilen prospektif ve kesitsel çalışmalarda, alkol tüketimi ile KB arasında sürekli bir ilişki görülmektedir. aşırı alkol alımı, HT'un dolayısı ile felç oluşumunun başlıca nedenidir. Alkolün hem akut ve hem de kronik etkileri görülmektedir ve bu etkiler, obezite, sigara, fiziksel aktivite, cins ve yaştan bağımsızdır (45). Bir eşik değeri olup olmadığı belli olmamakla beraber, günde iki veya üç içki tüketildiğinde, içki başına SKB 1.0 mmHg, DKB ise yaklaşık 0.5 mmHg artmaktadır. Her gün içenlerin, haftada bir içenlere göre, haftalık toplam miktardan bağımsız olarak, SKB ve DKB'larında sırasıyla 6.6 mmHg ve 4.7 mmHg yükseklik gözlenmiştir (46).

### **Sigara**

Her sigara içiminden sonra 15-30 dk süren akut KB yükselmesi olur. HT, damarlar üzerindeki etkilerini hızlandırır. Tek başına sigarayı bırakmanın KB'nı düşürdüğünü gösteren çalışma yoktur. Ancak, sigarayı bırakmak HT'da ilaç tedavisine karşı direncin önlenmesi ve

kardiovasküler riskin azaltılması için gereklidir. Diğer tehlikelerinin yanısıra, tütün kullanımının toplumsal boyutta en önemli kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, sigara ve diğer tütün mamullerinin tam olarak bırakılması gereklidir. Bu programın içine imkan ölçüsünde ailenin ve işyerinin de katılması büyük önem taşır. Gerekirse, sigaranın bırakılmasına yönelik programlar ve nikotin substitüsyonu düşünülebilir (47, 48)

### **Fiziksel Aktivite**

Sedanter yaşam tarzının uzun vadede negatif etkilerinin bulunduğu bilinmekle birlikte, uzun süreli fiziksel aktivite programlarının prognoza etkileri konusunda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır (49, 50). Sedanter yaşam süren ve sağlıklı normotansif bireylerde, daha aktif ve sağlıklı bireylere göre, izlemler sırasında HT gelişme riskinin %20-50 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Düzenli aerobik fiziksel aktivite ve uygun kiloya ulaşmanın, HT'un önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda 1kg zayıflamanın SKB ve DKB'larında 1.6 mmHg ve 1.3 mmHg düşme sağladığı gösterilmiştir. Birlikte fiziki egzersiz uygulanırsa KB'nda düşme artmaktadır. Kilo kaybı ile antihipertansif ilaçların sayısı ve dozu azaltılabilir. Meyve, sebze, balık yağı, lifli gıdalardan zengin diyet ile SKB'nda 4.5 mmHg, DKB'nda 2.7 mmHg düşme sağlanabileceği ambulator KB kontrolüyle gösterilmiştir. Kilo kaybı başlangıçta yoğun natriürece neden olmakta, daha sonra ise sempatik aktivitede azalma ve insülin sensitivitesinde düzelmeye ile KB'nın uzun süreli düşük olmasını sağlamaktadır (48).

### **Kalp Hızı**

Yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş, normotansif ve tedavi edilmemiş hipertansif vakalar karşılaştırıldığında; hipertansif grubun kalp hızı daima daha yüksek bulunmaktadır. Bu durum, hipertansif bireylerde sempatik aktivitenin yüksek düzeyde olduğunu yansıtabilir.

### **Psikososyal Faktörler**

Psikososyal faktörlerin, HT'un gelişmesine katkıda bulunduğunu gösteren bulgular olmasına rağmen, bu faktörlerin diğer diyet ve çevre faktörlerine göre önemi belli değildir. Çeşitli şekillerdeki akut mental stresin KB'nı artırdığına dair bulgular vardır. Bununla beraber, diyetsel alışkanlıklar ve sosyoekonomik faktörler gibi karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak, uzun süreli stresin KB üzerinde uzun süreli etkilere sahip olduğuna dair yeterli bulgu yoktur (51).



## Çevresel Faktörler

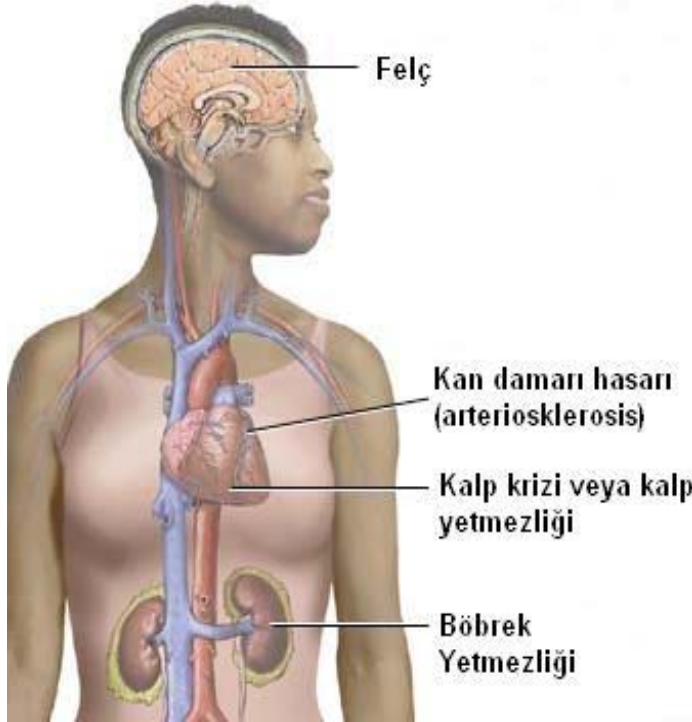
Gürültü kirliliğine ve hava kirliliğine maruz kalmak HT için risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Bu konuda daha fazla araştırmaya gerek olmasına rağmen, bu türlü kirlilikler HT'a katkısının yanısıra, sağlığı birçok şekilde etkilediği için, toplumun kirliliklerden korunmasına öncelik vermelidir.

## HİPERTANSİYONLA İLGİLİ ORGAN HASARI

HT pek çok organ için risk faktörüdür. HT'dan en çok etkilenen organlar; kalp, beyin, böbrekler, büyük atardamarlar ve gözlerdir (Şekil 4) (7).

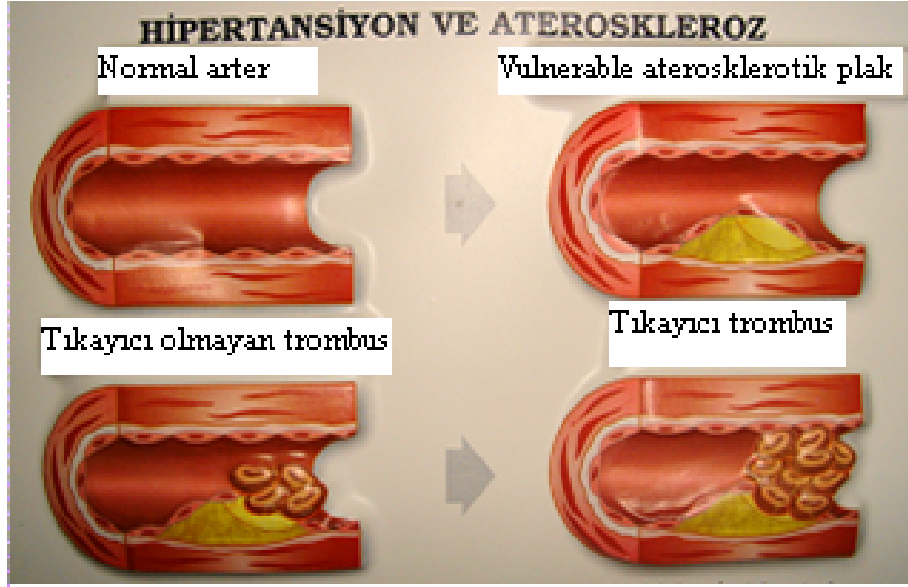
HT'un zamanla vücutta yol açabileceği bazı problemler şunlardır:

- 1- Kalp yetmezliği, kalp büyümesi, kalbi besleyen damarlarda daralma (koroner arter darlığı), damar sertliği, kalbi besleyen damarlarda tıkanma (kalp krizi).
- 2- Beyin kanaması, felç, beyin damarlarında daralma ve tıkanma.
- 3- Böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarında bozulma, böbrek hasarı.
- 4- Gözlerde görme azalması ve körlük.
- 5- Büyük atardamarlarda genişleme, bu genişlemelerin yırtılması, bu damarlarda tıkanma, damarlarda hasara neden olmaktadır (şekil 5). Bunların sonucu, kangren veya ani kanamalara bağlı ölüm gelişir (52).



Şekil 4. Kronik Hipertansiyonun Sebep Olabileceği Organ Hasarları (12).

HT, tedavi edilebilir bir hastalıktır ve yeterli tedavi ile bu zararlar minimuma indirilebilir. HT zamanında teşhis edilip, uygun şekilde tedavi edilirse, HT'la ortaya çıkan hastalıklar ve bunlara bağlı ölümler önlenebilir.



Şekil 5. Hipertansiyon ve Ateroskleroz (53).

