

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF KİŞİLERİN AİLESİNDE
GENETİK POLİMORFİZM
VE
LİPİD PROFİLİ

Dr. Abdullah Sezai DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2008

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF KİŞİLERİN AİLESİNDE
GENETİK POLİMORFİZM
VE
LİPİD PROFİLİ

Dr. Abdullah Sezai DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yeltekin DEMİREL

SİVAS
2008

TEŐEKKÜR

Tezimin bütün aŐamalarında bilgi ve tecrübesini benle paylaŐan sevgili hocam Doç. Dr. Yeltekin DEMİREL'e, Aile Hekimliği Anabilim Dalında çalışmaya baŐladıđımdan beri bana her türlü konuda destek olan çok sevgili sayın hocam Prof. Dr. R.Erol SEZER'e, son dönemde yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Can TURAN'a, tezimin baŐından beri tezimle ve uzmanlığıyla ilgili her türlü konuda yardımcı olan Tıbbi Genetik AD Öğretim Üyesi sayın hocam Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR'e, her zaman beraber çalıŐmaktan keyif aldığım bölümdeki arkadaşlarıma, uzmanlık süresi boyunca çalıŐtıđım bölümlerde bize her türlü konuda yardımcı olan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık sürecinin her döneminde tüm zorluklara ve mesafelere tahammül gösteren biricik eŐime, kızıma sonsuz sevgi ve Őukranlarımı sunarım.

ÖZET

Hipertansiyon, dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Özellikle hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar için en az hipertansiyon kadar önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun ailevi bir özelliği olduğu ve özellikle ACE ve MTHFR'yi içeren çeşitli gen polimorfizminin hipertansiyonla ilişkili olduğu araştırmalarda gözlemlenmiştir.

Çalışmamız iki aşamada planlandı. İlk aşamada; 45 yaş altı popülasyonda CVD gen mutasyonunu değerlendirmek için, esansiyel hipertansiyona sahip 50 kişilik vaka grubu ve aynı yaş grubu ve cinsiyette tansiyonu normal sınırlarda olan 50 kişilik kontrol grubu seçildi. Vaka grubu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Kardiyoloji Polikliniğine başvuran hastalardan seçilirken, kontrol grubunun seçimi soruşturma tekniğiyle toplum taramasından yapıldı. Çalışmanın ikinci aşamasında, vaka grubundaki ACE gen polimorfizmi DD homozigot olan hastaların birinci derece akrabası (anne-baba ve kardeşler) 50 kişiden oluşan aile grubu, genetik polimorfizm açısından değerlendirildi.

Vaka ve aile grubunda 12 gen içinde, iki gende kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlemlenmiştir. FV G1691 heterozigot mutasyon açısından vaka ve aile grubu, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Vaka grubunda 8 kişi (%16), aile grubunda da 9 kişi (%18) FV G1691 gen polimorfizmi açısından heterozigotken, kontrol grubunda sadece 1 kişi heterozigot mutasyona sahipti (%2).

Vaka grubunda ACE DD homozigot gen polimorfizmi oranı %42'ydi ve bu oran kontrol grubundan (%18) anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Aile grubunda, ACE DD olanların sayısı 44'tü (%88). Kalan 6 kişi, ID alleleline sahipti. Normal (II) mutasyona sahip birey bulunmamaktaydı.

Total kolesterolü 200 mg/dL ve üzeri olanların % 62.5'i vaka grubundaydı ve bu oran, kontrol grubuna göre (%37.5) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Aile grubunda bu oran %66'ydı. HDL ortalama değerleri 3 grupta da düşüktü (vaka grubunda 41.93 ± 11.22 mg/dL, aile grubunda 40.38 ± 13.42 ve kontrol grubunda 44.93 ± 15.24 mg/dL). Vaka grubunda LDL ortalaması 133.59 ± 32.18 mg/dL, aile grubunda 137.79 ± 30.75 mg/dL ve kontrol grubunda 123.35 ± 32.87 mg/dL olarak belirlendi. Total kolesterol/HDL kolesterol oranı; vaka grubunda 4.978 ± 1.41 , aile grubunda 5.70 ± 2.32 ve kontrol grubunda 4.670 ± 1.83 'tü.

Aile grubunda hipertansiyon prevalansı %56'ydı (45 yaş ve altı bireylerde %37).

40 yaş öncesi hipertansiyon tanısı alanların oranı %42.9'tu.

Çalışmamızda vaka grubunda ACE geni DD genotipinin yüksek olması ve aile grubunda bu genotipin grubun büyük çoğunluğunda var olması ve II genotipinin bulunmaması, esansiyel hipertansiyon oluşumunda ACE geninin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Vaka ve aile grubunda FV G1691 heterozigot mutasyonunun yüksek olduğu saptanmasına rağmen, bu konuda literatürde yeterli çalışma bulunmadığı için, hipertansiyonla ilişkisini ortaya koymak için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Hem vaka hem de aile grubunda kolesterol, LDL değerleri ve total kolesterol/HDL oranının yüksek, HDL değerlerinin düşük olması, lipid değerlerini normal sınırlara getirmek için gerekli hayat tarzı değişikliklerinin yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, hipertansiyon etiyojisi sorgulanırken, genetik faktörler de göz önünde tutulmalıdır ve hipertansiyondan sorumlu tutulan genlerle ilgili çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca hipertansif hastalar değerlendirilirken tüm aile bireylerinin taranması yapılarak, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar açısından takip edilmelidir. Özellikle 40 yaş öncesi hipertansiyon tanısı konmuş olan hastalar ve ailesi hem genetik açıdan, hem de diğer risk faktörleri (VKİ, lipid profili, sigara, alkol,..) açısından takip edilmelidir. Hipertansiyondan korunma ve hipertansiyonu kontrol altına alma bakımından önem arz eden hayat tarzı değişikliklerinin uygulanması sağlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, lipid profili, genetik yatkınlık

ABSTRACT

Hypertension is one of the causes that lead to mortality and morbidity on the world. Especially hyperlipidemia is an important risk factor for cardiovascular diseases as well as hypertension. Researches are observed that hypertension was familial nature and that gene polymorphism, included ACE and MTHFR, was associated with hypertension.

Our study is planned at two stages. At first stage, 50 essential hypertensive patients who applied to Cardiology Outpatient Clinic of Cumhuriyet University Medical Faculty for case group and 50 normotensive people for control group who were at same age group and same sex with patients in case group were selected. People in control group were selected by investigation technique from community screening. At second stage, 50 first degree relatives (parent and siblings) of hypertensive patients who had ACE DD mutation were evaluated about genetik polymorphism.

In case and family group, it was observed statistival difference compared to control group in term of two genes.

In case and family group, it was observed statistival difference compared to control group in term of FV G1691 heterozygote mutation ($p<0.05$). While 8 persons (%16) in case group, 9 persons (%18) in family group had heterozygote mutation, only one person (%2) in control group had heterozygote mutation.

In case group, the rate of ACE DD homozygote mutation was %42 and this rate was statistically higher than control group (%18) ($p<0.05$).

In family group, 44 persons (%88) had ACE DD and 6 persons had ACE ID heterozygote mutation. No person had normal mutation (II).

The rate of participant whose total cholesterol was ≥ 200 mg/dL was %62.5 in case group and this rate statistically higher than control group (%37.5) ($p<0.05$). This rate was %66 in family group. The HDL mean levels were low in three groups (case group: 41.93 ± 11.22 , family group: 40.38 ± 13.42 and control group: 44.93 ± 15.24 mg/dL). In case, family and control group, The average LDL levels were 133.59 ± 32.18 , 137.79 ± 30.75 mg/dL and 123.35 ± 32.87 mg/dL, respectively. Total cholesterol/HDL ratios were 4.97 ± 1.41 in case group, 5.70 ± 2.32 in family group and 4.67 ± 1.83 in control group.

In family group, hypertension prevalance was %56 (%37 in persons under 45 years old). The rate of the patients whose diagnosis of hypertension was taken before 40 years old was %42.9.

In our study; ACE DD genotype is high in case group and this genotype is present in most of family group and II genotype is present in none of it. This result is to be considered ACE gene may have a part in constitution of essential hypertension.

In case and family group, although FV G1691 heterozygote mutation is high, there is no sufficient study in literature. Therefore, it is to need to perform much more study to expose the relation of hypertension and FV G1691 heterozygote mutation.

In both of case and family group, cholesterol and LDL levels, total cholesterol/HDL ratio are high, HDL levels is low. Therefore, it is to consider needing to do life style modifications that is need to get lipid levels normal.

Consequently, when etiology of hypertension is investigated, genetic factors are considered and the researches about genes that were responsible of hypertension must be performed. Also, while hypertensive patients are evaluated, all family members should be screened and be followed up in terms of hypertension and other cardiovascular diseases. Especially the patients whose diagnosis of hypertension was taken before 40 years old and their family members should be followed up in terms of both of genetic and other risk factors (BMI, lipids, smoking, alcohol,..). Life style modifications related to the prevention and control of hypertension should be performed.

Keywords: Hypertension, lipid profile, genetic susceptibility

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tanım.....	5
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Kan Basıncı Ölçüm Tekniği.....	11
2.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi.....	12
2.5. Hipertansiyonun Nedenleri.....	13
2.5.1. Kalp debisi.....	13
2.5.2. Aşırı sodyum alımı	13
2.5.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS).....	14
2.5.4. Stress ve aşırı sempatik etkinlik	16
2.5.5. Şişmanlık	16
2.5.6. Sigara	16
2.5.7. Etiyolojide sujlanan diğer etmenler.....	17
2.5.8. Katkıda bulunan etmenler	17
2.6. Sekonder Hipertansiyon.....	18
2.7. Sistolik Hipertansiyon.....	19
2.8. Hiperlipidemi.....	19
2.8.1. Hipertansiyon ile Hiperkolesterolemi Birlikteliği.....	23
2.9. Hipertansiyon ve Genetik.....	24
2.10. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi	26
2.10.1. ACE geni ve hipertansiyon.....	27
2.10.2. ACE Gen Polimorfizmi ile İlişkili Hastalıklar.....	28
2.10.2.1. ACE Gen Polimorfizmi ve Koroner Arter Hastalığı.....	28

2.10.2.2. ACE Gen Polimorfizmi ve Sol Ventrikül Hipertrofisi (LVH).....	29
2.10.2.3. ACE Gen Polimorfizmi ve Ateroskleroz	29
2.10.2.4. ACE Gen Polimorfizmi ve Venöz Tromboz.....	30
2.11. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi	30
2.11.1. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni C677T Polimorfizmi.....	30
2.11.2. MTHFR C677T ve Serebrovasküler Hastalıklar.....	31
2.11.3. MTHFR C677T ve Venöz Tromboz.....	31
2.11.4. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni A1298C Polimorfizmi.....	31
2.11.5. MTHFR A1298C ve C677T Mutasyonları ve Hipertansiyon.....	32
2.12. Apo E Gen Polimorfizmi.....	32
2.13. Apolipoprotein B (Apo B) Gen Polimorfizmi.....	33
2.14. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1) Gen Polimorfizmi.....	34
2.15. Protrombin (Faktör II) Gen Polimorfizmi.....	35
2.16. Faktör V Gen Polimorfizmi.....	36
2.16.1. Faktör V Leiden mutasyonu (FV G1691A).....	36
2.16.2. Faktör V R2 (H1299R) polimorfizmi.....	37
2.17. Glikoprotein (GP) IIIa Gen Polimorfizmi.....	38
2.18. Faktör XIII Gen Polimorfizmi.....	38
2.19. Beta Fibrinojen Gen Polimorfizmi.....	39
3. MATERYAL VE METOD.....	41
4. BULGULAR	49
5.TARTIŞMA.....	67
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
7.KAYNAKLAR.....	85
EK 1: TARAMA FORMU.....	107

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Apo B	: Apolipoprotein B
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
EHT	: Esansiyel Hipertansiyon
Apo E	: Apolipoprotein E
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
APC	: Aktif Protein C
APC-R	: Aktif Protein C Rezistansı
GPIIIa	: Glikoprotein IIIa
FV	: Faktör V
FXIII	: Faktör XIII
FVIII	: Faktör VIII
JNC	: Joint National Committee (Ortak Ulusal Komite)
DM	: Diyabetes Mellitus
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
AI	: Anjiyotensin I
AII	: Anjiyotensin II

KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
ATP III	: Adult Treatment Panel III
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LPL	: Lipoprotein Lipaz
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
Metil THF	: Metil Tetrahidrofolat
ADP	: Adenozin Difosfat
ECTIM	: Etude Cas-Te'moins Sur L'Infarctus Du Myocarde
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
SCORE	: Systematic Coronary Risk Evaluation: Koroner Risk Değerlendirmesi
MONICA	: MONItoring CARDiovascular disease
NCEP	: National Cholesterol Education Program
PCR	: Polymerase Chain Reaction
CVD	: Cardiovascular Disease

TABLolar

Tablo 1-	JNC 7'ye Göre 18 Yaş ve Üzeri Erişkinlerde Kan Basıncı Sınıflandırması.....	6
Tablo 2-	JNC 6 ile JNC 7'deki Hipertansiyon Sınıflandırmasının Karşılaştırması.....	7
Tablo 3-	Yaş Gruplarına Göre Hipertansiyon Prevalansı.....	9
Tablo 4-	Erişkinde Kullanılması Gereken Tansiyon Aleti Manşon Boyutu.....	12
Tablo 5-	ATP III- Erişkin Açlık Kanı Lipidleri İçin Tavsiye Edilen Sınırlar.....	21
Tablo 6-	Vaka-Kontrol Grubu Sosyodemografik Özellikleri, Tansiyon, Lipid Ve AKŞ Değerleri	49
Tablo 7-	Cinsiyete Göre Hipertansiyon Başlama Yaşının Dağılımı.....	50
Tablo 8-	Hipertansiyon Evresi ve Antihipertansif İlaç Kullanma Durumu.....	50
Tablo 9-	Antihipertansif İlaç Kullanımı ve Tansiyon Kontrol Durumu.....	51
Tablo 10-	Ailevi Tansiyon Hikayesi ile Tansiyon Evresi İlişkisi.....	51
Tablo 11-	Vaka-Kontrol Grubunda Ailevi Hipertansiyon Hikayesi...51	
Tablo 12-	Vaka-Kontrol Grubunda Ailede Kalp-Damar Hastalığı Hikayesi.....	52
Tablo 13-	VKI'nin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	52
Tablo 14-	Vaka-Kontrol Grubunda Lipid Profili.....	53
Tablo 15-	Cinsiyete Göre, Lipid Profili Dağılımı.....	53
Tablo 16-	Kolesterol Sınıflaması ve KB Değerleri Arasındaki İlişki.....	54

Tablo 17-	Vaka-Kontrol Grubunda Genetik Polimorfizmlerin Dağılımı.....	56
Tablo 18-	Cinsiyete Göre, ACE Mutasyonunun Dağılımı.....	58
Tablo 19-	ACE Geni İle Hipertansiyon Başlama Yaşı Arasındaki İlişki.....	58
Tablo 20-	ACE Gen Mutasyonu ve Hipertansiyon Evresi İlişkisi	58
Tablo 21-	ACE Gen Mutasyonu ve Ailede Hipertansiyon İlişkisi....	59
Tablo 22-	ACE Gen Mutasyonu ve VKİ İlişkisi.....	59
Tablo 23-	ACE Gen mutasyonu ve Lipid Profili.....	60
Tablo 24-	Vaka-Kontrol Grubunda ACE Geni D Ve I Alleli Açısından Dağılımı.....	60
Tablo 25-	Aile Grubunun Sosyodemografik Özellikleri, Tansiyon, Lipid Ve AKŞ Değerleri.....	60
Tablo 26-	Aile Grubunda Tansiyon Evresine Göre Dağılım	61
Tablo 27-	45 Yaş Altı Aile Bireylerinde Tansiyon Evresine Göre Dağılım.....	61
Tablo 28-	Cinsiyete Göre, Tansiyon Başlama Yaşlarının Dağılımı...	62
Tablo 29-	Aile Grubunda ve 45 Yaş Altı Aile Bireylerinde VKİ Dağılımı.....	62
Tablo 30-	Aile Grubunda Hipertansiyonu Olanlarda VKİ Dağılımı...	63
Tablo 31-	Aile Grubu, 45 Yaş Altı Aile Bireylerinde ve Hipertansif Aile Bireylerinde Lipid Profili	63
Tablo 32-	Aile grubu ve 45 Yaş Altı Aile Bireylerinde Ortalama Lipid Değerleri.....	64
Tablo 33-	Hipertansif Kişilerde Ortalama Lipid Değerleri.....	64
Tablo 34-	Aile Grubunda Genetik Polimorfizm Dağılımı	65
Tablo 35-	Aile-Kontrol Grubunda ACE Gen Polimorfizmi ve Ortalama Yaş Değerleri.....	66
Tablo 36-	ACE ve Hipertansiyon Evresi.....	66

ŞEKİLLER

Şekil 1- Vienna Lab CVD StripAssay.....48

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Bu çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda
"TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../ 2008

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2000/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. T-334).

1. GİRİŞ

Hipertansiyon dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve dünya genelinde 1 milyar kişinin hipertansiyon hastası olduğu bilinmektedir (1-3). Sadece ABD’nde 50 milyondan fazla kişi antihipertansif ilaç tedavisi almaktadır (1-3). Hipertansiyon tedavisinin, inme ve iskemik kalp hastalığı insidans ve prevalansında çok belirgin düşüşler sağladığı gösterilmiştir (3,4).