## HİPERTANSİYON GENETİĞİ

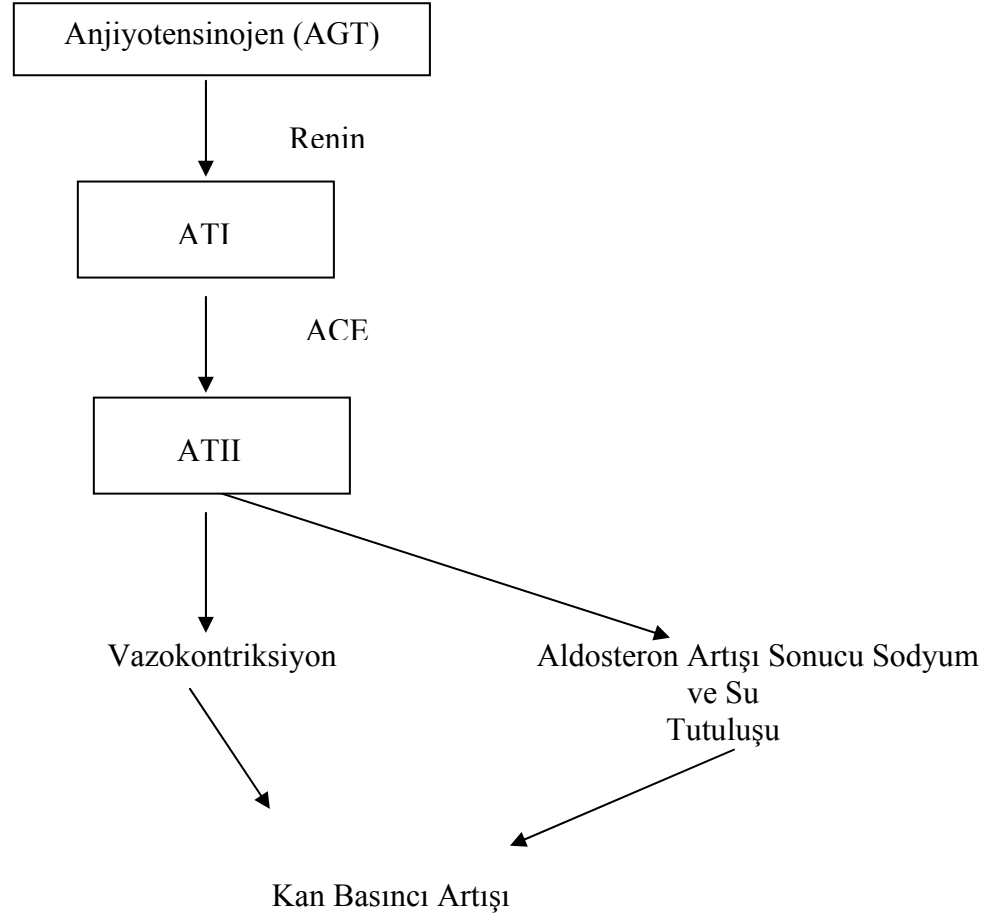
Genetik faktörlerin esansiyel HT patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Esansiyel HT'lu hastaların önemli bir kısmında aile öyküsü vardır. İnsan gen haritasının tamamlanmasından çok önce HT genetiğini ortaya çıkarmak için yoğun araştırmalara girişilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda HT'a etkisi olan bazı olası genler saptanmıştır.

İnsanlarda ender bazı monogenik hipertansif hastalıklar tanımlanmakla birlikte, HT'un çoğunlukla poligenik yani KB'nın seviyesini kontrol eden birden fazla gen olduğu kabul edilmektedir. Başta anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni, Renin Anjiyotensin Sistemi'ndeki (RAS) anjiyotensin II peptidi için vazoaktif habercisi olan anjiyotensinojen (AGT) geni, anjiyotensin II tip 1 reseptörü ve  $\alpha$  addusini olmak üzere, çok sayıda aday gen üzerinde çalışılmaktadır. Tetradeka peptid yapısında olan AGT, renin varlığında dekapeptid anjiyotensin I'e dönüşür. Anjiyotensin I, kan damarlarını daraltır ve plazmanın lezyonlara girişini sağlar (11, 31, 49).

AGT, anjiyotensin II'nin pozitif kontrolü altında esas olarak karaciğer tarafından sentezlenir. Bu sentezin başlıca göstergesi plazma AGT seviyesidir. Beyin, büyük arterler, kalp, böbrek, odipoz doku diğer AGT'in sentez edildiği yerlerdir (54). AGT proteini 452

aminoasit içerir. İnsan AGT geni kromozom 1q42-43'te lokalize olmuş ve 5 ekson ile 4 intron içerir. Genomik dizi yaklaşık 13 kilobaz uzunluğundadır (8, 9).

KB'nı kontrol eden bu genlerle ilgili polimorfizmler araştırılmaktadır. Gen polimorfizmleri sadece sınırlı sayıdaki hastada tanımlanmıştır. Genel olarak KB yüksekliği ile ilgili tek bir gen değil çok sayıda genin rolü olduğu düşünülmektedir (Şekil 6) (11, 12).



Şekil 6. Anjiyotensin II'nin Sentezi ve Etkisi (28).

### Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS)

RAS, KB'nın fizyolojik kontrolünde ve sodyum dengesinde önemli bir role sahiptir. Bu sistemin renal HT patogenezinde önemli bir rolü vardır. RAS'ın kardiyak, vasküler ve renal düzeydeki rolü; çeşitli büyüme faktörlerinin ve vazoaktif maddelerin sentezi veya aktivasyonu ile vasokonstriksiyonun ve hücrel hipertrofinin uyarılmasına aracılık eder (55). Renin karaciğerde yapılan renin substratını (AGT'yi) etkileyerek anjiyotensin I'i oluşturur. Anjiyotensin I, Anjiyotensinojen Dönüştürücü Enzim (ACE) ile Anjiyotensin II'ye dönüşür. Anjiyotensin II'nin Tip I (AT1) ve Tip II (AT2) olmak üzere başlıca iki reseptörü vardır. Anjiyotensin II'nin bilinen hemen bütün etkileri AT1 reseptörü aracılığı ile olur. AT2

reseptörlerinin rolü tam olarak anlaşılammıştır. AT2 reseptörlerinin aktivasyonunun bradikinin ve nitrik oksid aracılığı ile vazodilatasyon oluşturduğu düşünülmektedir (11, 12).

Anjiyotensin II çok etkili bir sistemik vazokonstriktör ajandır. Vasküler düz kas, sempatik sinir sistemi, adrenal korteks ve böbrek üzerine olan etkileri anjiyotensin II'nin vazokonstriktör ve sıvı tutucu özelliklerini arttırır. Anjiyotensin II'nin KB üzerine olan etkisinden bağımsız olarak hücre artışını ve vasküler hipertrofiyi uyarıcı özelliği vardır. Vasküler düz adele hücrelerinde inflamatuvar bir yanıt oluşturur ve ateroskleroz ile bir ilişkisi mevcuttur. Esansiyel HT'lu hastaların çoğunda plazma renin aktivitesi (PRA) normal (%50) veya düşüktür (%30). Hastaların az bir kısmında ise PRA yüksektir. Bu durumdan nefron heterojenitesinin sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Dünyanın değişik bölgelerindeki hipertansiyon prevalansını tahmin eden birçok literatür vardır (56 - 64).

## **MONOGENETİK HİPERTANSİYON SENDROMLARI**

Klinikte nadir olarak görülen bazı monogenetik sendromlar saptanmıştır (Tablo 4). Bunlar:

### **Liddle sendromu**

Otozomal dominant olarak kalıtılan HT ve hipokalemik metabolik alkalozla giden bir hastalıktır. Renal epitelyal Na<sup>+</sup> kanal  $\beta$  ve  $\gamma$  subünitelerinde mutasyon. Distal tübüllerden Na<sup>+</sup> reabsorbsiyonunda artma (11, 12).

### **Gordon sendromu**

Lokus 1q, 12p, 17q. Distal tübüllerden Cl reabsorbsiyonunda artış (11, 12).

### **Glukokortikoidlerle tedavi edilebilen aldosteronizm**

HT, hipopotasemi, yüksek aldosteron ve düşük plazma renin aktivitesi ile karakterize bir sendromdur. HT hastalığının klasik bulgusudur; ancak bazı olgular normotensif seyretmektedir. 11  $\beta$  hidroksilaz ve aldosteron sentetaz genleri (11, 12, 65).

### **Mineralokortikoid fazlalığı 11 $\beta$ hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (11, 12)**

**Bilginturan sendromu** İlk kez 1973 yılında Prof. Dr. Nihat Bilginturan tarafından tanımlanmıştır. Bu sendromda şiddetli HT ile birlikte kısa parmak, kısa boy vardır. Hastaların boyları kısadır. Otomozal dominant geçiş gösterir ve hastalıktan sorumlu gen 12. kromozomun kısa kolunda (p'de) bulunur. Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACE

inhibitörleri ve alfa blokerler bu hastalarda KB'ni düşürür, diüretikler ise etkisizdir. Bu durum tuza duyarlı olmayan bir HT olduğunu düşündürmektedir (11, 12, 21, 66).

**Tablo 4: Esansiyel hipertansiyon etiyojisinde suçlanan genetik bozukluklar (67).**

Genetik mutasyon	Mekanizma	Kaynak
Glukokortikoid Resöptörleri	Artan Glukokortikoidler	Watt ve ark., 1992
Anjiotensinojen Gen Polimorfizmi	Artan Anjiotensinojen	Jeunomaitre ve ark., 1992
SA Geni	Bilinmiyor	Iwai ve ark.,1994
Lipoprotein Lipaz	İnsülin Rezistansı	Wu ve Ark.,1996
Kalıtısal Hiperaldosteronizm	Artan Mineralokortikoid Etki	Lifton ve ark 1992
Doğumsal Adrenal Sendrom	Artan Mineralokortikoid Etki	Mune ve ark.,1995
Liddle Sendromu	Hipopotasemi	Shimkets ve ark.,1994
Gitelman Sendromu	Hipopotasemi	Simon ve ark.,1996
Polikistik Böbrek Hastalığı	Böbrek Kistleri	Reeders ve ark.,1986

## ESANSİYEL HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

HT'un gelişmesi genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşmesine bağlıdır. Sempatik (adrenerjik) sinir sistemi, böbrekler, renin-anjiyotensin sistemi ve diğer humoral mekanizmalardaki fonksiyonel değişiklikler HT da rol oynar. HT daha sonra, kardiyovasküler sistemde hem hipertansif stimulusları arttıran hem de kardiyovasküler hasarı başlatan çeşitli yapısal değişikliklerle sonuçlanır. Son araştırmalar, HT'da endotelial disfonksiyonun muhtemel rolü üzerine dikkatleri çekmektedir.