Türkiye’de 2003’de yürütülen nüfus tabanlı kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada, hipertansiyon prevalansı (yaşa ve cinse ayarlı) %31.8 olarak belirlenmiştir (5). TEKHARF Çalışmasında, sistolik kan basıncı (SKB) 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) 90 mmHg üzerinde bulunanların oranının erişkin nüfusun üçte birini oluşturduğu saptanmıştır (6).

Antihipertansif tedavinin halk sağlığı açısından en önemli hedefi; kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Klinik çalışmalarda; antihipertansif tedaviyle birlikte inme insidansında ortalama %35-40, miyokard infarktüsü (Mİ) riskinde ortalama %20-25, kalp yetmezliği riskinde %50’den fazla azalma görülmektedir (2).

Araştırmalar sonucunda, genetik faktörlerin hipertansiyon oluşumundaki rolünün %30-60 oranında olduğu gösterilmiştir (2,7). Aile hikayesi pozitifliği ve hipertansiyon görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda; ailesinde hipertansiyon olanlarda hipertansiyon görülme riskinin arttığı ve hipertansiyonlu aile üyesi sayısı arttıkça, riskin de arttığı gösterilmiştir (8-12).

Esansiyel hipertansiyonla anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizminin birlikteliğini araştıran bir çalışmada, ACE DD genotipinin ciddi hipertansiyon hastalarında ve pozitif aile hikayesi olanlarda predispozan etkiye sahip olduğu saptanmıştır (13). ACE, hipertansiyonun etiolojisinde bağımsız risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilmiştir (13). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, anjiotensinojen ve ACE gen polimorfizmlerinin esansiyel hipertansiyon için genetik predispozan olduğu gösterilmiştir (14-16). Ancak, farklı popülasyonlarda hipertansiyonla ACE ve/veya anjiotensinojen gen

polimorfizmleri arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (17-19).

Esansiyel hipertansif hastalarda metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizminin (C677T ve A1298C) birlikteliği ve homosistein seviyelerinin belirlenmesini temel alan bir çalışmada, bu alleller ve eş zamanda bulunan MTHFR 677 CT/1298 CC genotiplerinin artmış hipertansiyon riskiyle ve MTHFR 1298 CC genotipinin daha yüksek homosistein seviyeleriyle birlikte bulunduğu gözlemlenmiştir (20). MTHFR C677T geninin, esansiyel hipertansiyon için risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (21).

Kardiyovasküler hastalıklar için hipertansiyonla birlikte diğer önemli bir risk faktörü hiperlipidemidir. Hiperlipidemi, özellikle de LDL yüksekliği; koroner arter hastalığı (KAH) için major risk faktörlerinden biridir. Hiperlipidemiye sigara kullanımı ve/veya yüksek kan basıncı eşlik ederse bu risk artmaktadır. Gelecek on yıllık periyotta gelişecek koroner kalp hastalığı mutlak riskinin belirlenmesi için kullanılan Framingham Skor Sistemine göre; yaş, cinsiyet, sigara, total kolesterol, HDL , sistolik kan basıncı risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (22). Bu nedenle hipertansiyon kontrolü yanında, lipid düzeylerinin de kontrol edilmesi önem taşımaktadır. Dislipideminin takip eden hipertansiyon gelişimine öncülük edebildiği öne sürülmektedir (23,24). Plazma lipidlerinin erkeklerde hipertansiyonun riskini belirlemede yararlı olabileceği gösterilmiştir (23). Lipoprotein(a), KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hiperlipidemi ve/veya hipertansiyonla birlikte görülmesi, prematür KAH riskini büyük oranda arttırmaktadır (25).

Apo B 100, LDL'nin ana apolipoproteinidir ve LDL reseptörü için ligand görevi görür. Esansiyel hipertansiyonun Apolipoprotein B geniyle ilişkisini araştıran bir çalışmada, Apo B gen varyasyonlarının esansiyel hipertansiyonun gelişiminde önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir (26). Ancak diğer bir çalışmada, Apo B genetik polimorfizmiyle esansiyel hipertansiyon arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (27).

Apo B'ye benzer şekilde LDL reseptörü için ligand görevi gören Apo E'nin çeşitli popülasyonlardaki çalışmalarda kardiyovasküler hastalığa öncülük

eden aterosklerozu etkilediği vurgulanmaktadır. Apo E ve lipid profiliyle esansiyel hipertansiyonun ilişkisini araştıran bir çalışmada; Apo E epsilon 4 allelinin hasta grupta kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat yüksek insidanda olduğu gözlemlenmiştir. Aynı şekilde; Apo E epsilon 4 allelinin aile hikayesi pozitif grupta, aile hikayesi negatif gruba göre yaklaşık iki kat yüksek olduğu gösterilmiştir. Apo E epsilon 4 alleli olan hastalar olmayanlara göre, daha yüksek LDL ve total kolesterol seviyelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir (28). Diğer bir çalışmada; hipertansif hastalarda apolipoprotein E fenotip E3/2 ve epsilon 2 allelinin prevalansının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (29).

KAH olan Türk hastalarda G20210A Protrombin geninin daha yüksek prevalansta bulunduğunu gözlemleyen bir çalışmada, bu genin bulunduğu grupla gen bulunmayan grup arasında hipertansiyon ve dislipidemi açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (30).

Esansiyel hipertansiyonu olan sigara içen hastalarda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), fibrinojen ve gen polimorfizmlerini değerlendiren bir çalışmada, sigara içmenin esansiyel hipertansiyonlularda PAI-1 4G/5G ve fibrinojen A455 allelinin protrombotik etkisini arttırdığını ve böylece kardiyovasküler hastalığın progresyonunu hızlandırdığını göstermiştir (31). PAI-1 4G/5G ve ACE ID gen polimorfizmleri ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda fibrinolitik aktivite arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, bu genotiplere sahip hipertansiflerde normotansiflere göre daha yüksek PAI-1 ve doku plazminojen aktivatör(t-PA) seviyesi görülmüş ve hipertansif vakalarda 4G/5G polimorfizm ve ID polimorfizm delesyon allelerinin bağımsız şekilde fibrinolizi modifiye ettiği gözlemlenmiştir (32).

Akut Mİ hikayesi olan veya primer hipertansiyonlu hastalarda aktif protein C resistansı (APC-R) ve faktör V leyden mutasyonunu araştıran bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertansiyonlu hasta grubunda APC-R ve faktör V Q506 (G1691) mutasyonunun anlamlı şekilde artmış insidanda olduğu gözlemlenmiştir (33).

Kardiyovasküler hastalıklarda genetik yatkınlığı saptamak için, bununla ilgili 12 geni [Faktör V G1691(Leyden), Faktör V H1299R(R2), Protrombin

G20210A, Faktör XIII V34L, β -fibrinojen -455G-A, PAI-1 4G-5G, GPIIIa L33P (HPA-1), MTHFR C677T, MTHFR A1298C, ApoB R3500Q, ApoE(E2, E3, E4), ACE] içeren bir çalışma planladık. Amacımız; öncelikle 45 yaş altı hipertansif kişilerde bu 12 genle ilgili yatkınlığı belirledikten sonra, genetik mutasyon bulunan hastaların ailesinde bu gen polimorfizmlerine ait yatkınlık olup olmadığını değerlendirmektir.

Bizim toplumumuzda, genetik polimorfizm ile ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunduğu gözönüne alındığında, hipertansif ailelerde hipertansiyonun genetik yatkınlığını ortaya koymanın hem hipertansiyon tedavisinin belirlenmesine, hem de hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasına katkısı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca; genetik yatkınlığı bulunan ailelerin takip altına alınarak, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini ve/veya genç yaşlarda bu hastalıklara yakalanmasını önlemek için gerekli olan hayat tarzı değişiklikleri ile ilgili eğitimlerin verilmesini sağlamayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Kan basıncı çok değişken olabilen kantitatif bir fenomendir. Kan basıncı ile kardiyovasküler hastalık (inme, Mİ, kalp yetmezliği), böbrek hastalığı ve mortalite arasında normotansif sınırlarda bile güçlü ve sürekli bir korelasyon vardır. Normal kan basıncının kardiyovasküler komplikasyonlarının oluşacağı bir üst sınırı yoktur. Bu nedenle, yüksek kan basıncı ya da hipertansiyonun tanımı biraz keyfi olmaktadır, ama hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinin planlanması amacıyla hipertansiyonun tanımlanmasının yapılması gerekmektedir (34,35).

Hipertansiyon, dinlenme anındaki devamlı şekilde sistolik kan basıncının ≥ 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının ≥ 90 mm Hg olmasıdır (34).

Nedeni bilinmeyen hipertansiyon (primer veya idiyopatik, essansiyel hipertansiyon), vakaların %85-95'ini oluşturmaktadır. Esansiyel hipertansiyon (primer hipertansiyon); renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, feokromositoma ve aldosteronizm vs. gibi sekonder nedenlerin olmadığı hipertansiyon tipidir. Tanımlanmış bir nedeni olan hipertansiyon (sekonder hipertansiyon), genellikle böbrek bozukluğuna bağlıdır. Hipertansiyon uzun süredir devam etmiyorsa veya ciddi değilse, herhangi bir semptom oluşturmayabilir (2,34).

Herhangi bir hastalığı olmayan ve antihipertansif ilaç kullanmayan 18 yaş ve üzeri kişilerde kan basıncı ile ilgili sınıflandırma yüksek kan basıncının saptanması, değerlendirilmesi, tedavisi ve önlenmesi ile ilgili Ortak Ulusal Komite'nin (JNC) 2003 yılında yapılan yedinci bildirisinde (JNC 7) yeniden düzenlendi (Tablo. 1) (2).

Son gelişmeler ışığında, JNC 7 raporunda hipertansiyon sınıflandırması değişmiştir. Kan basıncı 120-139/80-89 arasındaki kişileri ifade etmek için "prehipertansiyon" kategorisi eklenmiştir. Bu kategorinin eklenmesindeki ana etmen; bu kan basıncı değerlerine sahip kişilerde sağlıklı hayat tarzını uyumu için

erken müdahale edebilmek ve yaşla kan basıncının hipertansif seviyelere ilerlemesini azaltmak veya tamamen hipertansiyonu önleyebilmektir.

Tablo 1- JNC 7'ye Göre 18 Yaş ve Üzeri Erişkinlerde Kan Basıncı Sınıflandırması

Kan Basıncı Sınıflaması	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥160	≥100

JNC 6 raporundan diğer bir farkı, evre 2 ve 3 hipertansiyonun tek bir kategori altında toplanarak evre 2 hipertansiyon olarak adlandırılmasıdır. Bunun nedeni, her iki gruba yapılan yaklaşımın benzer olmasıdır. Ayrıca, 120/80 mmHg kan basıncı olanlar için JNC 6'da optimal denilmekteyken, JNC 7'de normal ifadesi kullanılmıştır (Tablo 2) (2,36).

Tablo 2- JNC 6 ile JNC 7'deki Hipertansiyon Sınıflandırmasının Karşılaştırması*

JNC 6	Kan Basıncı (mmHg)	JNC 7
Optimal	<120/80	Normal
Normal	120-129/80-84	Prehipertansiyon
Yüksek-normal	130-139/85-89	
Hipertansiyon	140/90	Hipertansiyon
Evre 1	140-159/90-99	Evre 1
Evre 2	160-179/100-109	Evre 2
Evre 3	≥180/110	

(*JNC 6 ve 7 arasındaki farkları gösteren bu tablonun genel bilgilerde yer almasının nedeni, bu tezde bahsi geçen ve JNC 7 raporu yayınlanmadan önce yapılan çalışmaların verilerinin daha anlaşılır olmasını sağlamaktır).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer almaktadır. Dünyadaki prevalansına bakacak olursak; 1 milyar kişinin hipertansiyon olduğu ve her yıl yaklaşık 7.1 milyon kişinin öldüğü bilinmektedir.

Sadece ABD’nde 50 milyondan fazla kişi ilaç tedavisi almaktadır. 2000 yılı itibariyle dünyada erişkin nüfusun %26.4’ünün hipertansiyonunun olduğu ve bu oranın 2025 yılında %29.2’ye çıkacağı öngörülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, suboptimal kan basıncının (>115 mmHg sistolik kan basıncı), serebrovasküler hastalığın %62’sinden ve iskemik kalp hastalığının %49’undan sorumlu olduğunu bildirmektedir (2,5). Hipertansif kişilerde obezite, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), serebrovasküler hastalık, sigara, sedanter yaşam ve başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere pek çok sistemik hastalığa ait risk faktörleri belirgin düzeyde artmıştır (37).

ABD’nde hipertansiyon farkındalığı son 25 yılda %50 oranında artarken, aynı periyotta tedavi alanların oranı yaklaşık iki kat ve tansiyonu kontrol altında olanların oranı (<140/90 mmHg) üç kat artmıştır. Hipertansiyon tedavisinin, inme ve iskemik kalp hastalığı insidans ve prevalansında çok belirgin düşüşler sağladığı gösterilmiştir (3,4).

Türkiye’de 2003’de yürütülen nüfus tabanlı kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada, hipertansiyon prevalansı (yaş ve cinsiyet ayarlı) %31.8 olarak belirlenmiştir. 2003 yılı itibariyle ülkemizde 18 yaş üzeri erişkin nüfusta hipertansiyon görülme sıklığı %31.8’dir. Bu oranın kadınlarda %36.1, erkeklerde ise %27.5 olduğu dikkat çekmektedir ($p<0.001$). Hipertansiyon sıklığı, yaşla birlikte artış göstermekte ve 40-79 yaş arasındaki her yaş grubunda kadınlarda, hipertansiyon erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. Tüm gruba bakıldığı zaman, %32.2’sinin hiç kan basıncı ölçümü yaptırmadığı, %59.3’ünün hipertansiyonlarının farkında olmadığı ve hipertansiyon hastalarının %68.7’sinin farmakolojik tedavi almadığı tespit edilmiştir. Tedavi alan ve farkında olan grupta ise; hipertansiyon kontrol oranı, %8.1 olarak bulunmuştur (5).

Yaş gruplarına göre ayrıntılı analizler dikkat çekici sonuçlar göstermektedir. Hipertansiyonun nadir olduğu düşünülen 30 yaş öncesinde, ülkemizde prevalans %11.8’dir. Bu durum, 30 yaş altında her 10 kişiden 1’inde hipertansiyon olduğunu göstermektedir. Çalışan işgücünün en önemli kısmını oluşturan orta yaş grubunda (35-64 yaş) hipertansiyon sıklığı ise %42.3’tür. Bu yaş grubunda erkeklerde oran %34.8 iken, kadınlarda bu oran % 50’dir.

Ülkemizde yaşam süresinin artmasına paralel olarak giderek artan geriatric yaş grubunda (> 65 yaş) hipertansiyon sıklığı ise %75.1'dir. Bu yaş grubunda da hipertansiyon kadınlarda daha sık görülmektedir (Tablo 3) (5).

Tablo 3- Yaş Gruplarına Göre Hipertansiyon Prevalansı (5)

Yaş grubu	HİPERTANSİYON SIKLIĞI		
	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
18-29	67 (13.2)	72 (10.2)	139 (11.8)
30-39	82 (19.4)	160 (22.8)	242 (21.0)
40-49	126 (31.4)	280 (46.8)	406 (38.9)
50-59	155 (47.7)	305 (65.1)	458 (56.4)
60-69	120 (59.2)	179 (80.1)	299 (70.1)
70-79	83 (66.7)	127 (83.2)	210 (75.9)
>80	20 (83.0)	30 (77.7)	50 (79.7)
Toplam	653 (27.5)	1151 (36.1)	1804 (31.8)

ABD'nde 1991-1999 yılları arasında yürütülen kan basıncı taraması çalışması sonuçlarına göre, yaşa-özgü prevalansları; 20-44 yaş arasındaki kişilerde %12.2, 45-64 yaş arasındaki kişilerde %32.7 ve 65 yaş üzeri kişilerde %48.5 olarak saptanmıştır (38).

Altı Avrupa ülkesi, Kanada ve ABD'nde hipertansiyon prevalansı ve kan basıncı seviyelerini araştıran bir çalışmada, 35-64 yaş arasındaki vakalarda hipertansiyon prevalansı ülkelere göre şöyledir: Almanya %55, Finlandiya %49, İspanya %47, İngiltere %42, İsveç %38, İtalya %38, Kanada %28 ve ABD %27 (39).

ABD'nde yapılan bir çalışma 65 yaştan genç bireylerde kan basıncı optimal olanların %5.3'ünün, normal olanların %17.6'sının ve yüksek-normal olanların %37.3'ünün 4 yıl sonra hipertansif hale geldiklerini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, 65 yaş üzerinde 4 yıl sonunda hipertansif olma oranlarının sırasıyla %16, %25.5 ve %49.5 olduğu saptanmıştır. Bu rakamlar ülkemize uyarlanırsa yaklaşık olarak 31 milyon erişkinin 11.5 milyonu optimal, 15 milyonu

normal ve 4.5 milyonu yüksek-normal kan basıncına sahiptir. 4 yıl sonunda bu bireylerden yaklaşık 5 milyonu hipertansif hale gelecektir (2, 40).

Bu rakam, ülkemizde hipertansif birey sayısının yıllık olarak yaklaşık %4 oranında artacağını göstermektedir. Bu rakamlarla 10 yıllık bir projeksiyon yapılırsa ortaya şöyle bir tablo çıkacaktır: 2000 yılı itibariyle ülkemiz nüfusu 67.8 milyondur ve erişkin nüfusta (18 yaş üzeri) 15 milyon hipertansif hasta vardır. 2015 yılında nüfusumuzun yaklaşık 78 milyon olması tahmin edilmektedir. Mevcut veriler ışığında yaklaşık 27 milyon insanımızın hipertansif olacağı ileri sürülebilir. Böylece 15 yıl içerisinde hipertansif hasta sayısı yaklaşık %80 oranında artacaktır. Bu rakam dünyada 2000 yılından 2025 yılına kadar beklenen %60 artış rakamından daha yüksektir. Ancak dünyada beklenen artışın özellikle ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde olacağı düşünülürse bu rakamın gerçeğe yakın olduğu söylenebilir (40).