## PATOGENEZ

KB oluşumunda kalp debisi ve periferik damar direnci rol oynar; bu faktörleri etkileyen nedenler HT oluşumuna yol açar. Günümüzde esansiyel HT patogenezinde tek faktörden ziyade birden fazla faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle genetik faktörler, böbreklerden tuz atılım yetersizliği, RAS, sempatik sinir sistemi, kalp atım hacmini arttıran faktörler, periferik damar direnci, vasküler hipertrofi, endotel kökenli faktörler ve insülin direnci/hiperinsülinizmdir. Bu faktörlerden muhtemelen en önemli ikisi genetik faktörler ve böbreklerden tuz atılım yetersizliğidir (67).

HT kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran bir kardiyovasküler risk faktörüdür, bu nedenle diğer kardiyovasküler risk faktörleri incelenmeli ve mümkünse düzeltilmelidir. Hipertansif hastalarda HT dışındaki kardiyovasküler risk faktörlerine de sık rastlanır ve bu kardiyovasküler morbidite ve mortalite kesin olarak azaltılır. Günümüzde HT tanım ve sınıflandırmasında da kardiyovasküler risk faktörlerinin önemi giderek artmaktadır (26, 67).

## **Hipertansiyon Tedavisi**

HT tedavisinde temel amaç, HOH'nı önleyerek sakatlık ve ölümleri azaltmaktır. Öncelikle mevcut olan diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve hedef organ hasarları tedavi edilmelidir. Sekonder HT olan hastalarda yani HT'u başka bir hastalığa bağlı olan hastalarda HT'a yol açan hastalık tedavi edilmelidir. HT'un nedeni saptanamaz ise KB, hastaların yaşam düzeni değiştirilerek veya ilaçla düşürülmelidir. Hastalarda yaşam düzeninin değiştirilmesi (ilaçsız tedavi) kesinlikle ihmal edilmemelidir (1, 2).

## **Hipertansiyon Riski Altında Olanlar**

Aslında herkes risk altındadır. Ancak daha fazla risk altında olanlar;

- Menopoz dönemindeki kadınlar
- Ailesinde HT olanlar
- Yaşlılar
- Stres altında olanlar
- Sigara içenler
- Diyabet (şeker hastalığı) olanlar
- Şişmanlar
- Alkol kullananlar
- Gebelik
- Yanlış beslenme ve tuzlu diyetle beslenenler (7, 20, 26, 30, 31, 68, 69).

## **Tansiyonun Düşürülmesi Gereken Bazı Özel Durumlar**

**HT ve yaşlılar:** Yaşlı hastalarda SKB'nın DKB'yla aynı veya daha önemli olduğu bilinmektedir. Toplumlarda ortalama KB değerleri, yaşın ilerlemesi ile sürekli artış gösterir (70). Yaşlılarda sürekli ve sabit HT'un etkilerinin en çok görüldüğü organlar beyin, göz, kalp ve böbrektir. Damar sistemindeki değişikliklere bağlı olarak bu organlarda işlev bozukluğu görülür. Vücutta güç harcadıktan sonra ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirirken, tansiyonun aynı koşullarda sağlıklı kişilerde de yükseldiği unutulmamalıdır. Ayrıca yaşlılarda HT tanısı koymak genç insanlardan daha zordur. Bunun bir nedeni, yaşlı insanların aşırı damar sertliği nedeniyle yanlış tansiyon ölçümleri gösterebilmeleridir. Bunun yanı sıra, yaşlı insanlar doktor muayenesiyle ilişkili olan stresin yol açtığı geçici HT ya da "beyaz gömlek" HT'u yaşayabilir. Doktor dışında biri tarafından yapılan tansiyon ölçümleri bu hastalarda

daha doğru tipik tansiyon seviyeleri verecektir. Yaşlı hastaların tansiyonunun yatarken, otururken ve ayakta ölçülmesi önerilmektedir (24, 25).

**HT ve şeker hastalığı:** Şeker hastalığı olan erkeklerde kalp hastalığı ve inme riski toplumun geri kalanına göre iki kat daha fazladır; şeker hastalığı olan kadınlarda riskteki artış 3 ile 4 kat kadardır. Üstelik kalp ile ilgili hastalık semptomları şeker hastalarında şeker hastası olmayanlara göre daha az belirgin olabilir. Şişmanlık her iki hastalıkta da görülür. Şeker hastalarında tansiyonun kontrol altında tutulması böbrekteki örselenmeyi yavaşlatır ve hastalığın gidişini düzeltir (26).

**HT ve gebelik:** Gebelikte HT özellikle bebek için olumsuz sonuçları olacağından, tansiyonun dikkatle kontrol altında tutulması gerekir. Normal olarak hamilelik sırasında KB düşer. 140/90 mmHg veya üzerinde olan KB, gebelikte geleneksel olarak HT olarak değerlendirilir. Bu değerlerin önemi, HT'un gebelikte ilk kez ortaya çıkmasına veya hamile kalmadan önce yüksek olup olmadığına bağlı olacaktır. Hamile bayanların daha sık KB ölçümlerine ihtiyaç vardır.

**HT ve çocukluk:** Günümüzde çocukluk yaş grubu HT'ları hem tanı hem de tedavi güçlüğü gösteren en önemli sorunlardan biridir. Çocuklukta HT'un saptanması, ileri yaşlarda artmış esansiyel HT riski olan, erken takip ve tedaviden faydalanabilecek bu çocukları tanımlamada değerlidir. HT'a bağlı organ hasarları çocuklukta başlayabilir. Çocuklukta HT oldukça ender görülür. Tansiyonun normal değerlerin dışında olması iç salgı hastalıkları, böbrek hastalıklarını ve aort damarı darlığını düşündürmelidir; ruhsal nedenler ya da yanlış ölçüm gibi teknik nedenler de rol oynayabilir (71). Küçük yaşlardaki obezite diyabete, diyabet de HT'a yol açabilir. Bunun zamanında kontrol edilememesi halinde ise ani ölümler yaşanma ihtimali yüksektir. Çocuklarda HT'un şişmanlıkla yakın ilgisi bulunduğundan Türkiye'de son yıllarda beslenme bozukluklarına bağlı olarak çocuklarda HT vakalarında artış yaşanmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre, erkek çocuklarda % 4, kız çocuklarda ise % 5 civarındadır.

**HT ve böbrek yetmezliği:** Böbrek hastalığının ağırlaşmasını önlemek için tansiyonun denetim altında tutulması gereklidir. Hekim tansiyonu düşürecek ilaçları seçerken ve dozlarını ayarlarken dikkatli olmalı ve böbrek işlevleri üzerinde olumsuz etkisi olacak maddeleri kullanmaktan kaçınılmalıdır (72).

## **HİPERTANSİYONDAN KORUNMANIN EKONOMİK YÖNTEMLERİ**

Artmış KB çoğunlukla semptom vermez. KB artışı kademeli ya da hızlı olabilir. Ancak, HT ilk olarak ağır bir komplikasyonla da ortaya çıkabilir. HT'dan korunmak ve

olumsuz sonuçlarından sakınmak için sağlıklı yaşam kurallarına uyulması gerekmektedir. Bu kurallar şunlardır:

- Düzenli egzersiz yapmak: Haftada 4-5 gün 30-60 dakika yürüyüş yapmak, yüzmek veya bisiklete binmek.

- Sağlıklı ve dengeli beslenmek: Taze meyve ve sebze yemek, az yağlı besinleri, az yağlı süt ve süt ürünlerini tercih etmek, hazır besinlerden kaçınmak ve tuz tüketiminizi azaltmak (57).

- Sigarayı bırakmak.

- Beden ağırlığınızı sağlıklı düzeyde tutmak.

- İçkiden uzak durmak.

## **ÜLKEMİZDEKİ HİPERTANSİYONLU HASTALARIN DURUMU**

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nce 2003 yılında yapılan "Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması" hastalığın sıklık ve yol açtığı sağlık sorunlarıyla ilgili önemli sonuçlar ortaya koymuştur. HT'la ilgili bugüne kadar yapılan en kapsamlı çalışmadan aşağıdaki çarpıcı veriler elde edilmiştir.

HT sıklığı; sanayileşmiş ülkelerdeki yetişkin nüfusun %10-20 kadarında HT bulunduğu hesaplanmaktadır. Sınırdaki HT'lularda katılırsa bu oran daha yükselir. HT toplumda oldukça sık görülen bir durumdur. Kişinin yaşı, cinsiyeti ve ırkı HT sıklığı konusunda belirleyici faktörlerdir. HT siyah ırkta daha çok görülmektedir. Türkiye'de her 3 erişkinden birinde HT söz konusudur, yani Türkiye'de yaklaşık 15 milyon HT hastası bulunmaktadır. Türkiye genelinde HT görülme sıklığı % 31,8'dir. HT saptananların % 38'inin HT tanısını aldığı, % 62'sinin ise hipertansif olduğunu daha sonradan öğrendikleri belirlenmiştir. Buna göre ülke genelinde HT'u olan her 3 kişiden 2'si hipertansif olduğunun farkında değildir (45). Dünyada 1,5 milyardan fazla insan HT problemi ile karşı karşıyadır.

HT kadınlarda daha fazla görülmektedir. Erkeklerde % 27,5 sıklıkta bulunurken kadınlarda bu oran % 36,1'dir. Erkeklerde görülme oranı Marmara ve Karadeniz bölgelerinde en yüksek, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde en düşük bulunmuştur. Kadınlarda görülme oranı ise Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinde en yüksek, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde en düşüktür. HT hastası olup KB yeterli kontrol edilenlerin oranı sadece % 21'dir. Bu da, 5 HT'lu hastanın 4'ünde KB kontrolünün yeterli yapılmadığını göstermektedir (45). HT saptanan bireylerde yapılan idrar ve kan analizleri ile % 27,4'ünde böbrek hasarının göstergesi olan "mikroalbuminüri"nin varlığı saptanmıştır. Her 3 HT'lu hastanın birinde böbrek hasarı saptanmasının altında yatan neden, HT'un geç fark



edilmesi ve yeterince kontrol altında tutulmamasıdır. HT'ü olduğu halde tanı konmayan kişiler de dikkate alındığında toplum sağlığı açısından tablonun ne kadar olumsuz olduğu açıktır. Bu veriler HT'un tanı ve tedavisinin toplumumuzda önem verilmesi gereken önemli sağlık problemlerinden biri olduğunu göstermektedir (45).

HT'lu bireylerde SKB, DKB veya her ikisi birden normal kabul edilen sınırların üzerinde seyredebilmektedir. Bununla beraber HT'un gelişimini ve seyrini belirleyen yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (vki) gibi ikincil karakteristikler vardır. HT'un komplikasyonları oluşuncaya kadar HT'lu hastaların önemli şikayetleri olmayabilir. Hatta arteryel KB'nın yüksekliğinden başka önemli bir fizik muayene bulgusunda olmayabilir.

HT, başlangıçtaki bu sessiz seyrine rağmen ileri evrelerde kişinin yaşam kalitesini bozmakta ve hayat süresini kısaltmaktadır. HT; kolesterol yüksekliği, şeker hastalığı, sigara, şişmanlık gibi kalp damar hastalığına zemin hazırlayan ve ilerlemesini hızlandıran önemli risk faktörlerinden biridir. Bunun için HT tedavisinde diğer risk faktörlerinin de olup olmadığı araştırılmalıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### GEREÇLER

Çalışmamızda AGT geninin M235T kodonu için; 75 hasta (32 kadın, 43 erkek) ve 40 kontrol (15 kadın, 25 erkek) toplam 115 kişi ile çalışıldı. M235T için hasta gurubunun yaş ortalaması  $42.68 \pm 8.450$  ve kontrol gurubunun yaş ortalaması  $37.95 \pm 6.361$  olarak hesaplandı. T174M kodonu için; 78 hasta (31 kadın, 47 erkek) ve 40 kontrol (15 kadın, 25 erkek) toplam 118 kişi çalışıldı. Hasta gurubunun yaş ortalaması  $42.58 \pm 8.594$  ve kontrol gurubunun yaş ortalaması  $37.92 \pm 6.338$  olarak hesaplandı.

KB; hasta ve kontrollerin KB'ları 12 saatlik açlık süresinden sonra dinlenme halinde manuel sfigmomanometreyle ölçüldü. HT'lu hastalar SKB 140 mmHg ve üstünde olanlar; DKB 90 mmHg ve üstünde olanlar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarından 2'şer ml'lik kan örnekleri EDTA'lı vakumlu tüplere alındı. Kan örneklerinden tuz çöktürme yöntemi ile DNA'lar izole edildi (Şekil 7). DNA izolasyonundan sonra Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile AGT geninin 174. ve 235. kodonlarını içeren bölgeler özgün primerlerle çoğaltıldı (Tablo 5). PZR ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütülerek ürün oluşup oluşmadığına bakıldı. 174. ve 235. kodonlarının M ya da T alellerinden hangisine sahip olduğu Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile tespit edildi. RFLP yönteminde PZR ürünleri AGT geninin M235T polimorfizmi için Tth 111I ve T174M polimorfizmi için NcoI restriksiyon enzimleriyle 16 saat 37°C kesime bırakıldı. Bu kesim ürünleri %2,5'luk agaroz jelde yürütülerek polimorfizmler belirlendi. SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak sonuçlar elde edildi.

## **KİMYASAL MALZEMELER**

Agaroz (Sigma)

Borik Asit (Sigma)

DNA Marker Seti, 50 bç (Fermentas)

dNTP (deoksi Nükleotid Tri Fosfat; dATP, dCTP, dGTP, dTTP ) (MBI)

Etanol %100 (Promega)

Etidyum Bromit (Sigma)

Etilendiamintetraasetikasit (EDTA) (Sigma)

Magnezyumklorur (Sigma)

NcoI Restriksiyon Enzimi (Fermentas, Takara)

Primerler (Fermentas)

Proteinaz K (BioBasic)

Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) (Sigma)

Taq DNA Polimeraz Seti (BioBasic)

Trisma Base (Sigma)

Tth111I Restriksiyon Enzimi (Fermentas, Takara)

## **KULLANILAN CİHAZLAR**

Agaroz Elektroforez Tankı (Bio-Metra)

Derin Dondurucu (Vestel)

Dijital Fotoğraf makinesi (Kodak EasyShare 2330)

Güç Kaynağı (Bio-Metra)

Manyetik Karıştırıcı (Nüve)

Otoklav (Nüve)

Otomatik Mikro Pipetler (Socorex)

pH metre (Schott)

Santrifüj (Hettich)

Spektrofotometre (Biotech)

Terazi (Scaltec)

ThermalCycler (Techne)

Vorteks (Nüve)

## ÇÖZELTİLER

### 10X TEB

60,5 gr Tris

3.72 gr Na<sub>2</sub> EDTA . 2H<sub>2</sub>O

30.85 gr Borik Asit

### DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler

#### Hücre Parçalama Çözeltisi

155 mM NH<sub>4</sub>Cl

10 mM KHCO<sub>3</sub>

0.1 mM EDTA

#### Çekirdek Parçalama Çözeltisi (pH: 8.2)

10 mM Tris-HCl

400 mM NaCl

2 mM EDTA

**SDS:** %10 gr/ml stok olarak hazırlandı.

**Proteinaz K:** 20 mg /ml

#### TE Çözeltisi

10Mm Tris-Cl pH:7,4

0,1mM EDTA

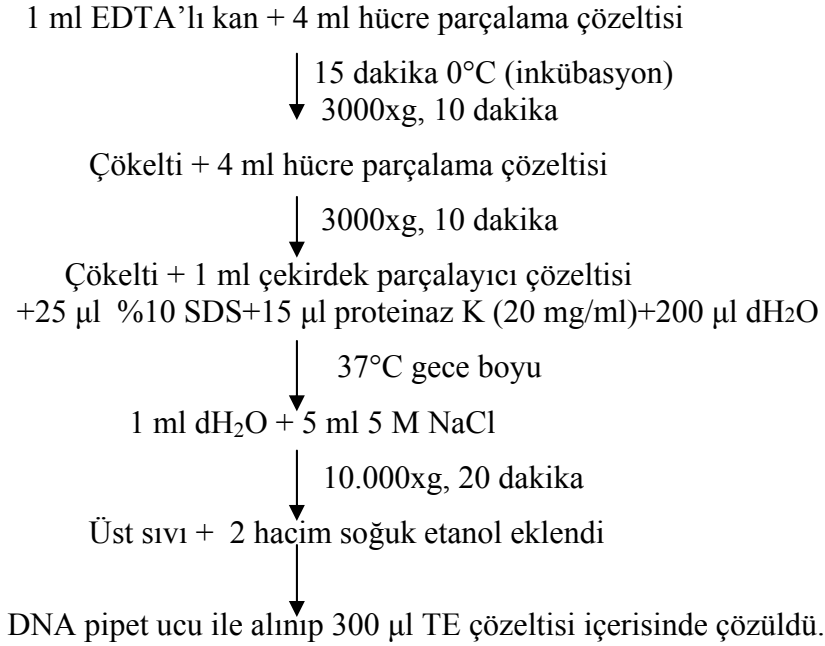
## YÖNTEMLER

### DNA İZOLASYONU

HT'lu ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden şekil 7'de gösterilen yöntem ile DNA'lar izole edildi. İzole edilen DNA'lar TE çözeltisi içinde çözüldü. DNA miktarları aşağıdaki formül kullanılarak belirlendi.

DNA ( $\mu\text{g/ml}$ ) = 260 nm'deki optik yoğunluğu (OD) x sulandırma oranı x katsayı (DNA için 50 ).

DNA'nın saflığı ise 260 nm ile 280 nm dalga boylarındaki optik yoğunluk değerlerinin oranıyla belirlendi. DNA'ların kalitesini belirlemek için DNA'lar agaroz jellere yüklenerek kontrol edildi.



**Şekil 7: Kan örneklerinden DNA izole yöntemi.**

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonu**

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ilk defa 1983 yılında Kary Mullis tarafından temelleri ortaya atılan, 1985'te Henry A. Erlich, Kary Mullis ve Randall K. Saiki tarafından geliştirilmiştir. İn vitro koşullarında DNA çoğaltılması olarak tanımlanmıştır.

PZR'ın temel bileşenleri; kalıp olarak kullanılan DNA molekülü, DNA polimeraz enzimi (Taq Polimeraz), enzim tamponu, primerler, dNTP (dATP, dGTP, dCTP ve dTTP) karışımı ve MgCl<sub>2</sub>'dür.

AGT geninin 2. eksondaki 174. ve 235. kodonları içeren bölgeleri çoğaltmak için primer dizileri kullanılarak çoğaltıldı (Tablo 5).

İlgili gen bölgeleri tablo 5'te verilen primer dizileri kullanılarak PZR ile çoğaltıldı. Reaksiyon toplam 25  $\mu\text{l}$ 'lik hacimde gerçekleştirildi. Daha sonra PZR ürünleri % 2'lik agaroz jelde yürütüldü. EtBr ile boyanan PZR ürünleri UV ışığı altında incelendi.

### **M235T İçin PZR Koşulu**

Reaksiyon ortamı : 1 x PZR tamponu  
1.5 mM MgCl<sub>2</sub>  
0.2 mM dNTP karışım  
1.25 U Taq DNA polimeraz  
20 pmol her bir primer  
200 ng DNA  
.....µl dH<sub>2</sub>O  
Toplam hacim : 25 µl

### **T174M İçin PZR Koşulu**

Reaksiyon ortamı : 1 x PZR tamponu  
2 mM MgCl<sub>2</sub>  
0.2 mM dNTP karışım  
1.25 U Taq DNA polimeraz  
20 pmol her bir primer  
200 ng DNA  
.....µl dH<sub>2</sub>O  
Toplam hacim : 25 µl

### **Döngü: M235T İçin:**

**Başlangıç :** 95°C , 5 dakika

95°C , 1 dakika  
68°C , 1 dakika  
72°C , 1 dakika

} 35 Döngü

**Sonlanma** 72°C , 10 dakika

### **Döngü: T174M İçin:**

**Başlangıç :** 95°C , 5 dakika

94°C , 15 saniye

64°C , 45 saniye

72°C , 45 saniye

38 Döngü

**Sonlanma** 72°C , 10 dakika

### **Restriksiyon Enzim Kesimi Yöntemi**

Restriksiyon enzimleri DNA'yı kesen enzimlerdir. Yabancı DNA'dan korunmak için bu enzimleri üreten bakterilerden elde edilirler. Belli bir restriksiyon enzimi DNA'yı keseceği, 4-8 nükleotidlik (genelde 6) restriksiyon noktası tanır. DNA parçalarının büyüklüğü restriksiyon noktalarının dağılımına bağlıdır. 400'den fazla farklı restriksiyon enzimi izole edilmiştir (72).