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması, kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerinde olan yani hipertansif kabul edilen 15 milyon insanımıza ilişkin de önemli veriler ve gelecek 10 yıla ilişkin önemli endişeler ortaya koymuştur. Bu grupta elde edilen kan basıncı dağılımı hastaların yalnız %8.1'inde kan basıncının kontrol altında olduğunu (<140/90 mmHg); %51.7'sinin Evre 1, %40.2'sinin Evre 2 hipertansiyona sahip olduğunu göstermiştir. Kan basıncı kontrol oranının yetersizliği ve Evre 2 gibi, şiddetli hipertansiyon kabul edilen evrelerin oranının yüksekliği ülkemiz için dikkat çekici ve endişe vericidir. Bu veriler önümüzdeki 10 yılda eğer düzeltilemezse, hipertansiyona ilişkin morbidite ve mortalite rakamlarının oldukça yüksek olacağına işaret etmektedir (5,40).

Aynı çalışmanın 2007 yılında yapılan değerlendirmesine göre, 2003 yılında normotansif olan kişilerden (n:2572) %21.3'ü 2007 yılında hipertansiyon hastasıydı. Cinsiyete göre insidans ise, erkeklerde %23 ve kadınlarda %19.2'ydi (41).

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) 2000 Araştırmasına göre Türkiye genelinde erkek ve kadınlardaki hipertansiyon prevalansı 30-39 yaş grubunda %19 dolayında iken, 50-59 yaş grubunda erkeklerde hipertansiyon oranı %50'nin biraz altında ve kadınlarda %50'den

fazladır. Altmış yaşını aşan bireylerin yaklaşık 2/3'ünde hipertansiyona rastlanmaktayken, 60-69 yaş arası kişilerin yarısında ve 70 yaş üstü kişilerin yaklaşık 3/4'ünde hipertansiyon rastlanmaktadır (6). Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına göre; 55-65 yaş arası hipertansiyonu olmayan ve 80-85 yaşlara kadar yaşayan erkek ve kadında hayatboyu hipertansiyon riski %90 civarındadır (2).

Sivas ilinde 2005 yılında 750 kişi (368 erkek ve 382 kadın) üzerinde yapılan bir çalışmada 65 yaş sonrası kronik hastalık riski araştırılmıştır. Yaşlıların %22.7'sinde koroner kalp hastalığı şüphesi, %60.9'unda hipertansiyon, %7.9'unda anemi, %19.7'sinde ise açlık kan şekeri yüksekliği tespit edilmiştir. Yaşlıların %40.3'ünün total kolesterol, %53.9'unun LDL, %45.6'sının HDL ve %18.5'inin de trigliserid düzeyi açısından riskli grupta oldukları dikkati çekmiştir. Sonuç olarak Sivas il merkezinde yaşlıların %78.8'inde incelenen kronik hastalıklardan en az birinin olduğu, özellikle şişmanlık ve hipertansiyon açısından koruyucu önlemler alınması gerektiği kanısına varılmıştır (42).

Cumhuriyet Üniversitesi Aile Hekimliği AD tarafından 2004 yılında yürütülen 378 üniversite personeline hipertansiyon prevalansını ortaya koymayı amaçlayan çalışmada, toplam 102 kişinin (%27) hipertansiyon olduğu saptandı. Hipertansif olma sıklığı yaşla artmaktaydı ve aile öyküsü, vücut kitle indeksi ve hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (43).

Elazığ Baskil ilçesinde 35 yaş üzeri kişileri hedef alan bir çalışmada, erkeklerin %51.3'ünde, kadınların %52.4'ünde hipertansiyon saptanmıştır (44).

Malatya'da yapılan bir çalışmada ise; 30 yaş üstü erkeklerin %33.1'inde ve kadınların %32.1'inde hipertansiyon tespit edilmiştir (45).

2.3. KAN BASINCI ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Hipertansiyonun tedavi edilebilmesi için, öncelikle doğru tanı konması gerekmektedir. Bu nedenle, kan basıncını saptamak için gerekli donanım ve çevre koşullarının sağlanması ve doğru bir teknik ile ölçüm yapılması önem taşımaktadır.

Kan basıncını belirlemede ölçüm yaparken oskültatör metod kullanılmalı, tercihen cıvalı sfigmomanometre ile yapılmalıdır. Cıvalı manometreler dışında kalibrasyonu yapılmış bir aneroid manometre veya osillometrik ölçüm yapan

elektronik bir tansiyon aleti kullanılabilir. Bu cihazların kalibrasyonu en az altı ayda bir cıvalı manometrelerle karşılaştırılarak kontrol edilmelidir (2,40).

Doğru sonuç alınabilmesi için tansiyon aleti manşonunun boyutları hastaya uygun olmalı ve manşon içerisindeki şişen kese bölümü kol çevresinin en az %80'ini sarmalıdır. Manşonun genişliği ise kol uzunluğunun üçte ikisi kadar olmalıdır. Normal erişkinlerde kullanılan tansiyon aletlerinde manşonun kesesi için önerisi şöyledir (46):

Tablo 4- Erişkinde Kullanılması Gereken Tansiyon Aleti Manşon Boyutu*

Erişkin kol çevresi	Kese boyutları
< 33 cm	12 x 23 cm
33-41 cm	15 x 33 cm
> 41 cm	18 x 36 cm

*Kanada Hipertansiyon Birliği Önerisi (46)

Kan basıncı ölçümüne başlamadan önce, ölçüm yapılacak kişinin en az 5 dakika ayağı yere degecek şekilde ve sırtını herhangi bir yere -örneğin arkalıklı bir sandalyeye- yaslayarak oturması gerekmektedir. Ölçümden önceki 30 dakika içinde kafein, egzersiz ve sigaradan sakınmalıdır. Kişinin ölçüm yapılacak kolu kalp seviyesinde olmalı ve kolu destekli olmalıdır. On dakika arayla en az iki ölçüm yapılarak ortalaması kan basıncı değeri olarak kaydedilir (40).

Ölçüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilir, oskültatuar arayı önlemek amacıyla havası radial nabzın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üstüne kadar şişirilir. Stetoskop brakial arter üzerine yerleştirilir ve kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla indirilir. Oskültasyon yöntemi ile ölçüm yapıldığında manşonun basıncı azaltılmaya başladıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer, sistolik basınçtır. Sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilir. Diyastolik basınç çok düşük ise seslerin hafiflemeye başladığı düzey (Korotkoff faz 4) diyastolik basınç olarak kaydedilir (40).

2.4. HİPERTANSİYON FİZYOPATOLOJİSİ

Hipertansiyon, bir kan basıncı regülasyon hastalığıdır ve birçok nedenden dolayı ortaya çıkar. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi,

periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks bir ilişki ile sağlanır. Adrenal ve hipofiz de buna katkıda bulunur. Kalp bu sistemler tarafından yapılan değişimlerin çoğuna yanıt veren organdır. Genetik olarak hipertansiyona yatkın olanlarda kan basıncını düzenleyen sistemler arasında dengesizlik olur. Sempatik sinir sistemi, renin anjiyotensin aldoosteron sistemi, vazopressin, nitrik oksit ve kalp ile diğer farklı hücrelerden (endotel ve düz kas hücreleri gibi) üretilen peptitler ve endotelin adrenomedullin gibi vazoaaktif peptitler hep birlikte sistemlerin yanıtını düzenleyerek kan basıncını optimal fiziksel ve mental durum için gerekli sınırdan tutar. Bu etkilerini böbrekten sodyum ve su tutulmasını sağlayarak yaparlar (47).

Kan basıncının oluşmasını sağlayan iki ana komponent vardır. Birincisi kalbin pompalama gücü, ikincisi ise periferik arter direncidir. Bu komponentlerin oluşmasında birçok faktörün katkısının olduğu bilinmektedir. Bu iki komponentin birisinde veya her ikisinde oluşan patolojiler hipertansiyona neden olur (35,48).

2.5. HİPERTANSİYONUN NEDENLERİ

2.5.1. Kalp debisi: Genç, yüksek kan basıncı bulunan ve dolaşımı hiperkinetik olan bazı kişilerde kalp debisinin artmış olduğu bilinmektedir. Kalp debisindeki artış iki yolla olur: sıvı hacmi (önyük) artması veya kalbin sinirsel uyarılmasıyla kasılabilirliğinin artması. Ancak kalp debisindeki artış hipertansiyonun başlamasından sorumlu olsa bile, yerleşmiş yüksek kan basıncında kalp debisinde artış olmamakta, periferik dirençte artış görülmektedir (35,49).

2.5.2. Aşırı sodyum alımı: Yüksek kan basıncı etyolojisindeki tuz faktörünün önemini gösteren bazı bilgilere sahibiz. Bunlar; tuz tüketimi yüksek olan toplumlarda hipertansiyon sıklığının fazla olması, tuz kısıtlaması ile kan basıncı değerlerinde düşüş görülmesi ve tuzdan fakir diyetle beslenen ilkel toplumların diyetlerindeki tuz artırıldığında yüksek kan basıncı sıklığının artmasıdır. Genel bilgi olarak, aşırı sodyum alınması sıvı hacmini ve ön yükü artırıp bu yoldan kalp debisini yükseltir ve sonucunda yüksek kan basıncı ortaya çıkar. Bu bilgi sodyumun yüksek kan basıncı etyolojisindeki rolünü açıklamaya yetmez. Diyetteki sodyum fazlalığının EHT patogenezi ile yakından ilişkilidir,

ancak tek başına yeterli olmayan bir faktördür (35).

Kan basıncı yükseldiğinde böbreklerden sodyum ve su atılması artar, sıvı hacmi azalır ve basınç normale döner (basınç natriürezisi). Bu mekanizmada bozukluk olduğu zaman yüksek kan basıncı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, sodyum fazlalığı damarsal reaktiviteyi etkileyerek kan basıncını yükseltebilir (50).

Hipertansiyon gelişiminde düşük potasyum alımının da, fazla sodyum alımı kadar önemli rol oynadığı söylenmektedir (7,35).

Ayrıca, NaCl kan basıncını, klorür içermeyen sodyum tuzlarına göre daha fazla yükseltmektedir. Diğer öne sürülen bir mekanizma ise; toplumlara göre sodyum duyarlılığının farklı olmasıdır. Batıda diyetteki yüksek sodyum içerikli beslenme yapan toplumların bir kısmında kan basıncının yüksek olmasına rağmen, diğer kısmında normal olması bu mekanizmayı akla getirmektedir ve belki de bu duyarlılık kalıtsal olmaktadır. Bunun dışında renal sodyum atılımında yetersizlik, yüksek seviyedeki sempatik sinir sistemi aktivitesi, vasküler düz kas hücrelerindeki artmış kalsiyum girişi gibi sodyum duyarlılığı ile ilgili başka mekanizmalar da öne sürülmektedir (51-53).

2.5.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS): Renin, aynı nefronun makula densa kısmının bitişiğinde bulunan afferent arterioldeki juxtaglomerüler hücrelerden prorenin olarak salgılanır (54).

Böbreklerde dolaşıma aktif olarak salınan renin, karaciğerden salgılanan anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e (AI) dönüşmesini sağlar. AI, ACE ile anjiyotensin II'ye (AII) dönüştürülür. Aynı zamanda ACE damar genişletici olan bradikininin inaktive eder. ACE başta akciğer olmak üzere bütün organların damar yataklarında bol olarak bulunur. AII, böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salgılatan ve çevresel damar direncini artıran güçlü bir damar daraltıcıdır. Renin salgılanmasını sağlayan 3 faktör vardır:

1. Macula densaya gelen sodyum klorür yoğunluğunun azalması,
2. Glomeruler aferent arteriyollerindeki basıncın azalması,
3. Beta-1 sempatik aktivasyon.

Yüksek kan basıncında, yüksek veya normal kan hacmi ve renin salıverilmesinde baskılanma, yani düşük plazma renin düzeyleri beklenir. Fakat

hastaların çoğunda renin düzeyleri normal ya da yüksek bulunur. Bu düzeylerin uygunsuz olması, hastalık patogeneğinde reninin direkt bir rol oynayıp oynamadığını akla getirmektedir. EHT bulunan bir çok hastada bu mekanizma anormal şekilde etkilenmiş olabilir (7,35).

EHT’da görülen yüksek-normal kan volümü ve juxtaglomerüler aparatdaki yüksek perfüzyon basıncının etkileriyle uyumlu şekilde, renin salınımının supresyonu ve plazma renin aktivitesinin düşük seviyelerde olması öngörülmektedir. Gerçekten de, EHT’lu hastalar yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu normotansiflere göre daha düşük plazma renin aktivitesine sahiptir (55). Hastaların büyük bir bölümünde gözlenen “uygunsuz şekilde” normal, hatta yükselmiş plazma renin aktivitesi seviyelerini açıklamak için birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalara göre, bu hastalarda düşük, suprese renin-anjiyotensin seviyeleri bulunmamaktadır. Bu durumun iki mantıklı açıklaması bulunmaktadır:

a) Sealey ve ark.’nın (56) aşırı renine katkıda bulunan iskemik nefronları olan popülasyondaki nefron heterojenitesi önerisi: bazı iskemik nefronlar aşırı renin üretirken, diğerlerinde renin üretimi baskılanmaktadır. İskemik nefronlardan dolaşıma fazla miktarda salınan renin, dolaşım esnasında AT II oluşmasına yol açmakta ve bu durum diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz şekilde vazokonstriksiyon olmasına ve sodyum emilimine neden olmaktadır. Sonuç olarak, sodyum tutulmakta ve hipertansiyon oluşmaktadır.

b) Julius (57) tarafından öne sürülen artmış sempatik dürtü kavramı: Hipertansiyon yükselirken, hemodinamik pattern yüksek kardiyak debiden yüksek direnç patternine değişmektedir. Bu hemodinamik değişikliğin en iyi açıklaması, kalp ve kan damarlarının yapısı ve yanıtındaki değişimler olmasıdır. Azalmış kardiyak kompliyans (uyum) ve azalmış beta adrenerjik yanıt, kardiyak outputun azalmasına yol açar, aynı şekilde vasküler hipertrofinin gelişmesi vasküler direnci arttırır. Bunlara paralel olarak, sempatik tonus azalır. Böylece, ortaya çıkan vasküler aşırı yanıtı sonucu, azalmış sempatik dürtü artmış kan basıncının devam etmesine gerek duyar.

2.5.4. Stress ve aşırı sempatik etkinlik: Çalışmaların ışığında elde edilen kanıtlara dayanarak, hipertansiyonun patogenezisinde artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi rol oynadığı güçlü bir şekilde ifade edilmektedir (58).

Hipertansiyon ve obezite birlikte olduğu zaman, aktivitenin rolü daha büyük olmaktadır (62).

2.5.5. Şişmanlık: Kilo fazlalığının hipertansiyon insidansını arttırdığına dair yapılan çalışmalarda, ideal kilosundan 10 kg ve daha fazla kilo alanlarda hipertansiyon riskinin 2.2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (60,61).

Şişmanlığın, yüksek kan basıncı oluşumunda önemli risk faktörlerinden birisi olduğu kabul edilmektedir. Framingham çalışmasında erkeklerde yüksek kan basıncının %70'i ve kadınlarda da % 61'i doğrudan yağ dokusunun fazlalığına atfedilmiş ve vücut ağırlığında her 5 kiloluk artışa karşılık ortalama sistolik kan basıncının 4-5 mmHg yükseldiği belirlenmiştir. Özellikle santral obezite yüksek kan basıncı ile beraber koroner kalp hastalığı oluşmasını hızlandırmaktadır. Ayrıca, yüksek kan basıncı gelişeceğini gösteren en güçlü tahmin etmenlerinin ağırlık, yaş ve alkol tüketimi olduğu belirlenmiştir (62).

2.5.6. Sigara: Sigara dumanındaki nikotin, aşırı sigara tiryakilerinin bile kan basıncını akut olarak yükseltmektedir (63). Hastalar sigara içmeye devam ettikçe kan basıncı yüksek seyretmektedir (64).

Ancak içilen sigaranın etkisi 30 dk içinde kaybolmaktadır. Bu nedenle sigaranın etkisini görmek için, içicilerde kan basıncı değerlerine, bu yarım saat içinde bakılmalıdır. Sigaranın etkisinden bağımsız kan basıncı değerleri için ise içimden yarım saat sonra kan basıncı ölçülmelidir (65).

Nikotin, nikotinik reseptörlere etki ederek, adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin salınmasına neden olmaktadır. Düşük nikotinli, düşük katranlı ya da filtreli sigara içimi kalp damar sistemi hastalık riskini değiştirmez. Ayrıca sigara, endotele bağımlı gevşemede zayıflama ve endotelin düzeylerinde bir yükselmeye yüksek kan basıncına neden olabilmektedir. Bu istenmeyen etkiler, sigaranın yaptığı kardiyovasküler hasarı artırır (66,67).

2.5.7. Etiyolojide suılanan diğer etmenler Şunlardır (35):

- Çevresel direnç,
- Hücre zarındaki değişiklikler,
- Atriyal natriüretik hormon,
- Vazopressin,
- Endotel iŐlev bozukluğu (*Nitrik oksit, Endotelin*),
- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi,
- Kalsiyum ve paratiroid hormonu,
- Fiziksel hareketsizlik,
- Anormal steroid metabolizması,
- Vazoaktif peptidler,
- Prostaglandinler,
- Uyku Apnesi,
- Serotonin,
- Diabetes Mellitus.