İlgili hastaların AGT geninde M235T polimorfizmi için M ya da T alellerinden, T174M polimorfizmi için T ya da M alellerinden hangilerine sahip oldukları; PZR aşamasından sonra PZR ürünlerinin M235T için Tth111I, T174M için NcoI restriksiyon enzimleriyle 16 saat 37°C'de kesiminden sonra %2,5'luk agaroz jelde yürütüldü ve UV ışık altında polimorfizmler belirlendi.

### **M235T İçin Restriksiyon Enzim Kesimi Yöntemi**

PZR sonucu elde edilen ürünler kullanılarak;

3,5 mikrolitre (µl) PZR reaksiyon ürünü

9,5 µl dH<sub>2</sub>O

1,5 µl 10xT tamponu

0,5 µl Tth111I ile karışım birkaç saniye yavaşça karıştırıldı. 37°C'de 16 saat bekletildi. %2,5'luk agaroz jelde yürütülüp sonuçlar elde edildi. Elde edilen sonuçlar Tablo 5'deki enzim kesimi sonuçları ile karşılaştırıldı.

## T174M İçin Restriksiyon Enzim Kesimi Yöntemi

PZR sonucu elde edilen ürünler kullanılarak;

5 mikrolitre (µl) PZR reaksiyon ürünü

8 µl dH<sub>2</sub>O

1 µl 10xTango Tamponu

1 µl NcoI ile karışım birkaç saniye yavaşça karıştırıldı. 37°C’de 16 saat bekletildi. %2,5’luk agaroz jelde yürütülüp polimorfizm sonuçları elde edildi. Elde edilen sonuçlar Tablo 5’deki enzim kesimi sonuçları ile karşılaştırıldı.

**Tablo 5: M235T ve T174M gen polimorfizmleri için kullanılan primer tablosu ve restriksiyon enzimlerinin kesim sonuçları**

	Kullanılan Primer Dizileri	Ürün Uzunluğu		
		PZR ürünleri	Enzim kesimi sonucu	
			M Alleli * Normal Allel	T Alleli * Mutant Allel
M235T	M235T1: CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT M235T2: CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC	165 bç	165 bç	141 bç 24 bç
T174M	T174MF: TGGCACCCCTGGCCTCTCTCTATCT T174MR: CAGCCTGCATGAACCTGTCAATCT	353 bç	155 bç 198 bç	353 bç



## BULGULAR

Çalışmaya alınan HT'lu ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (vki), sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) klinik bulguları T-testi sonucuna göre incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 6 ve Tablo 7'te gösterilmiştir.

**Tablo 6 : M235T İçin Kontrol ve Hasta Gruplarının Klinik Bulguları**

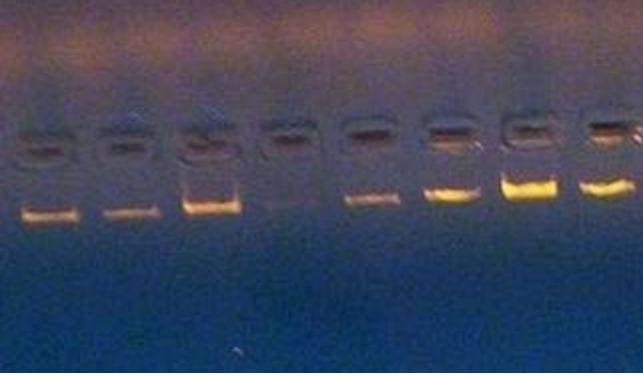
	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>Hasta (n=75)</b>
<b>Cinsiyet ( K : E)</b>	15 : 25	32 : 43
<b>Yaş</b>	37.95 ± 6.361	42.68 ± 8.450
<b>VKİ (kg / m<sup>2</sup>)</b>	26,86 ± 3.71	28.50 ±3.41
<b>SKB (mmHg)</b>	117.38 ± 9.57	154.64 ± 11.01
<b>DKB (mmHg)</b>	75.0± 6.77	98.37± 6.51

**Tablo 7: T174M İçin Kontrol Ve Hasta Gruplarının Klinik Bulguları**

	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>Hasta (n=71)</b>
<b>Cinsiyet ( K : E)</b>	15 : 25	31: 47
<b>Yaş</b>	37:92 ± 6.38	42.58 ± 8.59
<b>VKİ (kg / m<sup>2</sup>)</b>	27,04 ± 3.72	28.43 ± 3.37
<b>SKB (mmHg)</b>	117.88 ± 9.59	154.73 ± 11.24
<b>DKB (mmHg)</b>	75.40 ± 6.82	98.92 ± 6.45

## DNA İzolasyonu ve PZR

Hasta ve kontrol gruplarından alınan kanlardan şekil 7’de gösterilen yöntem kullanılarak DNA’lar izole edildi. DNA örneklerinden %0,5’lik agaroz jelde yürütülerek izlendi (Resim 1).

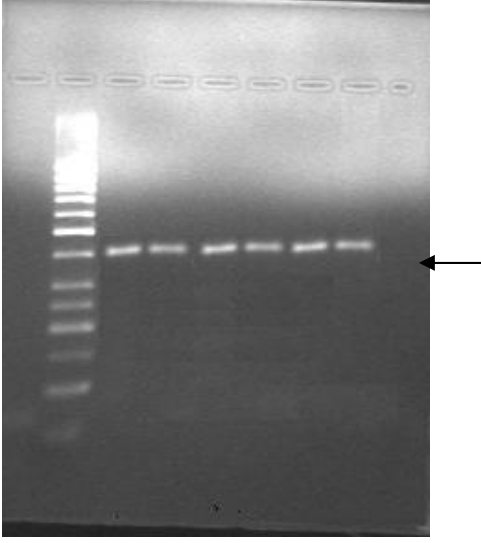


**Resim 1: Hasta ve kontrol DNA örneklerinin %0,5’lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü**

235. ve 174. kodonları içerecek şekilde ayrı ayrı bölgelere özgü primerler, uygun PZR koşulları ve uygun döngü sayıları kullanılarak çoğaltıldı (sırasıyla Resim 2 - Resim 3).



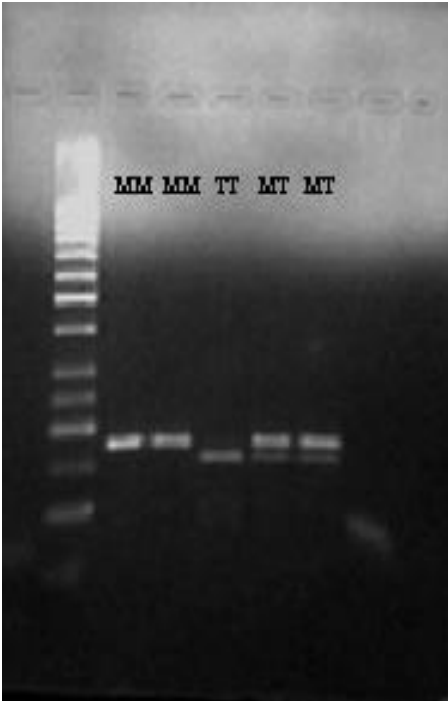
**Resim 2: Hasta ve kontrol DNA’larının 235. kodonunu içeren bölgelerin PZR ürünlerinin %2’lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü**



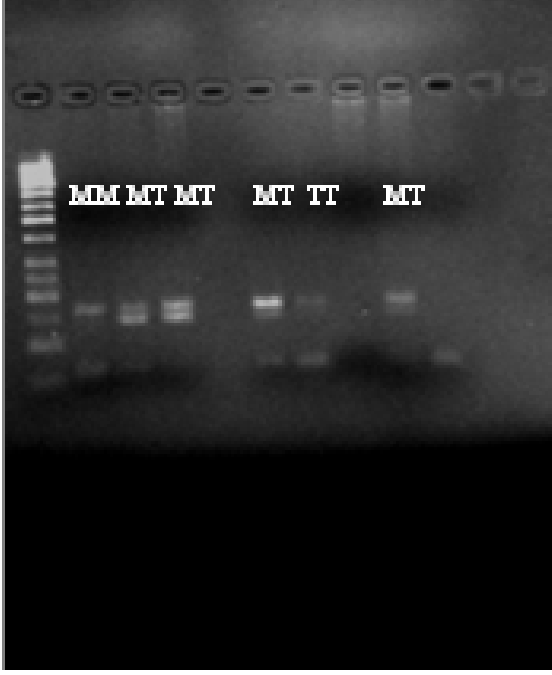
**Resim 3: Hasta ve kontrol DNA'larının 174. kodonunu içeren bölgelerin PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü**

#### **M235T ve T174M İçin Restriksiyon Enzim Kesimi**

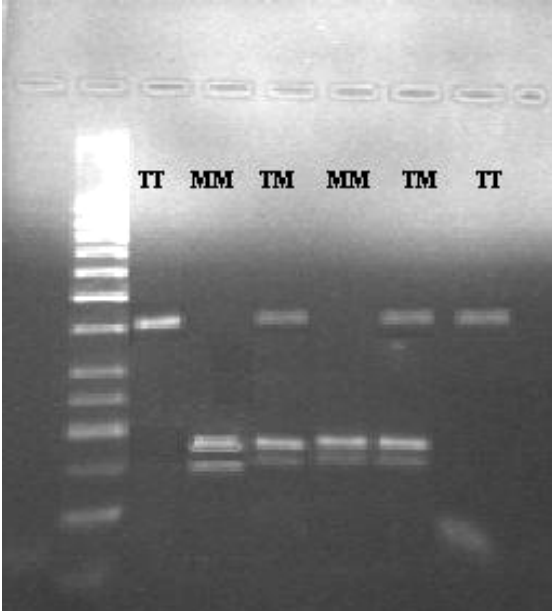
M235T ve T174M bölgelerinin kesimi için PZR sonucu elde edilen ürünlerle uygun restriksiyon enzimleri kullanılarak yöntemde gösterilen şekilde enzim kesimi gerçekleştirildi (sırasıyla M235T için Resim 4, 5 –T174M için Resim 6).