2.5.8. Katkıda bulunan etmenler (35):

- Ftal koŐullar,
- Öteki mineraller (Pb, Mg, vb),
- Kafein,
- evre sıcaklığı ve yükseklik,
- Baroreseptörler,
- Edinsel natriüretik hormon.

2.6. SEKONDER HİPERTANSİYON (40)

Altta yatan tanımlanabilir ve sıklıkla da tedavi edilebilir nedeni olan kan basıncı yükselmesine sekonder hipertansiyon denir. Sekonder hipertansiyon yüzdesi düşüktür, ancak genel hipertansif hasta değerlendirilmesinde mutlaka düşünülmelidir. Sekonder hipertansiyonlu hastalarda, uygun tanı yöntemlerinin seçilmesiyle optimal tedavi uygulanması sağlanmaktadır (68).

Sekonder Hipertansiyon Nedenleri:

a. Renal hipertansiyon

- Renal parankimal hipertansiyon
- Renovasküler hipertansiyon
- Renin salgılayan tümörler
- Renoprival hipertansiyon (Fonksiyone böbrek dokusunun cerrahi olarak çıkarılması ya da böbrek fonksiyonunun olmamasına bağlı oluşan hipertansiyon)
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle Sendromu, Gordon Sendromu)

b. Endokrin hipertansiyonlar

- Akromegali
- Hipotiroidi
- Hipertiroidi
- Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)
- Sürrenal kökenli hipertansiyonlar
- Sürrenal korteks kökenli hipertansiyonlar
- Cushing sendromu
- Primer hiperaldosteronizm,
- Konjenital sürrenal hiperplazisi
- Sürrenal medüllasına bağlı hipertansiyon: Feokromositoma
- Sürrenal hormonlarının alınmasına bağlı hipertansiyonlar (meyan kökü, anabolik steroidler, iyatrojenik glukokortikoid fazlalığı, kontraseptifler ve benzeri östrojen içeren ilaçlar, sempatomimetik

ilaçlar, tiramin içeren yiyecekler ile birlikte peynir, şarap gibi ürünlerin alınması, monoaminooksidaz inhibitörü antidepresifler).

- Sürrenal dışı kromaffin tümörler
- Karsinoid

c. Aort koarktasyonu

d. Gebeliğe bağlı hipertansiyon

e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon

- Kafa içi basınç artışı
- Uyku apnesi
- Kuadripleji
- Ailevi disotonomi
- Kurşun zehirlenmesi
- Guillain-Barrè Sendromu

f. Fiziksel ve mental stres

g. İntravasküler hacim artışı

2.7. SİSTOLİK HİPERTANSİYON

Sadece SKB yüksekliği ile seyreden hipertansiyon tipidir. Bu hipertansiyon tipinde, DKB normal ya da düşüktür (2).

1. Artmış kalp debisi

- Aort kapak yetersizliği
- Arteriovenöz fistül
- Hipertiroidi
- Beriberi
- Hiperkinetik dolaşım yaratan diğer nedenler

2. Aort rijiditesindeki artış (yaşlılardaki sistolik hipertansiyon)

2.8. HİPERLİPİDEMI

Hiperlipidemi, plazma lipoproteinlerinin artması sonucu olmaktadır (kolesterol, trigliserid). Bir veya daha fazla lipoprotein tipinin dolaşımında artmış sekresyonu ve üretimi sonucu meydana gelebildiği gibi, bazı vakalarda

dolaşımdan atılmasında ya da temizlenmesinde azalma sonucunda da olabilir. Bazen her iki süreç birlikte de görülebilir (69).

Kolesterol, hücre membranlarında bulunan bir lipiddir ve safra asitleri ve steroid hormonlarının öncülüdür. Kolesterol, lipid ve proteini içeren (lipoprotein) farklı partiküller şeklinde kanda dolaşmaktadır. Kolesterol için, <200 mg/dL “istenen kolesterol”, 200-239 mg/dl “sınırdaki kolesterol” ve 240 mg/dL ve üzeri “yüksek kolesterol” olarak sınıflandırılır (Tablo 4) (70).

Lipoproteinlerin 3 ana sınıfı bulunmaktadır: Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL). VLDL ve LDL arasında olan diğer bir lipoprotein orta dansiteli lipoprotein (IDL), klinik pratikte LDL ölçümü içinde değerlendirilir (70).

LDL kolesterol total serum kolesterolün %60-70'ini oluşturur. Apo B-100 (Apo B) adlı tek bir apolipoprotein içermektedir. LDL, en önemli aterosklerotik lipoprotein olduğu için, kolesterol düşürücü tedavide primer hedef olarak belirlenmektedir. LDL seviyesinin düşürülmesinin KAH riskini azalttığı bilinmektedir. LDL reseptörler yoluyla kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar (70).

LDL düşürülürken KKH riski hesaba katılmaktadır. LDL kolesterol için; 160 mg/dL veya üzeri "yüksek-risk LDL" 130-159 mg/dL "sınırdaki-yüksek-risk LDL" ve <130 mg/dL "istenen LDL" olarak sınıflandırılır KKH için hedef LDL kolesteroldür. LDL düşürüldüğünde KKH riski de düşmektedir. LDL kolesterolün 100 mg/dl altında olması, istenen değerdir (Tablo 4) (70).

HDL'ler, karaciğerde ve ince bağırsak duvarında sentezlenir ve total serum kolesterolünün %20-30'unun oluşturan bir lipoproteindir. En önemli apolipoproteinleri, Apo A-I ve Apo A-II'dir. HDL seviyesi, zıt şekilde KAH riskiyle ilgilidir. Yeni sentezlenen ve kan dolaşımına salınan HDL, dolaşımdaki diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini toplar ve küre şekilli olgun HDL şekline dönüşür. Kolesterolden zenginleşen HDL, karaciğere dönünce kolesterolü bırakır; böylece HDL, kolesterolü dokulardan karaciğere taşımış olur. HDL'nin aterosklerozun gelişmesine karşı koruyucu olduğuna dair kanıtlar

mevcuttur. HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu, antiaterojenik etki oluşturur (70).

HDL için, ≤ 40 mg/dL “düşük”, ≥ 60 mg/dL “yüksek” olarak sınıflandırılmaktadır. Kadınlar için ≤ 50 mg/dL ve erkekler için ≤ 40 mg/dL “düşük” olarak kabul edilmektedir (Tablo 4) (70).

Tablo 5- ATP III- Erişkin Açlık Kanı Lipidleri İçin Tavsiye Edilen Sınırlar (70)

Plazma/Serum Lipidleri	Optimal, mg/dL	Sınırdaki-yüksek, mg/dL	KAH için yüksek risk, mg/dL
Total kolesterol	< 200	200-239	>240
Trigliserid	< 150	150-199	> 200
LDL	< 100	130- 159	>160
HDL	> 60		< 40

VLDL, total serum kolesterolünün %10-15'ini oluşturmaktadır. VLDL'nin en önemli apolipoproteinleri; Apo B-100, Apo C (C-I, C-II ve C-III) ve Apo E'dir. Karaciğerde üretilen VLDL, LDL'nin öncülüdür. LDL'ye benzer şekilde, özellikle VLDL artıkları ateroskleroz riskini attırmaktadır. ATP Karaciğerde sentezlenen trigliseridlerin taşınmasında fonksiyon görmektedir (70).

Dördüncü lipoprotein sınıfı, trigliseridden zengin lipoprotein olarak bilinen şilomikronlardır. Diyetteki yağ alımı sonrası bağırsaklarda oluşur ve yağ içeren yemek sonrası kanda ortaya çıkar. Apolipoproteinleri VLDL'ye benzer, ancak Apo B-100 yerine Apo B-48 mevcuttur (70). Şilomikronlar, diyetteki trigliseridlerin (eksojen trigliseridler) ince bağırsaktan diğer dokulara taşınması ile ilişkilidirler (71).

Yapılan çalışmalar, Türklerin dünyada en düşük HDL düzeyine sahip toplumlardan biri olduğunu ortaya koymuştur ve ortalama HDL düzeyleri Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden 10-15 mg/dl daha düşüktür. Düşük HDL seviyeleri proaterojeniktir ve yüksek KKH insidansı ile ilişkilidir (72-76).

Düşük HDL düzeyleri Türkiye'nin beslenme alışkanlıkları açısından birbirinden çok farklı altı bölgesinde de saptandı. Ayrıca, HDL düzeyleri Almanya'da ve ABD'de yaşayan Türkler'de de düşüktü (77). Bu ve bazı başka gözlemler Türkler'de görülen HDL düşüklüğünün en azından kısmen genetik kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, bazı çevresel etkenler de genetik yapı ile etkileşerek zaten düşük olan HDL düzeylerinin daha da azalmasına neden olabilmektedir. Yapılan son çalışmalarda Batı Avrupa ve ABD değerlerinden 10-15 mg/dl düşük HDL düzeylerinin ergenlik sonrasında ortaya çıktığı, ergenlik öncesi Batı Avrupa ve ABD'dekine benzer değerlerde olduğu gözlemlenmiştir (78).

Düşük HDL düzeylerinin bağımsız majör KKH risk faktörü olduğu kesin olarak gösterilmiştir (72,73). Framingham Çalışması'nın alt grup analizleri, gerek günümüzde "normal" olarak tanımlanan total kolesterol düzeylerine (<200 mg/dl) gerekse yüksek kolesterol düzeylerine sahip kişilerde yüksek HDL düzeylerinin koruyucu olduğunu, düşük HDL (<40 mg/dl) düzeylerininse riski artırdığını göstermiştir. Total kolesterolü 200 mg/dl'nin altında olan kişilerden HDL'sı 40 mg/dl'nin altında olanların (%11.2), 60 mg/dl'nin üstünde olan kişilere göre (%3.8) 14 yıllık KKH insidansı yaklaşık 3 katı olduğu saptanmıştır (90). Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar, lipidlerle ilgili bağımsız risk faktörleri arasında KKH riski açısından en önemli etkenin düşük HDL olduğunu göstermektedir (79-81).

Aşırı kilo ve obezite yüksek kan basıncı ile ilişkilidir (aşırı kilolu bireylerin yaklaşık %23'ünde, obezlerin yaklaşık %35'inde hipertansiyon mevcuttur) ve DM'a da neden olabilir (diyabetiklerin %67'sinde VKİ >27 kg/m², %46'sında VKİ >30 kg/m²'dir). VKİ değerleri normalden obeze doğru yükseldikçe total kolesterol, LDL ve trigliserit değerleri belirgin olarak yükselmekte, HDL değerleriyse düşmektedir (70).

Onat (25), Türk erişkinlerinde KKH olayı riski açısından en güvenilir göstergelerden birisinin total kolesterol/HDL oranı olduğunu göstermiştir. Bu oran Framingham Çalışması'nda da etkili bir göstergedydi. Bu değer 3,5 ve altında bulunması istenmekte ve 4,5 veya üstü olması yüksek risk olarak kabul

edilmektedir (79). Arzu edilen total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl'nin altı olarak belirlenmiş olmasına rağmen, kolesterol düzeyi söz konusu düzeylerde ve HDL'sı 35 mg/dl olan bir bireyde total kolesterol/HDL oranı 5.8 olacaktır. Düşük kolesterol ve düşük HDL düzeylerine sahip pek çok hastada LDL'nin da düşük olması, total kolesterol/HDL oranı açısından kesinlikle yüksek risk altında olan bu kişilerle ilgili herhangi bir müdahale yapılmamasıyla sonuçlanabilmektedir (25).

HDL'nin 40 mg/dl'nin altında olması düşük kabul edilmekte ve bir KKH risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu öneriler, toplumun %70'inden fazlasında HDL'nin >40 mg/dl olduğu ABD ve Batı Avrupa toplumları için hazırlanmıştır. Kılavuzların dikkatlerini LDL'ya yoğunlaştırmış olması düşük HDL sorununun görmezden gelinmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak, yeni National Cholesterol Education Program (NCEP) (72) ve Avrupa kılavuz önerileri Türk toplumuna verimli bir şekilde uygulanamamaktadır. Düşük HDL'li toplumlara özgü farklı kılavuz önerileri geliştirilmelidir (80,81).

2.8.1. Hipertansiyon ile Hiperkolesterolemi Birlikteliği

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişmesindeki en önemli iki risk faktörünü eski zamanlardan beri hiperkolesterolemi ve hipertansiyon oluşturmuştur. Framingham çalışması daha sonra serumda total kolesterol yerine LDL değerlerinin kullanılması için alternatif sınırların risk öngörüsünü açıklamıştır (82,83). Lipid anormallikleri ve kan basıncı yüksekliğinin birlikteliğinin KVH riskini yalnız basit toplama biçiminde arttırmadığı, çarpımsal veya eksponansiyel etki yarattığı da gösterilmiştir (83-85).

Hiperkolesterolemi ile hipertansiyonu birarada bulunan kişiler, diğer bireylerden aynı zamanda abdominal obezite ve trigliserid düzey yüksekliğiyle de ayrılmaktadır. Bu ayrımında başta kombine hiperlipidemi olmak üzere genetik faktörlerin yatması muhtemeldir (82). Hiperkolesterolemi ile hipertansiyonu birlikte bulunan hastaların çoğu sigarayı bırakmışken, sigara içenlerin sayısı düşüktür. Bu durum, hastaların ya daha yaşlı olmaları ya da sigara konusunda daha bilinçli olmalarıyla açıklanabilir (82).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin hazırladığı ve sigara için de ayarlanmış olan SCORE tablosunda da, total kolesterol düzeyinde 1 mmol/L'lik ve sistolik KB'nda 20 mmHg'lik artışın genelde fatal kardiyovasküler olayları yaklaşık 1.75 kat yükselttiği anlaşılmaktadır. Bu deneyimde de, sistolik kan basıncının KVH riskine katkısının total kolesterole göre daha baskın olduğu sonucuna varılabilir (86).

TEKHARF çalışmasında, hiperkolesterolemi ile hipertansiyon birlikteliği erkeklerin %7.7'sinde, kadınların %13.4'ünde saptanmıştır. Bu bulgular 3.3 milyon Türk yetişkinine karşılık gelmektedir. Ancak daha öncede belirtildiği gibi, koroner riski oluşturan en önemli iki risk faktörünün hipertansiyon ile Total Kolesterol/HDL oranı olduğu da aynı çalışmada bildirilmektedir (85).

Hiperkolesterolemi ile hipertansiyonu birarada bulunan her 4 erkek veya kadından 3'ünde LDL düzeyleri de >130 mg/dl üzerindedir. Yüzde 63-64'ünde hipertrigliseridemi eşlik ediyorken, her iki erkekten biri, üç kadından da ikisi obezdir (82).

Yüksek total kolesterol seviyeleri, hipertansiyon eşlik etmesi durumunda, daha büyük oranda yüksek LDL düzeyi ile birlikte seyretmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, hipertansiyonlu ve LDL düzeyleri >130 mg/dl olan bireyler, tahmini %9.2 oranındadır (2.9 milyon erişkin). Bu bireyler geri kalan örnekleme göre; anlamlı derecede yaşlı ve bel çevresi, VKİ, HDL ve trigliserid düzeyleri anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (87). Otuz yaşını aşkın Türk yetişkininin %10'unda hipertansiyonla birlikte yüksek LDL düzeyleri bulunmakta olup, geri kalan bireylere göre iki kattan fazla KVH riski mevcuttur (82).

2.9. HİPERTANSİYON VE GENETİK

Hipertansiyon poligenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Hipertansiyon oluşumunda genetik yatkınlığın rol oynadığını gösteren çalışmalar, özellikle ikizler ve birinci derecede akrabalarda bu birlikteliğin daha fazla olduğunu göstermiştir. Anne veya babadan birinin hipertansif olması ya da ailede hipertansiyonu olan birey sayısının fazla olması riski de arttırmaktadır (8-12).

Kan basıncı varyasyonundan sorumlu olan genleri tanımlamak için çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır (linkaj çalışmaları, birliktelik çalışmaları ve aday

genlerin direkt olarak analizi). Hipertansiyonla ilgili genetik çalışmalarda zorluk olmasının en önemli nedeni, kan basıncının biyolojik değişkenliğidir. Kan basıncı fenotipinin belirlenmesini etkileyen faktörler şunlardır; kan basıncı ölçüm tekniği, ölçümü yapanların eğitim durumu, tekrarlayan ölçümlerin yada 24 saatlik kayıtların standardize edilmesi. Bunun yanında kan basıncında diurnal, mevsimsel ve postural varyasyonlar gibi faktörler de fenotip belirlenmesinde zorluklara neden olmaktadır. Bütün bu zorlukların yanısıra, hipertansiyonun moleküler ve genetik heterojenitesi nedeniyle özellikle majör hipertansif genler henüz tanımlanamamıştır (34).

Bugüne kadar hipertansiyondan sorumlu bir gen lokusu tespit edilmemiş olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda EHT'un oluşumunda genetik yatkınlığın rol oynayabileceği iddia edilmektedir. İkizlerde ve birinci derecedeki akrabalar arasında, EHT olgularının yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. EHT'a yapısal yatkınlığı olanlara, intrauterin hayattan itibaren çevresel faktörler etki ederek HT oluşumuna katkıda bulunmaktadır (88,89).

Hereditör bozuklukların; muhtemelen renal sodyum atılımında, hücre membranlarındaki sodyum transport sisteminde ve sempatik sistemde olduğu düşünülmektedir (90). Ailesinde hipertansiyon olan normotansif gençler, mental strese tabi tutulduklarında, ailevi riski olmayan kontrol grubunun aksine, olguların büyük bir kısmında renal sodyum atılımlarının azaldığı gösterilmiştir (91). Ailevi olarak hipertansif genetiğe sahip, normotansif donörlerden alınarak böbrek nakli yapılmış ratlarda ve insanlarda, EHT gelişmiştir (92).

Esansiyel hipertansiyonun yaklaşık %30-60'ından genetik faktörler sorumlu iken, kalan kısmından çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak genetik faktörlerin kan basıncı üzerindeki etkisinin orta derecede olduğu söylenmektedir (93-95).

Hipertansiyon gelişiminde, birden fazla genin ilgisi olduğu araştırmacılarca ileri sürülmektedir (35).

13 gen içinde 21 polimorfizm üzerinde yapılan bir çalışmada; APOC3, LPL ve GpIIIa kan basıncı seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu genlerin dağılımının kan basıncı seviyelerinin poligenik doğasıyla tutarlı olduğu belirtilmiştir (96).

Hipertansiyona katkısı olan aday genlerden biri olan ve genetik olarak hipertansif ratlarda izole edilen SA geninin G allelinin hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, obezite ve hipertansiyonu içeren birçok risk faktörüyle birlikte olduğu saptanmıştır (97).

Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon genetik lokusunun kromozom 1 (4 cM), 4 (129 cM) ve 17 (136 cM) üzerinde bulunduğu belirtilmektedir (98-103).

2.10. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi :

Endotel hücrelerinde hücre zarına bağlı olarak bulunan ACE, AI'in AII ye dönüşümünü ve bradikininin parçalanmasını sağlayarak dolaşımdaki homeostazda önemli rol oynar. Fonksiyonel olarak benzer, birbiri ile ilişkili endokrin ve lokal olmak üzere iki renin anjiyotensin sistemi (RAS) vardır. Renin; endokrin RAS'ın aktivitesinde, doku ACE; lokal RAS'ın aktivitesinde daha etkilidir (104,105).

ACE geni insanda 17. kromozomun uzun kolunun 23. bölgesinde (17q23) lokalizedir. Bu gen 21 kilobaz büyüklüğünde olup 26 ekzon ile 25 introndan oluşur. Onaltıncı introndaki 287. baz çiftinin olup olmamasına bağlı olarak "İnsersiyon/ Delesyon (ID)" polimorfizmi oluşmaktadır. Buna göre Delesyon/Delesyon (DD), İnsersiyon/ Delesyon (ID) ve İnsersiyon/ İnsersiyon (II) olmak üzere 3 genotip vardır (106,107).

Her DNA örnelemi, elektroforez sonrası 3 olası modelden birini gösterir: 190-bp bantı (D/D genotipi), 190-bp ve 490-bp bantı (I/D genotipi) veya 490-bp bantı (I/I genotipi) (108).

Populasyon çalışmalarında insersiyon alelinin sıklığı %44, delesyon alelinin sıklığı %56 bulunmuştur. Doku ve plazmadaki ACE düzeyi polimorfizme göre değişir. Gen polimorfizmi serum ACE düzeyi değişikliğinin %47'sinden sorumludur. D/D genotipli kişilerde ACE düzeyi en yüksek, I/I genotipli kişilerde ACE düzeyi en düşüktür. Bu durum hücre zarına bağlı ACE için de geçerlidir (104,106,107).

Rigat ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada genetik olarak akraba olan yetişkin bireylerde plazma ACE seviyesinin benzerlik gösterdiği tespit edilmiş, böylece ACE seviyeleri üzerinde genetiğin önemli olduğu ortaya konmuştur (107).

2.10.1. ACE Geni ve Hipertansiyon

EHT, etyopatogenezinde çeşitli faktörlerin ve birden fazla genin rol oynadığı bir hastalıktır. Renin anjiyotensin sistemi kan basıncı kontrolünde ve su-tuz dengesinde önemli rol oynar. Esansiyel hipertansiyonlu olan kişilerin %10-20'sinde RAS aktivasyonunun yüksek bulunması, bu kişilerde negatif feed-back mekanizmasının bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir (104,105).

D alele sahip kişilerde AII düzeyi, serum ACE düzeyi ve kan basıncının yüksek olduğu belirtilmektedir (109).

Yapılan çalışmalarda, ACE D/D genotipli vakalarda hipertansiyon daha yüksek oranda görülmüştür. Ayrıca, ACE D/D genotipinin ciddi hipertansiyon hastalarında ve pozitif aile hikayesi olan hipertansif hastalarda predispozan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. ACE D/D genotipine sahip olanlarda, hipertansiyon başlangıç yaşının daha düşük olduğu ve sol ventrikül kitle indeksinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmalardan elde edilen diğer bir bulgu da, ACE DD genotipinin hipertansif erkeklerde daha sık olmasıdır (13,110-112).

Kan basıncına ACE genotiplerinin ilişkisini araştıran bir çalışmada; ACE ID/DD genotiplerinin artmış SKB değişikliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (113).

Avustralyalı atletler üzerinde yapılan bir çalışmada, ACE geni I/I genotipinin belirgin yüksek olduğunu saptanmıştır. Ayrıca ACE geni I/I genotipi ile azalmış ACE seviyesinin kardiyak ardyükü ve patolojik ventriküler hipertrofi riskini azalttığı iddia edilmiştir (114). Kardiyovasküler hastalıklar açısından düşük risk taşıyan sağlıklı topluluklarda (Japonlar, Amerikalı Kızılderililer ve Samoalılar gibi), ACE geni DD polimorfizmi sıklığının az olduğu saptanmıştır (115). Ancak başka bir çalışmada, D alelinin uzun dönemde nöropeptidleri parçalama gibi nöroendokrin yada sitotoksik T lenfositlere etki ederek immunomodülatör gibi koruyucu etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür (116).

Ancak, farklı popülasyonlarda hipertansiyonla ACE ve/veya anjiotensinojen gen polimorfizmleri arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (17-19, 117-119).

Türkiye’de bu konuda yapılan çalışmalarda, yukarıda bahsedilen çalışmalardaki sonuçlara uyumlu şekilde, ACE geni D alelinin hipertansiyonda anlamlı şekilde yüksek olduğu, ACE DD genotipinin pozitif aile hikayesi ve ciddi hipertansiyonu olan hastalarda predispoze etkileri olduğu gösterilmiştir (16,120,121).

Sonuç olarak ACE geni ile yüksek kan basıncı arasında ilişkinin çelişkili olduğu görülmektedir. Bu çelişkili bulgular, ACE geninin tek başına hipertansiyon üzerinde çok etkili olmadığı, ancak diğer risk faktörlerinin varlığında önem kazanacağını düşündürmektedir (105).

2.10.2. ACE Gen Polimorfizmi ile İlişkili Hastalıklar :

2.10.2.1. ACE Gen Polimorfizmi ve Koroner Arter Hastalığı:

Aterosklerotik süreç için; yaş, cins, sigara, hipertansiyon, diyabet, yüksek LDL, düşük HDL, sedanter yaşam, şişmanlık, aile hikayesi olması, kanıtlanmış kuvvetli risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalığından korunmada ACE inhibisyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir (122,123).

MI geçirmiş hastalarda yapılan çalışmalarda, ACE geni D/D genotip sıklığının belirgin şekilde arttığı ve bu genotipli hastaların plazma ACE seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır. ACE geni polimorfizminin Mİ gelişmesinde risk faktörü olduğu düşünülmektedir (124-126).

D/D genotipine sahip kişilerin ebeveynlerinde MI hikayesi sıklığının diğerlerinden 3 kat fazla olduğunu saptanmıştır (128,129).

ACE geni D/D genotipi pozitif olan hipertansiyon hastalarında selektin (serum aterosklerotik belirteçi) ve adezyon moleküllerinin arttığı ve bunun hipertansiyon ile ilişkili aterosklerotik komplikasyonlara neden olabileceği vurgulanmıştır (127).

ACE gen polimorfizmi ile KAH arasındaki ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (130-132).

Sonuç olarak, ACE geni polimorfizmi ile Mİ arasındaki pozitif ilişki bulunduğu ve ACE geninin kardiyovasküler morbidite için kalıtsal bir risk faktörü olabileceğini vurgulanmaktadır.

2.10.2.2. ACE Gen Polimorfizmi ve Sol Ventrikül Hipertrofisi (SVH) :

Sol ventrikül kitlesinin artması, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (18). Hipertansiyon yanında şişmanlık, insülin direnci, genetik yatkınlık da SVH gelişmesinde rol oynar. Anjiyotensin II nin sol ventrikül kitlesi üzerine etkili majör düzenleyici faktör olması nedeniyle, ACE geni polimorfizmi ile SVH arasındaki ilişki araştırılmaktadır (133,134).

Yapılan çalışmalarda, D/D genotipinin normotansif erkeklerde SVH gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve DD genotipine sahip kişilerde ACE aktivitesinin fazla olması nedeniyle ileri yaşlarda hipertansiyon, obezite ve çevresel faktörlerin etkisi ile sol ventrikül hipertrofisi için aday olabilecekleri vurgulanmıştır (158,159).

EKG de SVH saptanan kişilerde ACE geninin D alelinin sıklığını araştıran bir çalışmada D/D genotipi olan kadınlarda SVH riskinin artmadığı görülmüştür. D/D genotipi olan erkeklerdeyse, I/I genotipi olanlardan daha sık SVH gelişmektedir. Kadınlarla erkekler arasındaki bu farklılığın, kadınlardaki hormonal dengenin genin oluşturacağı SVH riskini azaltmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (135).

Başka bir çalışmada, ACE geni polimorfizminin sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül kütlesi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını gösterilmiştir (136).

2.10.2.3. ACE Gen Polimorfizmi ve Ateroskleroz

Yapılan hayvan deneylerinde, ACE inhibisyonunun ateroskleroz gelişimini yavaşlattığının görülmüş, dolayısıyla RAS'ın aterosklerozda etkili olduğu düşünülmüştür (25). ACE geni polimorfizminin yol açtığı doku ACE aktivitesi artışı; lokal A II düzeyinin artmasına, bradikinin-kallikrein sisteminin blokajı ile NO ve diğer vazodilatör prostaglandinlerin salınımının azalmasına yol açar.

Yapılan çalışmalarda, aterosklerozlularda D/D genotipinin daha sık olduğu saptanmıştır (137,138).

2.10.2.4. ACE Gen Polimorfizmi ve Venöz Tromboz :

Postoperatif venöz tromboz ile ACE gen polimorfizminin ilişkili olabileceği öne sürülen bir çalışmada, total diz artroplastisi uygulanan hastalarda ACE DD genotipinin tromboz için güçlü risk faktörü olduğunu gözlemlenmiştir. Özellikle Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde DD genotipi ile venöz tromboz arasında üç kat fazla risk artışı saptanmıştır (139,140).

2.11. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi:

5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MHFR), folat metabolizmasında önemli bir enzimdir ve 656 aminoasitten oluşmaktadır. Bu enzim, homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar (homosisteini, transsülfürasyon ve remetilasyon yollarını kullanarak metabolize eder). MTHFR enzimi, vitamin folat (folik asit/vitamin B9) ile ilgili kimyasal bir reaksiyon için önemlidir. Bu reaksiyon homosisteini metiyonine çeviren çok basamaklı bir süreç için gereklidir. İnsan vücudu, proteinleri ve diğer önemli bileşikleri yapmak için metiyonini kullanmaktadır (141).

MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olan bir gendir (141,142). MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır (5,6). Azalan enzim aktivitesi, 5-metil THF düzeyinin azalmasına ve 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyinin artmasına neden olmaktadır (141).

MTHFR genindeki mutasyonlar, enzimde inaktivasyon yaparak hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur (141). Hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. MTHFR eksikliğinde; periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme, tromboz gibi klinik özellikler görülür (141).

2.11.1. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni C677T Polimorfizmi

MTHFR geni üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda MTHFR geninde

saptanan mutasyonlar şunlardır: MTHFR ARG184TER, MTHFR ARG158GLN, MTHFR 983A-G, ASN324SER, MTHFR 1027T-G TRP339GLY, MTHFR 1084C-T, MTHFR 1711C-T, MTHFR 1081C-T, MTHFR MET581ILE, MTHFR C677T, MTHFR A1298C (141).

Bu mutasyonlardan biri olan C677T polimorfizminin MTHFR proteinin N-terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda olduğu gösterilmiştir (141). MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan Sitozinin (C) yerine Timinin (T) gelmesi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu görülmektedir (141). Bu mutasyonun sonucu, 226. pozisyonunda alaninin yerine valinin geçmesine neden olur ve MTHFR aktivitesi azalır. Sonuçta 5-metil tetrahidrofolat seviyesi azalarak plazma homosistein seviyesinde artışa neden olur (142,143).

C677T polimorfizminde, CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotiplerdir (141).

2.11.2. MTHFR C677T ve Serebrovasküler Hastalıklar: Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, inme hastalarının yaklaşık %20-50'sinde, orta şiddette hiperhomosisteinemi ortaya çıktığı belirlenmiştir (141). Ayrıca, TT genotipi ile inme arasında önemli derecede ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (145,146).

2.11.3. MTHFR C677T ve Venöz Trombozis: Homosisteinin sülfidril grubunun, hipometilasyon ve açılma etkisi nedeniyle, homosisteinin, damar endotelinde zararlı etkilere neden olduğu bilinmektedir (165). TT genotipin venöz tromboziste önemli bir risk faktörü olduğunun ileri sürülmesine rağmen, bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (141,147,148).

2.11.4. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni A1298C Polimorfizmi

MTHFR geninde belirlenen başka bir mutasyon da, MTHFR proteininin C-terminal regülatör bölgesini etkileyen 7. ekzondaki 1298. nükleotid olan adeninin yerine sitozinin gelmesi nedeniyle MTHFR proteinindeki glutamin alanine dönüşmektedir. Bu mutasyonda da diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalır. A1298C polimorfizminin, plazma homosistein

konsantrasyonunu, MTHFR C677T polimorfizmi kadar etkilememektedir. Ancak, bu polimorfizmin önemi tam olarak açıklanamamıştır (141).

A1298C mutasyonunu ile ilgili çalışmalarda, nöral tüp defektli çocuklarda, bu mutasyonun görülme sıklığının yüksek olduğu açıklanmıştır (141,149). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (141,150,151).

2.11.5. MTHFR A1298C ve C677T Mutasyonları ve Hipertansiyon

MTHFR C677T gen polimorfizminin esansiyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı ilişkisini araştıran bir çalışmada, CT ve TT genotiplerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. TT genotipinin esansiyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi olduğunu ve kadınlarda hipertansiyon ve koroner arter stenozu için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (152,153).

MTHFR gen polimorfizmi (C677T ve A1298C) ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu alleller ve eş zamanda bulunan MTHFR 677 CT/1298 CC genotiplerinin artmış hipertansiyon riskiyle ve MTHFR 1298 CC genotipinin daha yüksek homosistein seviyeleriyle birlikte bulunduğu ve MTHFR C677T geninin, esansiyel hipertansiyon için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (20,21).

2.12. Apo E Gen Polimorfizmi:

Lipoproteinlerin yüzeyindeki apolipoproteinler, lipoproteinlerin plazma düzeyleri ve metabolik hızlarını kontrol etmektedir. Araştırmalar göstermiştir ki, apolipoproteinlerdeki genetik değişimlerin, KAH'nın gelişiminde bireylerarası farklılıkları belirleyen en önemli faktörlerden biridir (154).

Apolipoprotein E (Apo E)'nin LDL reseptörleri için ligand olarak görev yapan ve bu reseptörlerle etkileşimi sonucu çeşitli vücut hücrelerindeki lipidlerin özellikle kolesterolün taşınmasına katılan bir plazma proteini olduğu gösterilmiştir (155). Apolipoprotein E geni 19. kromozom üzerinde yer almaktadır ve apoprotein CI (Apo CI) ve bir Apo CI pseudogenine bağlıdır. LDL reseptör geni ve Apo CII geni de bu kromozomda yer almaktadır. Apo E 'nin üç esas izoformunun, tek bir gen lokusunda üç allelin (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4) ürettiği Apo E2, E3 ve E4 olduğu kabul edilmiştir (155).

Çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda, Apo E4'ün KAH, yüksek plazma total kolesterol ve LDL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Apo E2 allelinin ise serum trigliserid düzeylerinde artışa neden olduğu öne sürülmüştür (155). Koroner arter hastası erkeklerde yapılan Apo E fenotipleme çalışmalarında, plazma total kolesterol ve LDL düzeyinin en çok E4/4, en az E3/2 tarafından arttığı gösterilmiştir ($E3/2 < E3/3 < E3/4 < E4/4$) (202,203). Bu çalışmalar Apo E4'ün ateros için bir risk faktörü olduğunu, ayrıca Apo E4 allelinin koroner arter hastalığının şiddetini belirlediğini göstermektedir (157-159).

Apo E ve lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, plazma lipid seviyelerini belirlemede Apo E'deki değişikliklerin rol oynadığı belirlenmiştir (160).

Esansiyel hipertansiyonda lipid profili ve apo E birlikteliğini araştıran bir çalışmada, E4 allelinin yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aile hikayesi pozitif olanlarda da anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. E4 alleli olanlarda daha yüksek LDL ve total kolesterol seviyeleri gözlenmiştir. Diğer allellerle karşılaştırıldığında, E4 allelinin hipertansiyon geliştirme riskinin iki kat fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, Apo E ile hipertansiyon ve lipid profili arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir. Ancak, bu ilişkinin kesin olarak ortaya konması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (28).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, E3/4 allelinin kontrol grubuna göre iki kat fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca E4 allelinin orta derece hipertansiyonu olanlarda daha yüksek oranda son organ hasarına (sol ventrikül hipertrofisi, dilate sol atrium, retinopati) neden olduğu gözlemlenmiştir (161).