**Resim 4: Hasta ve kontrol DNA'larının 235. kodonunu içeren bölgelerin enzim kesim sonucu %2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü**



**Resim 5: Hasta ve kontrol DNA'larının 235. kodonunu içeren bölgelerin enzim kesim sonucu %2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü**



**Resim 6: Hasta ve Kontrol DNA'larının 174. kodonunu içeren bölgelerin enzim kesim sonucu %2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü**

Çalışılan HT'lu ve kontrol gruplarının 235. ve 174. kodonlarındaki genotip dağılımları Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir. 235. ve 174. kodonlarındaki genotip dağılımları incelendiğinde:

**Tablo 8: M235T genotiplerinin Kontrol ve Hasta gruplarındaki dağılımları**

M235T	Grup		Toplam
	HT	Kontrol	
Genotip			
TT	22 (% 29.3)	11 (% 27.5)	33 (% 28.7)
MT	35 (% 46.7)	16 (%40.0)	51 (%44.3)
MM	18 (%24.0)	13 (%32.5)	31 (%27.0)
Toplam	75 (%100.0)	40 (%100.0)	115 (%100.0)

**Tablo 9: T174M genotiplerinin Kontrol ve Hasta guruplarındaki dağılımları**

T174M	Grup		Toplam
	HT	Kontrol	
Genotip			
TT	61 (% 78.2)	29 (% 72.5)	90 (% 76.3)
TM	17 (% 21.8)	9 (%22.5)	26 (%22.0)
MM	0 (%0.0)	2 (%5.0)	2 (%1.7)
Toplam	78 (%100.0)	40 (%100.0)	118 ( %100.0)

235. kodon için; HT'lu grubun TT genotipi 22 hasta olup % 29,3, MT genotipi 35 hasta olup %46,7 ve MM genotipi 18 hasta olup %24,0'dır. Kontrol grubunun TT genotipi 11 kişi olup %27,5, MT genotipi 16 kişi olup %40,0 ve MM genotipi ise 13 kişi olup %32,5'dir. HT'lu grubun TT ve MT genotipleri kontrole göre daha yüksek bulunmuşken MM daha düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel değerlendirildiğinde HT'lu M235T'deki genotipler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

174. kodon; HT'lu grubun TT genotipi 61 hasta olup %78,2, TM genotipi 17 hasta olup %21,8 ve MM genotipi 0 hasta olup %0'dır. Kontrol grubunun TT genotipi 29 kişi olup %72,5, TM genotipi 9 kişi olup %22,5 ve MM genotipi ise 2 kişi olup %5,0'dir. HT'lu grubun TT genotipi kontrole göre daha yüksek bulunmuşken, TM ve MM daha düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak değerlendirildiğinde T174M'deki genotipler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

M235T AGT gen polimorfizmi için 115 kişinin (hasta + kontrol) ve T174M AGT gen polimorfizmi için 118 kişinin (hasta + kontrol) istatistiksel sonuçlarına göre HT'lu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

## TARTIŞMA

KB'nın kontrol edilmesinde kilit rollere sahip bileşenleri içeren RAS, endokrin sisteminin önemli bir alt sistemi olarak kabul edilmektedir. RAS'ın bileşenlerini kodlayan bu genler HT gelişimi için genetik çalışmalara iyi aday sayılabilirler. Son birkaç yılda pek çok çalışmada M235T ve T174M polimorfizmleri ile HT arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan pek çok çalışmada bu polimorfizmler ile HT arasında hiçbir bağlantı bulunamamıştır.

İnsandaki esansiyel HT'la ilişkisi olabilen ilk gen AGT geni tanımlanması sonucu AGT'in potansiyel rolüne ait çalışmalar 1992 yılında Jeunemaitre ve arkadaşları tarafından başlanmıştır. Bu çalışmada AGT'in T174M ve M235T polimorfizmleri dahil çeşitli genetik polimorfizmler belirlenmiştir. Çalışmanın hedefi esansiyel HT ile AGT polimorfizmlerinin normotensiflerdeki AGT polimorfizmlerinin oranına göre değerlendirmek ve hastalarda nasıl değiştiği ortaya çıkarmayı çalışılmıştır.

1993'te aynı grup HT aile hikayesi pozitif Paris'ten 119 HT'lu hasta çalışmıştır ve sonuçlar M235T mutasyonu ile esansiyel HT arasındaki olası ilişkiyi göstermiştir.

Rotimi ve arkadaşları 1994 yılında M235 polimorfizmiyle HT arasındaki ilişkiyi saptamaya çalışmışlar ve HT'lu hastalarda T235 sıklığı %83 ve kontrol grubunda da %82 olarak bulmuşlar. Bu sonuçlar T235 allel ve esansiyel HT arasında bir bağlantı olmayabileceğini göstermiştir.

Mettimano ve arkadaşları bir çalışmada M235T polimorfizminin İtalyan popülasyonda çok sık olduğunu bulmuşlardır.

Caufield ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada M235T ve T174M varyantları ile HT arasında bir ilişki gösterilememiştir.

1997 yılında Kunz ve arkadaşları, 1999 yılında da Staessen ve arkadaşları Kafkaslarla

yaptıkları çalışmalarla 235T polimorfizminin zayıf bir marker olmakla birlikte esansiyel HT için iyi bir marker olabileceğini göstermişler.

2002 yılında Stejskalova ve arkadaşları tarafından Çek'ler üzerinde yapılan bir çalışmada HT'lu ve sağlıklı adaylardaki M235T ve T174M polimorfizm sıklıklarına bakılmış ancak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

2004 yılında takashi Shimamoto ve arkadaşları tarafından Japonlar üzerinde yaptıkları çalışmada HT'lu adaylardaki 174M genotipi sıklığı sağlıklı olanlara göre çok yüksek olduğu saptanmıştır.

2005 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada M235T genotipi taşıyanlarda HT riski çok arttığı gösterilmiştir.

Yine 2005 yılında Rozita Rosli ve arkadaşları tarafından Malezyalılar üzerinde yapılan bir başka çalışmada M235T polimorfizmi incelendiğinde HT'lu hastalardaki TT sıklığı kontrole göre çok yükseldiği gözlenmiştir.

2007 yılında Cordovil ve arkadaşları tarafından Brezilyalılar üzerinde yapılan çalışmada HT'lu hastalardaki TT sıklığı kontrole göre çok yükseldiği gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda HT şikayeti ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalına başvuran ve yapılan tetkikler sonucu hipertansif oldukları saptanan 78 hasta grubu 47'si erkek, 31'i kadın ile 40 sağlıklı 25'i erkek, 15'i kadın olmak üzere normatensif grubunun AGT geninin T174M polimorfizmi incelendi. TT, TM ve MM alellerinin sıklığı HT'lu grupta sırasıyla 61 (%78.2), 17 (%21.8) ve 0 (%0.0), kontrol grubunda sırasıyla 29 (%72.5), 9 (%22.5) ve 2 (%5.0) bulunmuştur. Ki-kare Testi değerlerine bakıldığında HT'lu grup ile kontrol grubunun arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca 43'ü erkek, 32'si kadın olmak üzere 75 hasta grubu ile 25'i erkek, 15'i kadın olmak üzere 40 sağlıklı normatensif grubunun AGT geninin M235T polimorfizmi incelendi. TT, MT ve MM alellerinin sıklığı HT'lularda sırasıyla 22 (%29.3), 35 (%46.7) ve 18 (%24.0), kontrol grubunda 11 (%27.5), 16 (%40.0) ve 13 (%32.5) bulunmuştur. Ki-kare Testi değerlerine bakıldığında HT'lu grubun ile kontrol grubun ile kontrol grubun arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bu sonuçlar AGT M235T ve T174M polimorfizmlerinin HT üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı yönünde bilgi vermektedir.

Yaptığımız çalışma dahil çalışmaların sonuçlarında görüldüğü gibi AGT'nin polimorfizmleri HT üzerindeki etkileri açısından çelişkili bilgiler bulunmuştur. Bu genetik çalışmalar arasındaki farklılığın etnik farklılıklar nedeniyle veya kontrol ve hasta grupları için farklı seçim kriterleri nedeni ile olabileceğini düşündürmektedir.

İleride çalışmanın geliştirilip devam edilmesi düşünülmektedir.



## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan HT'lu ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (vki), sistolik kan basını (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) klinik bulguları belirlendikten sonra çalışmaya başlanmıştır.

Bizim çalışmamızda HT şikayeti ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalına başvuran ve yapılan tetkikler sonucu hipertansif oldukları saptanan 78 hasta grubu 47'si erkek, 31'i kadın ile 40 sağlıklı 25'i erkek, 15'i kadın olmak üzere normatensif grubunun AGT geninin T174M polimorfizmi incelendi. TT, TM ve MM alellerinin sıklığı HT'lu grupta sırasıyla 61 (%78.2), 17 (%21.8) ve 0 (%0.0), kontrol grubunda sırasıyla 29 (%72.5), 9 (%22.5) ve 2 (%5.0) bulunmuştur. Ki-kare Testi değerlerine bakıldığında HT'lu grup ile kontrol grubunun arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca 43'ü erkek, 32'si kadın olmak üzere 75 hasta grubu ile 25'i erkek, 15'i kadın olmak üzere 40 sağlıklı normatensif grubunun AGT geninin M235T polimorfizmi incelendi. TT, MT ve MM alellerinin sıklığı sırasıyla 22 (%29.3), 35 (%46.7) ve 18 (%24.0), HT'lularda ve sırasıyla 11 (%27.5), 16 (%40.0) ve 13 (%32.5) kontrolde bulunmuştur. Ki-kare Testi değerlerine bakıldığında HT'lu grubun ile kontrol grubun ile kontrol grubun arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bu sonuçlar AGT M235T ve T174M polimorfizmlerinin HT üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı yönünde bilgi vermektedir.