2.13. Apolipoprotein B (Apo B) Gen Polimorfizmi:

Şilomikronlar, LDL, VLDL ve IDL'nin bir bileşenidir ve LDL reseptörü için bir ligandır. Bu nedenle, lipoprotein metabolizması ve serum kolesterol seviyelerinin normal homeostazında önemli rol oynamaktadır. Değişik Apo B restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizminin (XbaI, EcoRI, MspI) obezite, KAH ve/veya lipid seviyesi değişiklikleriyle birlikte olduğu rapor edilmiştir. Apo B ile ilgili genetik polimorfizmlerinin artmış LDL konsantrasyonu, ateroskleroz ve artmış KAH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle 3' HVR

polimorfizminin aterosklerotik hastalık riskini değerlendirmekte önemli bir genetik gösterge olduğu öne sürülmektedir (162,163).

Ancak, Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise; Apo B EcoRI genotiplerinin KAH için risk faktörü olmadığı, ayrıca XbaI TT genotipinin KAH’ı önlemekte etkili olduğu gösterilmiştir (164).

Apo B geniyle esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, EHT gelişiminde Apo B’nin önemli rol oynadığı gösterilmişken, diğer bir çalışmada EHT’la Apo B geni arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (26,27).

2.14. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1) Gen Polimorfizmi:

Plazminojen aktivatörleri, serin proteazlarıdır ve proenzim plazminojeni diğer bir serin proteazı olan plazmine çevirmekte rol oynamaktadır. Plazmin, güçlü spektruma sahip bir proteaz olup fibrinoliz, doku yenilenmesi, tümör gelişimi ve metastaz gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. PAI-1 trombositlerin α -granüllerinde bulunan bir glikoproteindir ve endotel hücreleri, hepatositler, düz kas hücreleri ve çeşitli tümör hücre çizgilerini içeren in vitro hücrelerce sentez edilir. PAI-1 23 amino asit residülü bir sinyal peptidi ve 3 potansiyel N-bağıntılı glikozilasyon bölgesi olan 379 amino asit residüsü içeren matür bir proteinden oluşmaktadır. Plazmada, PAI-1 akut faz reaktanı olarak görev yapar: PAI aktivitesindeki ani yükselme majör cerrahi, ciddi travma ve Mİ sonrası görülmektedir. Son çalışmalar, PAI-1’in başka fonksiyonları olduğu göstermektedir. Matrikste PAI-1 mevcudiyeti, damar dışı değişik fizyolojik ve patolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir bileşendir (165).

Epidemiyolojik çalışmalarda, artan PAI-1 seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir (166,167). Ayrıca, artmış VKİ, hipertansiyon, hiperinsülinemi, lipid bozuklukları ve artmış sitokin seviyeleri ile birlikte (168).

PAI-1 seviyeleri kısmen genetik değişkenlerce belirlenmektedir ve normal popülasyonun %50-60’ında PAI-1 seviyelerinin kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir (169).

PAI-1 geninin promoter bölgesinde iki yaygın polimorfizm mevcuttur: -844A/G (*Xho*I, dbSNPrs#2227631); -675(4G/5G) (dbSNP rs#799762/8) (170).

PAI-1 675 (4G/5G) varyasyonunun 4G allelinin artmış PAI-1 seviyeleri, artmış KAH ve Mİ riskiyle birlikte olduğu öne sürülmektedir (171,172). Ek olarak, PAI-1 seviyeleri ve VKİ, plazma lipidleri gibi metabolik faktörler arasındaki ilişkinin PAI-1 -675(4G/5G) polimorfizminin etkisi altında olduğunu öne sürmektedir. Bu etkileşim, diğer epidemiyolojik çalışmalarda gözlenmemiştir (171,173). PAI-1 844A/G alleli ise, FV Leyden mutasyonu taşıyıcılarında artmış venöz tromboz riskiyle ilişkilidir (174,175).

Yapılan bir çalışmada, sigara içmenin esansiyel hipertansiyonlularda PAI-1 4G/5G ve fibrinojen A455 allelinin protrombotik etkisini arttırdığını ve böylece kardiyovasküler hastalığın progresyonunu hızlandırdığını göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada 4G/4G genotipi ve 4G/5G genotipi kontrol grubunda, vaka grubundan daha yüksek oranda olduğu saptandı (4G/4G: vaka-%48, kontrol-%50; 4G/5G: vaka-%33, kontrol-%40) (31). Diğer bir çalışmada, bu genotiplere sahip hipertansiflerde normotansiflere göre daha yüksek PAI-1 ve doku plazminojen aktivatör (t-PA) seviyesi görülmüş ve hipertansif vakalarda 4G/5G polimorfizm ve I/D polimorfizm delesyon allelerinin bağımsız şekilde fibrinolizi modifiye ettiği gözlemlenmiştir (32).

Yapılan bir çalışma, PAI 4G/4G genotipinin hipertansiyon gelişiminde artmış rölatif riske sahip olduğunu öne sürmüştür. Bu riskin PAI seviyelerinden ve diğer hipertansiyonla ilgili faktörlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (222).

2.15. Protrombin (Faktör II) Gen Polimorfizmi:

72 kDa büyüklüğünde vitamin K varlığında karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoprotein olan protrombin, pıhtılaşma için vücudun tüm bölgelerinde gereklidir. Eğer karaciğerde protrombin üretimi azalır, plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın çok altına düşer. Protrombinin normal oluşumu için karaciğerin K vitaminine gereksinimi vardır. Bu yüzden, K vitamini eksikliği ya da normal protrombin oluşumunu önleyen bir karaciğer hastalığının varlığı protrombin düzeyini, kanama eğilimine neden olacak kadar düşürebilir (176).

Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir, genin translyasyona (RNA'dan protein sentezi) uğramayan 3' bölgesine (3'-UTR)

rastlayan 20210. nükleotid pozisyonunda normalde bulunan guanin nükleotidi yerine adeninin olması G20210A mutasyonu olarak tanımlanmakta ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde protrombin düzeyi yüksek bulunmaktadır (177,178).

Bu mutasyona sağlıklı bireylerde %2, tromboemboli öyküsü olanlarda %6, ve aile öyküsü olanlarda %18 oranında rastlanmıştır. Bu mutasyon açısından taşıyıcı olanlarda da protrombin düzeyi artmıştır ve tromboz riski yaklaşık üç kat daha fazladır (179).

Protrombin G20210A'nın venöz tromboz için orta derecede bir risk faktörü olduğu ve heterozigot formunun kontrol grubuna göre vaka grubunda riski 3-5 kat arttırdığı rapor edilmiştir (180).

İskemik inmede prevalansı %1-12.5'dur (181). Yapılan bir çalışmada, iskemik inmelilerde protrombin mutasyonunun kontrole göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve bu gen varyantının venöz tromboz ve arteriyel hastalık için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak protrombin G20210A pediatrik inme grubunda kontrol grubuna göre daha sık olabilir aynı şekilde venöz trombozla da daha sık olabilir. Ancak bu konulardaki prospektif çalışmalar yeterli değildir (182).

2.16. Faktör V Gen Polimorfizmi

Faktör V (FV), protrombinin trombine çevrilmesinde rol oynayan önemli bir pıhtılaşma faktörüdür. Aktive protein C ise, FV'yi inaktive ederek pıhtılaşmanın kontrolsüz bir şekilde devam etmesini engelleyen bir antikoagülan sistem elemanıdır. FV aktive protein C'nin (APC) kofaktörü olarak fonksiyon yapar. APC ile birlikte Faktör VIIIa'yi inaktive eder ve ayrıca Faktör V'in kendi aktive formu, protrombinin proteolitik aktivasyonunda kofaktör olarak rol oynar ve protrombin trombine dönüşmesini sağlar (183).

2.16.1. Faktör V Leyden mutasyonu (FV G1691A)

FV Leyden mutasyonu (G1691A veya R506Q) kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur. FV genindeki 1691.pozisyonda bulunan guaninin adenine değişimi (Leyden mutasyonu), 506.pozisyondaki arjinin aminoasidi yerine glutamin aminoasidi gelmesine neden olur. Bu da FV'in APC'ye direnç göstermesine ve böylece tromboza eğilime neden olmaktadır (184). FV R506Q

(FV Leyden) nokta mutasyonunun neden olduğu APC rezistansı, venöz trombozun en önemli genetik nedenidir. Homozigot bireylerde daha yüksek tromboz riski mevcuttur. Özellikle cerrahi girişim sonrasında, kadınlarda oral kontraseptif kullanımı sırasında ve postpartum dönemde derin ven trombozu görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda FV Leyden mutasyonunun arteriyel tromboz ve Mİ insidansını artırıp artırmadığı konusunda sonuçlar çelişkili olmasına rağmen, özellikle sigara içen genç bayanlarda FV Leyden mutasyonu varlığında kalp krizi riskinin 30 kata kadar arttığı bildirilmiştir (185,186).

Diğer FV gen mutasyonları (M385T, H1299R, M1736V and D2194G) FV HR2 haplotipince belirlenir ve orta derecede APC rezistansı ile birlikte (184).

Ayrıca bu mutasyonu taşıyanlarda venöz tromboz, periferik vasküler hastalıklar, felç, tekrarlayan düşük, pulmoner embolizm ve kalp krizi görülme riski arttırdığı düşünülmektedir. Bunu belirlemek için, trombofili açısından yüksek risk grubunu oluşturan bireylerin taranması oldukça önemlidir (187-189).

Faktör V Leyden mutasyonu, yaklaşık %20-40 venöz tromboz olgusunda en yaygın neden olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli toplumlardaki sıklığı %2-7 arasında değişmektedir. Fakat genel olarak beyaz ırkta daha yaygın olarak görülürken, Asya ve Afrika toplumlarında daha seyrek görülmektedir (188).

Akut Mİ hikayesi olan veya primer hipertansiyonlu hastalarda aktif protein C rezistansı (APC-R) ve FV Leyden mutasyonunu araştıran bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertansiyonlu hasta grubunda APC-R ve FV Q506 mutasyonunun anlamlı şekilde artmış insidanda olduğu gözlemlenmiştir (33). Ancak, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.16.2. Faktör V R2 (H1299R) polimorfizmi:

FV kompleks haplotipi (FVHR2), FV geni boyunca 13 farklı polimorfizmi içermektedir (184,190,191).

Faktör V HR2 geni (His1299Arg) venöz tromboembolizm gelişimi için olası risk faktörlerinden biridir ve dünyanın farklı bölgelerinde farklı etnik gruplardaki hastalarda prevalansı % 9,5-15,2 arasında olduğu rapor edilmektedir (192).

Ancak artmış venöz tromboz riskiyle olan birlikteliği tam olarak açıklanamamıştır. FV HR2'nin klinik etkileri iki farklı mekanizmayla açıklanabilir: Birinci mekanizmaya göre, FV'in bozulmuş APC kofaktör aktivitesinin FVIIIa'nın degradasyonunu azaltmasıdır. İkinci mekanizmayla, FV 1 ve FV 2 'in izoformlarının değişmiş oranlara sahip olmasıdır (193).

2.17. Glikoprotein (GP) IIIa Gen Polimorfizmi:

Glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörleri trombosit membranlarında bulunan bir reseptör olup trombosit agregasyonunda ve trombositlerin birbirine bağlanmasında rol alır. GP IIb/IIIa inhibitörleri trombosit agregasyonunu engelleyerek trombüs oluşumunu önler (194).

Fibrinojen ve von Willebrand faktörü için membran reseptörü olan ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan GP IIb/IIIa geni P1A2 allelinin, akut koroner sendrom ve prematür aterosklerozla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, bu allele sahip kişilerde azalmış aspirin yanıtı görülmektedir. Bu kişilerde trombositler daha düşük yoğunlukta epinefrin ile uyarılabilmekte ve daha düşük konsantrasyonlarda ADP'a yanıt gözlenmektedir (195,196).

Fakat, Samani ve ark.'nın (197) yaptığı metaanalizde, GP IIIa P1A1/A2 polimorfizminin trombosit fonksiyonun kişisel farklılıklarında ve Mİ riskinde önemli rolü olmadığı öne sürülmüştür.

2.18. Faktör XIII Gen Polimorfizmi:

Faktör XIII, koagülasyon kaskadının son basamağında fibrin stabilizasyonundan sorumlu bir transglutaminaz enzimidir (198).

Faktör XIII pıhtı stabilize edici faktör olarak bilinir. Çözünür fibrin monomerlerinin çapraz bağlanmasından sorumludur. Faktör XIII düzeyleri fetal gelişiminin erken safhalarında oluşur (198).

Faktör XIII geni (FXIIIVal32Leu), A-altbirim geninin ekzon 2'sinde bulunan bir polimorfizmdir (199). Bu polimorfizm, Mİ ve venöz tromboembolizmin azalmış, intraserebral hemorajinin artmış riskiyle birlikte olduğu saptanmıştır (200-202) .

FXIII Val34Leu ile Mİ ilişkisini araştıran bir çalışmalarda, bu polimorfizmin özellikle homozigot taşıyıcılarda Mİ oluşmasına karşı gcl koruyucu etkisi olduğu, heterozigot taşıyıcılarda bu etkinin orta derecede olduğu belirtilmiştir (203,204).

2.19. Beta Fibrinojen Gen Polimorfizmi

Karaciğerde sentez edilen fibrinojen üretimi interlökin-6 tarafından kontrol edilmektedir. Fibrinojen, koagulasyon mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktanıdır. Hemostazda doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır (205).

Fibrinojen seviyeleri, iskemik kalp hastalıklarında daha yüksek seviyelerde seyretmektedir. Fibrinojen 3 polipeptid zincir çiftinden oluşmaktadır: A α , B β ve γ . Zincir sentezi fibrinojen üretiminde sınırlayıcı faktördür. Bu genin zincir promoter bölgesindeki 455G/A ve 148C/T dimorfizmleri “linkage disequilibrium”dadır (İki polimorfizm arasında yüksek oranda birliktelik olması). 148C/T, fibrinojen seviyeleri üzerindeki interlökin-6 etkilerine aracılık eden transkripsiyon bağlanma bölgelerine yakın yerde bulunmaktadır (206).

Çeşitli çalışmalarda, polimorfizmle fibrinojen seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur. Beta fibrinojen gen polimorfizmi plazma fibrinojen seviyelerini arttırmaktadır. Artmış plazma fibrinojen seviyesi, kardiyovasküler hastalık insidansı ve mortalitesi için bir risk faktörüdür. Kopenhag Kalp çalışmasında, fibrinojen üzerine polimorfizmin etkisinin KAH olan hastalarda ve sigara içenlerde daha büyük olduğunu belirtirken, ECTIM alışması, 455G/A genotipinin sadece sigara içenlerde daha yüksek fibrinojen seviyeleriyle birlikte olduğunu göstermiştir (207). Başka bir çalışmada bu birliktelik sadece řu an sigara içmeyenlerde gözlemlenmiştir (208). Kesitsel çalışmalarda bu ilişki ortaya konurken, geniş popülasyon çalışmalarında bu ilişki gösterilememiştir (208,209). Sonuç olarak, artmış fibrinojen seviyelerinin hastalığın ilerlemesinde rol oynadığı söylenebilir, ancak polimorfizm dağılımını belirlemek amacıyla daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir

Yapılan çalışmalarda, serebral infarktüslü hastalarda, ortalama fibrinojen seviyelerinin A alleli taşıyanlarda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (210).

Aynı şekilde, beta-fibrinojen -455G/A gen polimorfizminin fibrinojen seviyelerini etkilediği ve A(-455) allelinin iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (211).

Yapılan çalışmalarda, beta-fibrinojen -455G/A gen polimorfizminin venöz trombozla ilişkisi olmadığı, ancak obezite ve FV Leyden mutasyonu ile ilgili tromboz riskini arttırdığı öne sürülmektedir (206,212,213)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Örneklemin özellikleri:

Çalışmamız iki aşamada planlandı. İlk aşamada; 45 yaş altı popülasyonda CVD (cardiovascular disease=kardiyovasküler hastalık) gen mutasyonunu değerlendirmek için, Esansiyel hipertansiyona sahip 50 kişilik vaka grubu ve aynı yaş grubu ve cinsiyette tansiyonu normal sınırlarda olan 50 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Vaka grubu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Kardiyoloji Polikliniğine başvuran hastalardan seçilirken, kontrol grubunun seçimi soruşturma tekniğiyle toplum taramasından yapıldı.

Vaka grubu, esansiyel hipertansiyon tanısı dışında herhangi bir hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubu; kişilerin sorgulanması ya da hasta dosyalarının incelenmesi sonucu klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir kardiyovasküler, serebrovasküler ve vasküler hastalık tanısı olmayan bireylerden oluşturuldu.

Çalışmanın ikinci aşamasında, vaka grubundaki ACE gen polimorfizmi D/D homozigot olan hastaların ailesinde genetik yatkınlık olup olmadığını belirlemek için, bu hastaların birinci derece akrabası (anne-baba ve kardeşler) 50 kişiden oluşan aile grubu, genetik polimorfizm açısından değerlendirildi.

Tüm gruplarda değerlendirilen parametreler şunlardı (Ek 1):

- 1.Yaş,
- 2.Cinsiyet,
- 3.Boy ve kilo,
- 4.Sigara kullanma hikayesi,
- 5.Sorgulama sırasında ölçülen iki adet sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri,
- 6.En yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri (vaka grubu ve aile grubunda hipertansiyonu olanlarda),

7. Hipertansiyon başlama yaşı (sadece vaka grubu ve aile grubunda hipertansiyonu olanlarda),
8. Antihipertansif ilaç kullanma durumu (sadece vaka grubu ve aile grubunda hipertansiyonu olanlarda),
9. Lipid düşürücü ilaç kullanma durumu,
10. Açlık kan şekeri,
11. Lipid profili (total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid) değerleri,
12. Ailevi hipertansiyon hikayesi (sadece vaka ve kontrol grubunda),
13. Ailevi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık hikayesi (sadece vaka ve kontrol grubunda).

Tüm katılımcıların kan basıncı, ölçümden en az yarım saat önce kahve ve sigara tüketilmemiş, 5-10 dakika dinlenmiş ve oturur pozisyonda, ölçüm yapılacak kol kalp seviyesinde ve desteklenmiş iken Erka marka sfigmomanometre ile alındı. Her katılımcının 10 dakika arayla iki adet tansiyon ölçümü yapılarak kaydedildi.

Boy ve kilo ölçümü; elbiseli ve ayakkabısız olarak boy ve kilo ölçerli baskülde yapıldı. Baskülde ölçülen ağırlıklar kilogram biriminde kaydedilirken, boyları metre biriminde kaydedildi. Tüm katılımcıların VKİ (Ağırlık(kg)/Boy(m)²) hesaplandı.

Her katılımcıdan lipid profili için kan örneği akşam yemeğinden itibaren bir gecelik (10-12 saat) açlık sonrası sabah EDTA'lı CBC tüpüne venöz tam kan alındı ve bu kanlar +4°C'da muhafaza edilerek Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na aynı gün içerisinde nakledildi ve Synchron LX₂₀ cihazında lipid profili için Synchron LX₂₀ Triglycerides Reagenti kullanılarak enzimatik yöntemle, AKŞ için cihazında Synchron LX₂₀ Glucose Reagenti kullanılarak elektrokimyasal yöntemle çalışıldı.

3.2. CVD (Cardiovascular Disease) Genetik Mutasyon Analizi:

3.2.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

- 1) Hibridizasyon cihazı (Profiblot T48, Tecan)
- 2) Thermal Cycler (Applied Biosystems, 2720)
- 3) Kuru ısı bloğu (CHB-202, Bioer)

- 4) Santrifüj (Micro 120, Helttich)
- 5) 1000'lik, 200'lük ve 10'luk mikropipetler (Eppendorf ve Gilson)
- 6) DNA izolasyon kiti (Invitek, Invisorb Spin Blood Kit)
- 7) FMF Strip Assay PCR ve hibridizasyon kiti (Vienna Lab)
- 8) Elektroforez (Biorad, Midi)
- 9) Güçkaynağı (Biorad)
- 10) Taq DNA polimeraz (Fermentas)
- 11) Ethidium Bromide (EtBr)
- 12) TAE tamponu (Applichem)
- 13) Agaroz (Nu micropor, Prona)
- 14) Otoklav indikatörü
- 15) Tüp (K3- EDTA, Vacuette)
- 16) Eppendorf tüp (1.5, 2 ve 0.2 ml, Sarstedt)
- 17) Mikropipet uçları (beyaz, sarı ve mavi, Biosphere Filter Tips)
- 18) Etil alkol (Merck)
- 19) Yükleme boyası (Fermentas)

3.2.2. DNA İzolasyonu

Bütün hastalardan genomik DNA izolasyonu periferik kan dokusundan yapıldı. Bunun için Invitek Invisorb Spin Blood DNA İzolasyon kiti kullanıldı. Yaklaşık 200µl periferik kan dokusunun kullanıldığı teknik sonrasında 30–50 ng /µl ultrapür genomik DNA izole edildi ($A_{260}:A_{280}$ oranı 1,7- 2 arası). İzolasyon için kullanılan 50 hastalık kit içeriği aşağıdaki gibidir;

- 1) Proteinaz K, 1ml(10µg/µl)
- 2) Liziz tamponu (Lysis Buffer A), 15ml
- 3) Bağlanma tamponu (Binding Buffer B6), 30ml
- 4) Elüsyon tamponu (Eluotion Buffer D), 15ml
- 5) Yıkama Tamponu I, 30ml (Kullanılmadan önce 30ml %100'lük etil alkol eklenir)

- 6) Yıkama Tamponu II, 18ml (Kullanılmadan önce 42ml %100'lük etil alkol eklenir)
- 7) 2.0ml'lik toplama tüpleri, 100 adet
- 8) 1.5ml'lik toplama tüpleri, 50 adet
- 9) Filtreler, 50 adet

3.2.3. Kan Dokusundan DNA İzolasyonu Protokolü

Çalışmadan önce örnek sayısına yetecek kadar elüsyon tamponu (elution buffer D) 56°C'ye ısıtıldı.

Kodlaması yapıldıktan sonra 1,5'luk ependorf tüpe 200µl EDTA'lı kan, 200µl liziz tamponu (lysis buffer A) ve 20µl proteinaz K konuldu. Kapağı kapatılarak tüp 10 sn vortekslenildi ve 56°C'de 10dk inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrası tüp ortamına 400µl bağlama tamponu (binding buffer B6) tüpe eklendi, 3-4 kez pipetaj yapıldıktan sonra lizatın tamamı filtreli toplama tüpüne aktarıldı. Filtre toplama tüpü daha sonra 3dk oda sıcaklığında inkübe edildi ve 12 000 rpm'de 2dk santrifüj edildi.

Filtre yeni bir toplama tüpüne aktarıldı, üzerine 500µl yıkama tamponu 1 (wash buffer I) eklendi ve 12000rpm'de 1dk santrifüj edildi. Toplama tüpü tekrar değiştirildi, filtre üzerine 800µl yıkama tamponu 2 (wash buffer II) eklenerek ve 12 000rpm'de 1dk santrifüj edildi. Filtre üçüncü kez olarak 2ml'lik yeni bir toplama tüpüne aktarıldı, 14 000rpm'de 5 dk santrifüj edilerek yıkama tamponlarından gelen alkolden arındırıldı. Alkolden tamamen arındırmak için filtre dördüncü ve son kez yeni 1,5'luk tüpe yerleştirildi ve 3 dk kapağı açık biçimde oda sıcaklığında bekletildi.

Daha sonra filtre membranının tam ortasına 200µl elüsyon tamponu (elution buffer-D) eklendi, 5dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Filtreli tüp 10.000rpm'de 1 dk santrifüj edildi, filtredeki DNA çözeltisi toplama tüpüne aktarıldı, etiketlendi ve -20°C'de çalışılmak üzere muhafaza edildi.

3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

MTHFR geninin ilgili bölgelerinin çoklu (multipleks) amplifikasyonu için Vienna Lab CVD PCR amplifikasyon kiti kullanıldı. Kit, bir amplifikasyon

karışımı (gen bölgesine ait biyotin işaretli primerler, ve diğer amplifikasyon için gerekli bileşenleri içerir) ve Taq DNA polimeraz tamponundan oluşmaktadır.

PCR anakarışım, her hasta için etiketlenmiş 0.2 ml eppendorf tüp ortamı;

Amplifikasyon karışımı : 15µl

Taq DNA polimeraz seyreltici tampon: 4,6µl

Taq DNA polimeraz : 0,4µl

Kalıp DNA : 5µl

Toplam hacim : 25 µl şeklinde hazırlandı.

Multipleks PCR koşulları aşağıdaki gibi ayarlandı:

95°C'de.....2dk (ilk denaturasyon)

95°C'de.....15sn (denaturasyon)

56°C'de.....30sn (bağlanma)

72°C'de.....30sn (uzama)

72°C'de.....3dk (son uzama)

35 döngüden sonra elde edilen PCR ürünleri strip test tekniğinde değerlendirilmek üzere +4°C'de saklandı.

3.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi

Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PCR ürünleri (4 µl) %1'lik elektroforezde başarılı amplifikasyonlar açısından değerlendirildi. Başarılı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerinden 10µl ürün revers hibridizasyon analiz için kullanıldı.

3.2.6. Revers-Hibridizasyon

Southern Blot analiz için Revers-hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) hibridizasyon cihazı kullanıldı. Revers-hibridizasyon, biyotin işaretli primerlerle çoklu (multiplex) polimeraz zincir reaksiyonu sonrasında oluşan ürünlerin nitrosellüloz membranlar (stripler) üzerindeki kendi komplementer zincirlerine bağlanması ve bir konjugat-substrat reaksiyonu oluşturması esasına dayanan bir tekniktir.

3.2.6.1. Revers Hibridizasyon Basamakları ve Kullanılan solüsyonlar

Strip test tekniğinde Revers Hibridizasyon 3 temel basamaktan ibarettir;

1) Strip üzerindeki prob lar ve PCR ürünlerinin bağlanması-hibridizasyon: Cihazın örnek yükleme bölgesine (trey) yüklenen 10µl PCR ürünü kitle birlikte sağlanan 10µl DNAT (NaOH içerikli bir denatürasyon solüsyonu) solüsyonu kullanılarak denatüre edildi. Treye strip yerleştirildi. Denatüre PCR ürünü ve strip, cihazın sallanan platformunda, 45°C de sıcaklıkta (yaklaşık) 1ml hibridizasyon tamponu ile 20 dk inkübe edilerek strip PCR ürünü hibridizasyonu sağlandı. Hibridizasyon solüsyonu aspire edilerek ortamdan uzaklaştırıldı.

2) Yıkama: Hibridizasyon sonrasında ortamda bulunması istenmeyen PCR ürünleri ve non-spesifik bağlanma yapan oligonükleotidler kuvvetli bir yıkayıcı olan yıkama solüsyonu A (1ml) ile 45°C'de 15 dakikalık üç yıkama periyodu ile ortamdan uzaklaştırıldı.

3) Renk oluşumu: Stripler oda sıcaklığında 1ml konjugat solüsyonu ile 15 dk inkübe edilerek konjugat solüsyonu içinde bulunan streptavidin-alkalan fosfataz, biyotin işaretli hibrit DNA fragmentlerine bağlanması sağlandı.

Konjugat solüsyonunun artıkları daha yumuşak bir yıkama solüsyonu olan yıkama solüsyonu B ile 10, 5 ve 5 dakikalık üç periyotta temizlendi.

Strip üzerindeki hibridize olmuş bantların görülür hale gelebilmesi için ortama 1ml alkalan fosfatın substratı olan nitro blue tetrazolium (NBT) ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfatdan (BCIP) oluşan renk geliştiricisi (color developer) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona tabi tutuldu. Strip son olarak distile su ile yıkandı, kâğıt havlu ile kurutulduktan sonra değerlendirme tablosuna (Collector) özenle yerleştirildi.

3.2.7. Striplerin Değerlendirilmesi

Her stripin üst tarafında kırmızı ve alt tarafında yeşil bir belirteç bulunmaktadır. Bunun dışında hibridizasyon sonrası stripin değerlendirmeye alınabilmesi için kontrol bantının oluşmuş olması gerekmektedir. Kontrol bantları oluşmamış stripler değerlendirilmeye alınmazlar.

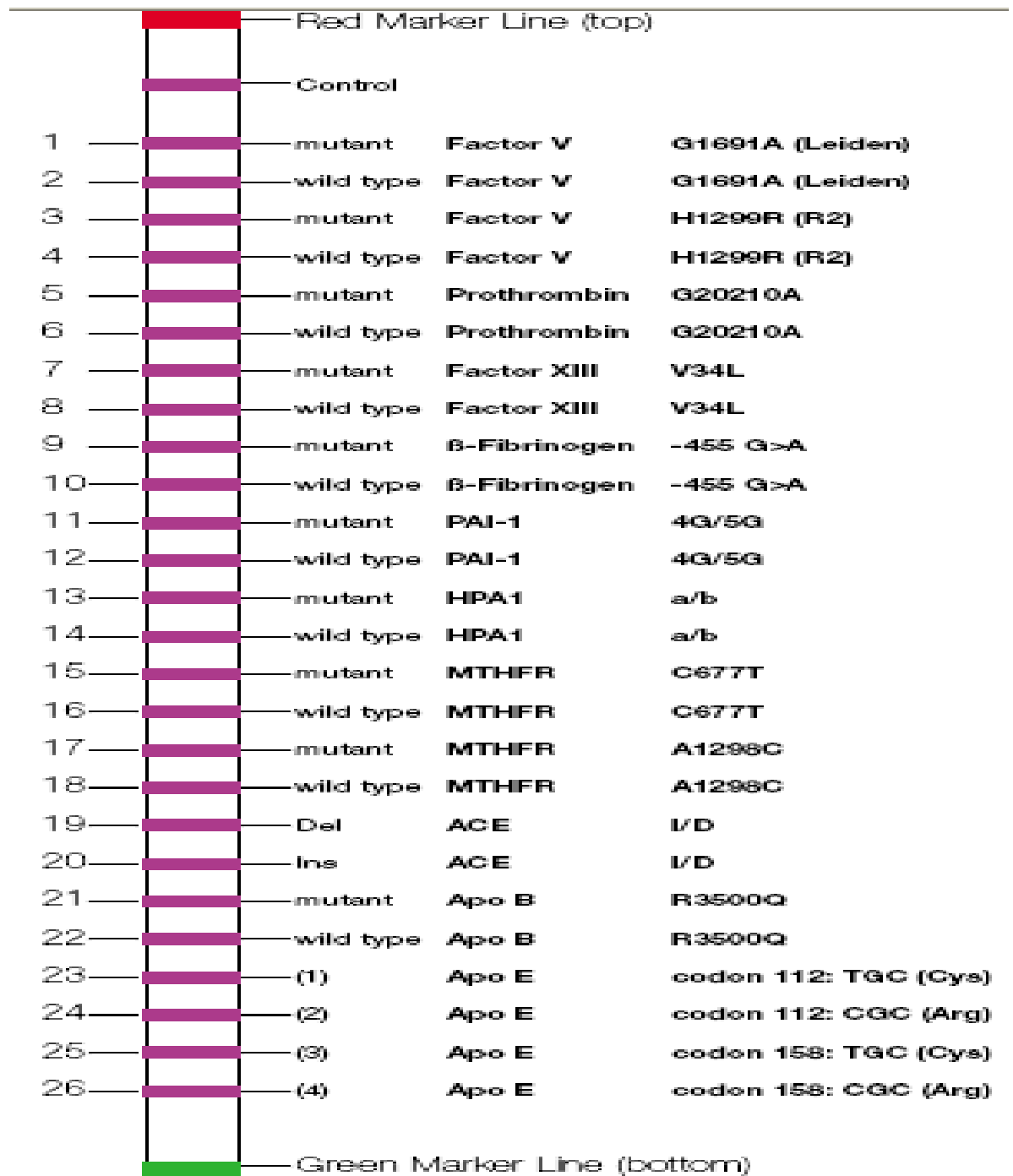
Yabanıl tip gen bölgesine ait 1 prob stripin alt kısmında, mutant gen bölgesine ait 1 prob ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde dizayn edilmişlerdir (Şekil 2.1). Hibridizasyon sonrası yabanıl tip bantların mevcut olduğu ve mutant gen bölgesine ait bantın bulunmadığı bir strip profili hastanın

mutasyona sahip olmadığını gösterir. Mutant gen bölgelerine ait bantda sinyal alınıyorsa sinyal alınan mutasyonun yabancı tip kodonuna bakılarak saptanan mutasyonun homozigot ya da heterozigot olma durumuna karar verilir. Mutasyonun yabancı tip gen bölgesini gösteren bantın mevcut olması durumunda mutasyon **heterozigot**, mevcut olmaması durumunda ise **homozigot** olarak değerlendirilir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (ver 13.0) programıyla bilgisayara girildi. Veri analizi, tanımlayıcı istatistikler, χ^2 ve t-testi kullanılarak yapıldı. “p<0.05” anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bu çalışma, CÜTF Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 04.09.2007 tarihinde onaylanmıştır.



Şekil 1: Vienna Lab CVD StripAssay (Manufactured by: ViennaLab Vienna, Austria)

4.BULGULAR

4.1. Araştırmaya katılanların bazı özellikleri:

Vaka ve kontrol grubunun %64'ü kadın (n=32), %36'sı erkekti (n=18).

Vaka grubundaki hastaların ortalama yaşı 38.26±6.99 iken, kontrol grubundaki katılımcılarda bu değer 37.14±6.66'dı. VKİ ortalaması; vaka grubunda, kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla; 28.52±4.51 ve 25.94±4.47 kg/m²).

Vaka grubunda kolesterol (198.88±38.52 mg/dL), LDL (133.59±32.18 mg/dL) ve trigliserid (135.68±82.90 mg/dL) ortalama değerleri, kontrol grubundaki ortalama değerlerden (sırasıyla; 188.46±41.15, 123.35±32.87 ve 104.58±68.80 mg/dL) daha yüksekken; HDL ortalama değerleri açısından kontrol grubu ortalaması daha yüksekti (vaka grubu: 41.93±11.22 mg/dL; kontrol grubu: 44.93±15.24 mg/dL). Total kolesterol/HDL ortalaması (TK/HDL), vaka grubunda 4.97±1.4 mg/dL, kontrol grubunda 4.67±1.83 mg/dL'di.