Yaptığımız çalışma dahil çalışmaların sonuçlarında görüldüğü gibi AGT'nin polimorfizmleri HT üzerindeki etkileri açısından çelişkili bilgiler bulunmuştur. Bu genetik çalışmalar arasındaki farklılığın etnik farklılıklar nedeniyle veya kontrol ve hasta grupları için farklı seçim kriterleri nedeni ile olabileceğini düşündürmektedir.

İleride çalışmanın geliştirilip devam edilmesi düşünülmektedir.

## ÖZET

# HİPERTANSİYONLU HASTALARDA ANJİYOTENSİNOJEN M235T/T174M GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

ARZU AY

Genetik ve çevre faktörleriyle tetiklenen hipertansiyon Trakya bölgesinin büyük bir halk sağlığı problemidir. Son zamanlarda genetik yöntemleri kullanılarak hipertansiyon gelişmesinde olası rolü düşünülen aday genleri tespit edilmeye başlanmıştır.

Anjiyotensinojen geni; Renin Anjiyotensin Sistemi'nde hipertansiyona sebep olduğu düşünülen ilk güçlü aday gendir. Anjiyotensinojendeki değişiklikler, güçlü bir damar daraltıcı etkisine sahip hormon olan anjiyotensin II ile plazmadaki anjiyotensinojen seviyelerinin değişmesine sebep olur. Bu çalışmanın amacı anjiyotensinojen genindeki M235T ve T174M polimorfizmlerinin; Türkiye'de Trakya bölgesindeki hipertansiyon olgularında; hipertansiyon gelişmesindeki rolünü tespit etmektir.

Çalışmamızda M235T için 75'i hipertansiyon hastası ve 40 sağlıklı normotensif olmak üzere toplam 115 vaka incelenmiş, T174M polimorfizmi için 78'i hipertansiyon hastası ve 40 normotensif olmak üzere toplam 118 vaka incelenmiştir. Anjiyotensinojen geninin M235T ve T174M polimorfizmleri için allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu ve Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi yöntemleri kullanılmıştır.

M235T ve T174M için genotip ve allel dağılımı hipertansiyon hastalarında ve ve normotensiflerde ki test değerlendirme sonucu aynı bulunmuştur. Anjiyotensinojen geninin M235T ve T174M polimorfizmlerinin hipertansiyonla ilişkisi bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiyotensinojen, M235T, T174M, Hipertansiyon, Polimorfizm

## **SUMMARY**

### **ANGIOTENSINOGEN M235T/T174M GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

**ARZU AY**

Hypertension, which is a disease multifactorially triggered by genetic and environmental factors, is a major public health concern in Trakya Region in Turkey. Recent advances in genetic determination of human essential hypertension are discussed by reviewing the candidate genes. Angiotensinogen gene in renin angiotensin system was first described as a strong candidate associated with the onset of hypertension. Variation in the angiotensinogen, which is the precursor of potent vasoactive hormone angiotensin II, has been associated with variation in plasma angiotensinogen levels. The aim of this study was to investigate the correlation between the M235T and T174M polymorphisms of the angiotensinogen gene and their roles in developing of essential hypertension in Turkish subjects in Trakya region.

Our study involved 115 subjects, 75 hypertensive and 40 age matched normotensive for M235T gene polymorphism and 118 subjects, 78 hypertensive and 40 age matched normotensive for T174M gene polymorphism. Consents were obtained from all the participated subjects. M235T and T174M polymorphisms of the angiotensinogen gene was investigated using allele specific polymerase chain reaction assay and restriction fragment length polymorphism .

The genotype and allele distribution of the M235T and T174M variant was same in hypertensives and age matched normotensives.

The M235T and T174M variant of the angiotensinogen is not associated with essential hypertension.

**Key words:** Angiotensinogen, M235T, T174M, Hypertension, Polymorphism

## KAYNAKLAR

1. Doç. Dr. Tekin Akpolat, Doç.Dr. Nuro! Arık. Nefroloji El Kitabı. Basım Yılı:1996, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. ISBN No: 975-7109-04-5, Sayfa sayısı: 336
2. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. White WB, Giles T, Bakris GL, Neutel JM, Davidai G, Weber MA. 2006 Jan;151(1):176-84.
3. Jeunemaitre X, Soubrier F., Kotelevtsev Y., V., Lifton R. P., Williams C. S., Charru A., 4. Hunt S. R., Hopkins P. N., Williams R. R., Lalouel JM., Corvol P., Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen, Cell, 1992; 71:169-180.
4. Horan M., Lenfant C., Epidemiology of blood pressure and predictors of hypertension. Hypertension, 1990; 15:120-124.
5. Schmidt S, Van Hooft IM, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure. J Hypertens 1993; 11: 345-8.
6. Akbulut Tamer ve ark. Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin erken koroner arter hastalığı gelişimindeki rolü. Türk Kardiyolo.Dern. Arş 2004; 32: 23-27.
7. Karolina K. At 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.
8. Gaillard I, Clasuer E, Corvol P: Structure of human angiotensinogen gene . DNA 1989; 8:87-99.
9. Gaillard-Sanchez I., Mattei MG., Clauser E., Corvol P:Assignment by in situ hybridization of the angiotensinogen to chromosome band 1q4, the same region as the human renin gene. Hum. Genet., 1990; 84:341-3.
10. Arthur C. Guyton, M.D. (Çeviri: Prof. Dr. Nuran Gökhan, Prof. Dr. Hayrün!isa Çavuşoğlu).Textbook of Medical Physiolog 7. Edition. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevi. 1996.
11. Arne P.at al. Angiotensin – Coverting Enzyme and Heart Chymase Gene polymorphism in Hypertrophic Cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 1996; 78: 362-364.
12. The Adam Healt Illustrated Encylopedia-NLM. Hypertension. 1997-2007, A.D.A.M.
13. Kaplan NM, Lieberman E, Neal VM. Kaplan’s Clinical Hypertension. Kaplan NM (ed), Lippincott Willams Wilkins. 2002; New York.
14. Stimpel M. Arterial Hypertension. Stimpel M (ed) Wolter de Gruyten, 1996; New York.

15. Turkish Society of Cardiology .2007.
16. Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Mild Hypertension Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liason Committe. BMJ. 1993; 307: 1541-1546.
17. 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.
18. Dr.Murat Çınarsoy. Amerikan Diyabet Birliği 2005 Yılı Önerileri Sted 2005. Cilt 14. Sayı 3.
19. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-2571.
20. Ming –Chia Hsie at al. Increased frequency of Angiotensin – Convertin Enzyme DD genotype in patients with type diabetes in Taiwan. Nephrol Dial Transplant 2001;15: 1008-1013.
21. Mitchell PL, et al: Effect of vertical displacement on the arm on indirect blood pressure measurement. N Engl J Med 1964: 271:72-74.
22. Dallas HW et al: Diagnostik evaluation of the patient with systemic arterial hypertension. The Heart. Ed. RC Sclant 8. Baskı. New York, McGraw-Hill, 1994:1403.
23. The Fifth of the Joint National Committe on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV).Arch Intern Med 1993:153:154-183.
24. Fotherby MD. Putter JF, Reproducibility of ambulatory and clinic blood pressure measurement in elderly hypertensive sub-jects, J Hypert. 1993; 11:573-579.
25. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G: Difference between clinic and day time blood pressure is not a measure of the white coat effect. Hypertension 1998; 31; 1185.
26. O'Donnell C. At. Al. Evidence for association and Genetic Linkage of the Angiotensin- Converting Enzyme Locus with Hypertension and Blood Pressure in Men but Women in the Framingham Heart Study. Circulation. 1998; 97: 1766-1772.
27. Whelton PK. Epidemiology of hypertansion. Lancet, 1994, 344: 101-106.
28. Prof. Dr. M. Remzi Önder, Doç. Dr. Adem Akıllı. Hipertansiyon. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ladin Matbaacılık. Nisan, 1998; İzmir.
29. Gian Paolo R. At al. Exclusion of the ACE I / D Gene polymorphism as a Determination of endothelial Dysfunction. Hypertansion. 2001;37: 293 – 300.

30. Jun – Hyun Yoo. 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.
31. Yau – Jiunn Lee, Jack C.R. Tsai. ACE Gene insertion / deletion polymorphisim Associated with 1998 world healt organisation definition of metabolic syndrome in chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1002 – 1008.
32. 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.
33. Harrap SB: Hypertension: Genes versus enviroment. *Lancet* 1994; 344: 169-71.
34. Pratt RE, Dzau VJ: Genomics and hypertension: Concepts, potenials and oppotunities. *Hypertension* 1999; 33: 238-47.
35. Kaplan NM: Primary Hypertension: Pathogenesis. In *Clinical Hypertension*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 41-101.
36. Devereux RB, Pickering TG: Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl 8):34-8.
37. T. Sipahi. At al. Association between ACE Gene insertion (I) / deletion (D) polymorphism and primary hypertansion in Turkish patients of Trakya Region. *Biotechnol & Biotechnol Eq.* 2006. 20; (2): 104 -108.
38. Payne MN, Mc Donald F, Murray RG, Barlett WA. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening (letter). *Circulation* 1994; 90: 2566.
39. Dr. Mustafa ARICI,<sup>a</sup> Dr. Şali ÇAĞLAR<sup>a</sup>. Renal Hipertansiyona Genel Bakış. <sup>a</sup>İç Hastalıkları AD Nefroloji BD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA. Yıl:2005. Cilt:1 Sayı:38.
40. Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al: Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: The Cardia Study. *J Hum Hypertens*. 1999; 13:13.
41. Donnita Crisan and Jeanne Carr. Angiotensin I- Converting Enzyme; Genotype and Disease Associations. *Journal of Moleculer Diagnostics* 2000; 2 (3) : 105 -115.
42. Cutler JA, Follman D, Allender PS: Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl): 643-51.
43. Stamler R.Implications of the INTERSALT study: *Hypertension*, 1991, 17(Suppl.1):1017-1020.

44. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: result for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *British medical journal*, 1988, 297:319-328.
45. Yamori Y et al. Gene environment interaction in hypertension, stroke and atherosclerosis in experimental models and supportive findings from a worldwide cross-sectional epidemiological survey: a WHO-CARDIAC Study. *Clinical experimental pharmacology, physiology supplement*. 1992, 20:43-52.
46. Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA for the MRFIT research group: Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients: findings of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Circulation* 1996; 94: 2417-23.
47. Vajay V. et al. Association between ACE Gene polymorphism and Diabetic Nephropathy in South Indian patients. *J.Pancreas* 2001; 2 (2): 83 – 87.
48. Torossov M, Singh A, Fein SA: Clinical presentation, diagnosis, and hospital outcome of patients with documented aortic dissection: The Albany Medical Center Experience, 1986 to 1996. *Am Heart J* 1999, 137: 154-61.
49. Hughson WG, Mann JJ, Garrod A: Intermittent claudication; prevalence and risk factors. *BMJ* 1978; 1: 379-81.
50. Dawber TR: The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. 1980; Cambridge, Ma: Harvard University Press.
51. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey 1 Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med* 1997;6:43-9.
52. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998;32(3):521-6.
53. İ.E.Ulagay.İlaç Sanayi Türk A.Ş.'nin hazırladığı broşür. 1903.
54. Steen Anderson et al. Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: Interaction with ACE insertion-deletion genotype? *Kidney International* .2002; 62: 192-198.
55. Weaber B, Nussberger J, Brunner HR. The Renin-angiotensin system: role in experimental and human hypertension. In: Zanchetti A, Tarazi RC, eds. *Pathophysiology of hypertension: regulatory mechanisms*. Amsterdam, Elsevier, 1991,114:345-352.
56. Alwan AAS. Cardiovascular diseases in Eastern Mediterranean Region. *World health statistics quarterly*, 1993, 46(2):97-100.

57. Reddy KS. Cardiovascular diseases in India. World health statics quarterly, 1993,46(2):101-107.
58. Hungerbuhler P, Bovet P, Shamleye C. The cardiovascular diseases situation in Scychelles. World health statistic querterly, 1993, 46(2):108-112.
59. Yao Chonghua, Wu Zhaosu, Wu Yingkai. The chenging pattern of cardiovascular diseases in China. World health statistics querterly, 1993, 46(2):113-118.
60. Boedhi- Darojo R. The pattern of cardiovascular diseases in Indonesia. World health statistics querterly, 1993,46(2):119-124.
61. Muna WFT. Cardiovascular disorders in Africa. World health statistics querterly, 1993,46(2):125-133.
62. Burt V et al. Prevalence of hypertension in adult U.S. populations: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1991. Hypertension, 1995, 25(3):305-313. 6733.
63. Geografical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women agen 35-64 years. The WHO MONICA Projct. World health statistics quarterly, 1988, 4(3/4):115-140.
64. Manunta P, Vecchio DL, Amar K, Bianchi G: Genetic determinants and renal mechanisms in essential hypertension. J Human Hypertension 1996; 10(10):649-656.
65. Normotensive primary aldosteronism. Official Journal of the Turkish Society of Nephrology. Murat Meral, Ali Çelik, Özkan Güngör, Serkan Yıldız, Ömer Binicier, Ali Saklamaz, Mehmet Ali Koçdor, Sena Yeşil, Taner Çamsarı. 2005; 14(3) 149-151.
66. Nefroloji El Kitabı. Doç. Dr. Tekin Akpolat, Doç. Dr. Cengiz Utaş, Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar. Basım Yılı: 1999. Güzel Sanatlar Matbaası A.Ş. İSTANBUL. ISBN No: 975-96475-1-6 Sayfa sayısı: 490
67. Murat Yalçın, Esra Yalçın. Esansiyel Hipertansiyonda Genetik Etmenler, STED • 2004 • cilt 13 sayı 1: 9-11.
68. Bilsborough W, Green DJ, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, O'Driscoll GJ, Taylor RR. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. Atherosclerosis 2003;169(1):131-8.
69. Labarthe DR: Hypetension. Wallace RB. Doebbelig BN (Ed): Public Health & Preventive Medicine. Fourteenth edition. Stamford. Connecticut.1998: 949-957.
70. Çocuk Yaş Grubu Hipertansiyonlarının Toplu Sonuçları. Alpan CURA Sevgi MİR Caner KABASAKAL Osman DÖNMEZ. 2000; Ege Tıp Dergisi 2000 ; 39 : 123-29 (1).



71. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003.
72. Eberhard Passarge. Prof. Dr. Güven Lüleci, Prof. Dr. Meral Sakızlı, Dr. Özgül Alper. Renkli genetik atlası Jürgen Wirth tarafından hazırlanan 174 renkli şekil. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2000. Moleküler Genetik. 66.

## RESİMLEMELER LİSTESİ

### Şekiller:

### Sayfa

Şekil 1: Kanın Arter Duvarlarına Uyguladığı Güç (12).....	3
Şekil 2: İdeal Tansiyon Değeri (15).....	5
Şekil 3: Tansiyon Yükselmesinde Ventrikül Duvarlarının Kalınlaşması (12).....	9
Şekil 4: Kronik Hipertansiyonun Sebep Olabileceği Organ Hasarları (12).....	18
Şekil 5: Hipertansiyon ve Ateroskleroz (53).....	19
Şekil 6: Anjiyotensin II'nin Sentezi ve Etkisi (28).....	20
Şekil 7 :Kan Örneklerinden DNA İzole Yöntemi.....	30

### Tablolar:

Tablo 1: Günlük Aktivitelerin Tansiyon Değerleri Üzerindeki Etkileri (15).....	6
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü/Uluslar arası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 Yaş Üzerindeki Erişkinlerde Kan Basıncı Yüksekliğine Göre HT Tanımı (16).....	7
Tablo 3: 1997 Yılında ABD Birleşik Ulusal Komitenin (JNC) 6. Raporunda, erişkinler için kabul edilen HT tanımı ve sınıflandırılması (19).....	7
Tablo 4 : Esansiyel hipertansiyon etiolojisinde suçlanan genetik bozukluklar (67).....	22
Tablo 5 : M235T ve T174M gen polimorfizmleri için kullanılan primer tablosu ve restriksiyon enzimlerinin kesim sonuçları.....	33
Tablo 6: M235T İçin Kontrol ve Hasta Gruplarının Klinik Bulguları.....	34
Tablo 7: T174M İçin Kontrol Ve Hasta Gruplarının Klinik Bulguları.....	34
Tablo 8: M235T genotiplerinin Kontrol ve Hasta guruplarındaki dağılışları .....	38
Tablo 9: T174M genotiplerinin Kontrol ve Hasta guruplarındaki dağılışları .....	38

### Resimler:

Resim 1: Hasta ve kontrol DNA örneklerinin %0,5'lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.....	35
Resim 2: Hasta ve kontrol DNA'larının 235. kodonunu içeren bölgelerin PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.....	35

<b>Resim 3:</b> Hasta ve kontrol DNA'larının 174. kodonunu içeren bölgelerin PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.....	36
<b>Resim 4:</b> Hasta ve kontrol DNA'larının 235. kodonunu içeren bölgelerin enzim kesim sonucu %2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.....	36
<b>Resim 5:</b> Hasta ve kontrol DNA'larının 235. kodonunu içeren bölgelerin enzim kesim sonucu %2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.....	37
<b>Resim 6:</b> Hasta ve Kontrol DNA'larının 174. kodonunu içeren bölgelerin enzim kesim sonucu %2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.....	37

## ÖZGEÇMİŞ

**Arzu AY**

**Doğum Tarihi:** 20. 01. 1978

### **EĞİTİM:**

**1987 – 1988** Samsun, 23 Nisan İlköğretim Okulu

**1990 – 1991** Kars, Gazi Kars Ortaokulu

**1992 – 1994** Eskişehir, Atatürk Lisesi

**1996 – 2001** Edirne, Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü

**2004 – 2007** Edirne, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Yüksek Lisansı

### **YAYINLAR :**

#### **Uluslararası Hakemli Dergi Makaleleri:**

T. Sipahi, M. Budak, S. Şen, **A. Ay**. Association between ACE Gene insertion (I) / deletion (D) polymorphism and primary hypertension in Turkish patients of Trakya Region. Biotechnol & Biotechnol Eq. 2006. 20; (2); 104 -108

#### **Ulusal Kongre ve Sempozyum Bildirileri:**

Tamam Sipahi, Metin Budak, **Arzu Ay**, Saniye Şen, Seralp Şener: Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması. XVII. Ulusal Biyofizik Kongresi 7-9 Eylül 2005 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İzmir.




T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 10

18- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 11.08.2005 tarihinde Karar Tarihi: 11.08.2005 Hipertansiyonlu Hastalarda Anjiyotensinogen M235T/T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması" adlı TÜTFEK-2005/094 protoko no.lu Araş.Gör.Arzu AY'ın in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya Doç.Dr.H.Betül UĞUR ALTUN izinli olması nedeniyle katılamadı. Diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Biyofizik ve Nefroloji Anabilim Dallarında yapılacak Yrd.Doç..Dr.Tammam SİPAHİ'nin yürütücüsü olduğu, Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; ; Helsink Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

  
Doç.Dr.Selma SÜER GÖKMEN  
BAŞKAN  
Biyokimya Uzmanı

Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN  
Klinisyen Üye  
İç Hastalıkları Uzmanı  
(İZİNLİ)

Doç.Dr.Ümit Nusret BAŞARAN  
Klinisyen Üye  
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Doç. Dr. Dilek MEMİŞ  
Klinisyen Üye  
Anesteziyoloji Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA  
Üye  
Patoloji Uzmanı

Doç.Dr.Dikmen DÖKMECİ  
Üye  
Farmakolog

Ecz.İmran OĞUZ  
Üye  
Eczacı

Doç. Dr. Betül BİNER ORHANER  
Üye  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

Posta Adresi :  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel ( 0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: ( 0-284)2357652