Tablo 6- Vaka-Kontrol Grubu Sosyodemografik Özellikleri, Tansiyon, Lipid Ve AKŞ Değerleri

Özellik	En Düşük Değer		En Yüksek Değer		Ortalama±S.S.***		p
	V*	K**	V	K	V	K	
Yaş	16	16	45	45	38.26±6.99	37.14±6.66	0.414
Boy	150	147	185	183	166.8±7.78	164.12±8.51	0.104
Kilo	52	50	120	110	79.64±14.43	70.26±13.82	0.001
VKİ	19.8	18.8	40	36.3	28.52±4.51	25.94±4.47	0.005
Ortalama SKB	90	90	185	135	140.75±22.08	116.15±11.03	--
Ortalama DKB	60	55	130	90	89.15±13.47	75.75±8.33	--
En Yüksek SKB	140	90	230	140	168.70±19.00	118.30±11.04	--
En Yüksek DKB	90	60	130	90	105.10±10.99	77.70±8.99	--
Kolesterol	100	57	282	303	198.88±38.52	188.46±41.15	0.194
Trigliserid	41	22	357	369	135.68±82.90	104.58±68.80	0.044
LDL	64	54	198	200	133.59±32.18	123.35±32.87	0.119
HDL	26	24	79	93	41.93±11.22	44.93±15.24	0.267
TK/HDL	2.95	0.89	9.84	8.76	4.97±1.41	4.67±1.83	0.348
AKŞ	73	73	144	129	95.42±12.45	90.86±10.02	0.046

*V:Vaka grubu

**K:Kontrol grubu

***S.S: Standart Sapma

Vaka grubundaki en yüksek SKB değerinin ortalaması 168.70 ± 19.00 mmHg ve en yüksek DKB değerinin ortalaması ise 105.10 ± 10.99 mmHg'di. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla $118.30 \pm 11.04 / 77.70 \pm 8.99$ mmHg'di.

4.1.1. Hipertansiyon Prevalansı: Hipertansif grubun %92'si (n=46) tanı konduğu zaman, evre 2 hipertansiyonu (kadınlarda %88.9 ve erkeklerde %93.8'di). Kontrol grubunun %58'i prehipertansifti (n=29).

Hipertansif grupta 32 hastanın tansiyonu, 40 yaşından önce başlamıştı (%64). Tansiyon tanısı 20 yaş altında konmuş olan 2 hasta mevcuttu.

Tablo 7- Cinsiyete Göre Hipertansiyon Başlama Yaşının Dağılımı

Yaş grubu	CİNSİYET n (%)		Toplam n (%)
	kadın	erkek	
<20 yaş	0 (0)	2 (13.3)	2 (4.0)
20-29 yaş	11 (57.8)	4 (26.6)	9 (18.0)
30-39 yaş	4 (21.1)	5 (33.5)	21 (42.0)
≥40 yaş	4 (21.1)	4 (26.6)	18 (36.0)
Toplam	19 (55.8)	15 (44.2)	50 (100)

Satır toplamı satır yüzdesi, diğerleri sütun yüzdesidir.

4.1.2. Hipertansiyon İlaç Kullanma Durumu: Hipertansif grupta 32 hasta antihipertansif ilaç kullanırken, 18 hasta ilaç kullanmamaktaydı. Kadınların %31.3'ü, erkeklerin %44.4'ü ilaç kullanmamaktaydı. İlaç kullanmayan 10 hastanın hipertansiyon tanısı yeni konmuştu.

Tablo 8- Hipertansiyon Evresi ve Antihipertansif İlaç Kullanma Durumu

Hipertansiyon evresi	Antihipertansif İlaç Kullanımı		Toplam n (%)
	Kullanmıyor n (%)	Kullanıyor n (%)	
evre 1	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (8.0)
evre 2	16 (34.8)	30 (65.2)	46 (92.0)
Toplam	18 (36)	32 (64)	50 (100)

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

Diğer yandan, hipertansiyon ilaç kullananların %53.2'sinin tansiyonu kontrol altındaydı.

Tablo 9- Antihipertansif İlaç Kullanımı ve Tansiyon Kontrol Durumu

Tansiyon evresi	Hipertansiyon ilaç kullanımı		Toplam
	kullanmıyor	kullanıyor	
normal	0 (0)	5 (15.6)	5 (10.0)
prehipertansiyon	4 (22.3)	12 (37.6)	16 (32.0)
evre 1 hipertansiyon	5 (27.7)	6 (18.7)	11 (22.0)
evre 2 hipertansiyon	9 (50.0)	9 (28.1)	18 (36.0)
Toplam	18 (100.0)	32 (100.0)	50 (100)

Yüzdeler sütun yüzdesidir.

4.1.3. Ailevi Hipertansiyon Hikayesi: Hipertansif gruptaki 25 hastanın ikiden fazla 1. ve 2. Derece akrabasında hipertansiyon mevcuttu. Ailesinde hipertansiyon olmayan hasta sayısı 9'du (%18). Ailevi hipertansif hikayesiyle, hipertansiyon evresi arasında istatistiksel anlamda bir ilişki yoktu ($p>0.05$). Ancak, ailede iki bireyinden fazlası hipertansiyonu olanların %96'sı evre 2 hipertansiyona sahipti. Ailede hipertansiyonlu sayısı arttıkça, evre 2 hipertansiyona sahip hasta sayısı artmaktaydı.

Tablo 10- Ailevi Tansiyon Hikayesi ile Tansiyon Evresi İlişkisi

Ailede Hipertansiyon	Hipertansiyon Evresi		Toplam n (%)
	Evre 1 n (%)	Evre 2 n (%)	
Yok	1 (1.11)	8 (88.89)	9 (18.0)
1-2	2 (12.5)	14 (87.5)	16 (32.0)
2'den fazla	1 (4.0)	24 (96.0)	25 (50.0)
Toplam	4 (8.0)	46 (92.0)	50 (100)

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir. $\chi^2=1.102$; Sd=2; $p>0.05$

Ailevi hipertansiyon açısından her iki grup karşılaştırıldığında; ikiden fazla 1. ve 2. Derece akrabasında hipertansiyon bulunanların %89.2'si vaka grubunda ($n=25$) yer almaktaydı ve vaka grubunda, kontrol grubuna göre (%10.7; $n=3$) anlamlı şekilde yüksekti ($\chi^2=24.272$; Sd=2; $p<0.001$).

Tablo 11- Vaka-Kontrol Grubunda Ailevi Hipertansiyon Hikayesi

ailede tansiyon	Vaka-Kontrol		Toplam
	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	
ailede yok	9 (31.3)	20 (68.7)	29 (29.0)
2'den az	16 (37.1)	27 (62.9)	43 (43.0)
2'den fazla	25 (89.2)	3 (10.8)	28 (28.0)
Toplam	50 (50)	50 (50)	100 (100)

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

Ailede kalp damar hastalığı bakımından, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($\chi^2=0.372$; Sd=1; $p>0.05$).

Tablo 12- Vaka-Kontrol Grubunda Ailede Kalp-Damar Hastalığı Hikayesi

ailede kalp-damar hastalığı	Vaka-Kontrol		Toplam n (%)
	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	
yok	31 (52.5)	28 (47.5)	59 (59.0)
var	19 (46.3)	22 (53.7)	41 (41.0)
Toplam	50 (50)	50 (50)	100 (100)

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

4.1.4. VKİ: Hipertansif grubun %60.3'ü normalin üstünde VKİ'ne sahipken, normotansif grupta bu değer %39.7'ydi. $VKİ \geq 25$ kg/m² olanların oranı; vaka grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$).

Cinsiyete göre bu fark değerlendirildiğinde; erkeklerde her iki grup arasında fark bulunmazken, kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($n=26$; %65; $p<0.05$).

Tablo 13- VKİ'nin Cinsiyete Göre Dağılımı

VKİ	Cinsiyet	Vaka-Kontrol		Toplam n (%)
		Vaka n (%)	Kontrol n (%)	
<25 kg/m ²	kadın	6 (24.0)	19 (76.0)	25 (78.1)
	erkek	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (21.9)
	Toplam	9 (28.1)	23 (71.9)	32 (100)
≥ 25 kg/m ²	kadın	26 (66.7)	13 (33.3)	39 (57.4)
	erkek	15 (51.7)	14 (48.3)	29 (42.6)
	Toplam	41 (60.3)	27(39.7)	68 (100)

Tüm grup için önemlilik testi: $\chi^2=7.664$, Sd=1, $p<0.05$; kadınlarda için önemlilik testi: $\chi^2=11.093$, Sd=1, $p<0.05$; erkekler için önemlilik testi: $\chi^2=0.177$, Sd=1, $p>0.05$

Vaka grubunda kadınların %32'sinin VKİ 30 kg/m²'nin üstündeydi ($n=16$). Vaka grubunda 1 katılımcı morbit obezdi (≥ 40 kg/m²).

4.1.5. Lipid profili: Lipid değerleri açısından en çarpıcı sonuç; kolesterol değerleri ile ilgiliydi. 200 mg/dL ve üzerinde kolesterol değeri olanların %62.5'i vaka grubundaydı ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

HDL ve LDL değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Total kolesterol/HDL ortalaması, vaka grubunda 4.97 ± 1.41 , kontrol grubunda

4.67±1.83'di ($p>0.05$). Erkeklerde HDL ortalaması 40 mg/dL altındaydı (vaka grubu: 38.28±8.85; kontrol grubu: 36.43±8.42).

Ancak, trigliserid ortalama değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0.044$).

Tablo 14- Vaka-Kontrol Grubunda Lipid Profili

Lipid Profili	mg/dL	Vaka-Kontrol		Toplam n (%)	Önemlilik Testleri
		Vaka n (%)	Kontrol n (%)		
Kolesterol	<200 mg/dL	25 (41.7)	35 (58.3)	60 (60.0)	$\chi^2=4.167$ Sd=1 $p<0.05$
	≥200 mg/dL	25 (62.5)	15 (37.5)	40 (40.0)	
	Toplam	50 (50)	50 (50)	100 (100)	
HDL	≥60	3 (27.3)	8 (72.7)	11 (11.0)	$\chi^2=3.419$ Sd=3 $p>0.05$
	≥50 ve <60	7 (46.7)	8 (53.3)	15 (15.0)	
	≥40 ve <50	13 (48.1)	14 (51.9)	27 (27.0)	
	<40	27 (57.4)	20 (42.5)	47 (47.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
LDL	<100	7 (41.2)	10 (58.8)	17 (17.0)	$\chi^2=4.018$ Sd=3 $p>0.05$
	≥100 ve <130	14 (40.0)	21 (60.0)	35 (35.0)	
	≥130 ve <160	18 (60.0)	12 (40.0)	30 (30.0)	
	≥160	11 (61.1)	7 (38.9)	18 (18.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
Trigliserid	<200	39 (48.5)	45 (51.5)	84 (32.0)	$\chi^2=1.067$ Sd=1 $p>0.05$
	≥200	11 (66.7)	5 (33.3)	16 (12.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

Erkeklerde 200 mg/dL ve üzeri kolesterolü bulunanların yüzdesi, vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.05$). Kadınlarda böyle bir fark gözlenmedi.

Tablo 15- Cinsiyete Göre, Lipid Profili Dağılımı

Cinsiyet	Kolesterol mg/dl	VAKA-KONTROL		Toplam n(%)	Önemlilik testi
		Vaka n (%)	Kontrol n (%)		
Kadın	<200 mg/dL	18 (45.0)	22 (55.0)	40 (62.5)	$\chi^2=1.067$ Sd=1 $p>0.05$
	≥200 mg/dL	14 (58.3)	10 (41.7)	24 (37.5)	
	Toplam	32 (50.0)	32 (50.0)	64 (100)	
Erkek	<200 mg/dL	7 (35.0)	13 (65.0)	20 (55.5)	$\chi^2=4.050$ Sd=1 $P<0.05$
	≥200 mg/dL	11 (68.7)	5 (31.3)	16 (44.5)	
	Toplam	18 (50.0)	18 (50.0)	36 (100)	

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

Vaka grubunda; kolesterol ile sistolik ve diyastolik KB değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman; kolesterolü 200 mg/dL ve üzeri olanlarla, 200 mg/dL altı olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 16- Kolesterol Sınıflaması ve KB Değerleri Arasındaki İlişki

Kan Basıncı	Kolesterol	Sayı	Ortalama±S.S.	p
En Yüksek SKB	<200 mg/dL	25	171±22.267	0.398
	≥200 mg/dL	25	166.4±15.174	
En Yüksek DKB	<200 mg/dL	25	106.4±11.042	0.356
	≥200 mg/dL	25	103.4±11.701	

En yüksek SKB için: $t=0.854$; $Sd=48.000$; $p>0.05$; En yüksek DKB için: $t=0.932$; $Sd=48.000$; $p>0.05$

4.1.6. Sigara İçme Durumu: Vaka grubunda 38 kişi (%76), kontrol grubunda 29 kişi (%58) sigara içmemektedir (sigara içmeyen+sigarayı bırakmış). Hipertansif grubun % 24'ü (erkeklerde: %33.3, kadınlarda:%18.7), kontrol grubunun % 42'si (erkeklerde: %44.4, kadınlarda:%40.6) sigara içmektedir.

Sigara kullanma durumu açısından iki grup arasında istatistiksel anlamda fark yoktu ($\chi^2=3.664$; $Sd=1$; $p>0.05$).

4.1.7. Genetik polimorfizmler:

4.1.7.1. Faktör V G1691(Leiden): Her iki grup karşılaştırıldığında, Faktör V G1691 heterozigot mutasyon açısından vaka grubu, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Vaka grubunda 8 kişi (%16), kontrol grubunda 1 kişi Faktör V G1691 gen polimorfizmi açısından heterozigottu.

4.1.7.2. Faktör V H1299R(R2): Vaka ve kontrol grubunda yedişer kişi Faktör V H1299R (R2) genotipi heterozigot taşıyıcısıydı (%14). Bu genetik polimorfizm açısından, her iki grupta istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

4.1.7.3. Protrombin G20210A: Vaka ve kontrol grubunda ikişer kişi Protrombin G20210A genotipi heterozigot taşıyıcısıydı (%4). Bu genetik polimorfizm açısından, her iki grupta istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

4.1.7.4. Faktör XIII V34L: Vaka grubunda 14 kişi (%28), kontrol grubunda 17 kişi (%34) Faktör XIII V34L gen polimorfizmi için heterozigot taşıyıcısıydı. Bu genetik polimorfizm açısından, her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

4.1.7.5. Beta-fibrinojen 455G-A: Vaka grubunda, 18 kişi (%36) Beta-fibrinojen 455G-A gen polimorfizmi açısından heterozigotken, 1 kişi (%2) homozigottu. Kontrol grubunda bu sayılar sırasıyla 12 ve 5'ti (%24 ve %10). Beta-fibrinojen 455G-A gen polimorfizmi açısından vaka-kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$).

4.1.7.6. GPIIIa L33P (HPA-1): Vaka grubunda, 15 kişi (%30) GPIIIa L33P (HPA-1) gen polimorfizmi açısından heterozigotken, kontrol grubunda bu sayı 8 kişiydi (%16). Vaka grubunda sadece 2 kişi (%4) homozigottu, kontrol grubunda homozigot gen polimorfizmi bulunan yoktu. GPIIIa L33P (HPA-1) gen polimorfizmi açısından vaka-kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$).

4.1.7.7. MTHFR C677T: Vaka grubunda, 19 kişi (%38) MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından heterozigotken, 5 kişi (%10) homozigottu. Kontrol grubunda bu sayılar sırasıyla 25 ve 3'tü (%50 ve %6). MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından vaka-kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$).

4.1.7.8. ApoB R3500Q : ApoB R3500Q gen polimorfizmi açısından, vaka ve kontrol grubunda heterozigot ve homozigot gen mutasyonu yoktu.

4.1.7.9. MTHFR A1298C: Vaka grubunda, 19 kişi (%38) MTHFR A1298C gen polimorfizmi açısından heterozigotken, 6 kişi (%12) homozigottu. Kontrol grubunda bu sayılar sırasıyla 33 ve 3'tü (%66 ve %6). Kontrol grubunda MTHFR A1298C heterozigot gen polimorfizmi, vaka grubundan daha yüksekti ve bu istatistiki anlamdaydı ($p<0.05$).

4.1.7.10. PAI-1 4G-5G: Vaka grubunda, 34 kişi (%68) PAI-1 4G-5G gen polimorfizmi açısından heterozigotken, 13 kişi (%26) homozigottu. Kontrol grubunda bu sayılar sırasıyla 32 ve 9'tü (%64 ve %18). PAI-1 4G-5G gen polimorfizmi açısından vaka-kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 17- Vaka-Kontrol Grubunda Genetik Polimorfizmlerin Dağılımı

Genetik Polimorfizm	Mutasyon	Vaka n (%)	Kontrol n (%)*	Toplam n (%)	Önemlilik Testi
Faktör V G1691 (Leyden)	normal	42 (84.0)	49 (98.0)	91 (91)	$\chi^2 < 0.001$ Sd=1 p<0.01
	heterozigot	8 (16.0)	1 (2.0)	9 (9)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
Faktör V H1299R (R2)	normal	43 (86.0)	43 (86.0)	86 (86)	$\chi^2 < 0.001$ Sd=1 p>0.05
	Heterozigot	7 (14.0)	7 (14.0)	14 (14)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
Protrombin G20210A	normal	48 (96.0)	48 (96.0)	96 (96)	$\chi^2 < 0.001$ Sd=1 p>0.05
	heterozigot	2 (4.0)	2 (4.0)	4 (4)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
Faktör XIII V34L	normal	36 (72.0)	33 (66.0)	69 (69)	$\chi^2 = 0.421$ Sd=1 p>0.05
	heterozigot	14 (28.0)	17 (34.0)	31 (31)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
Beta-fibrinojen -455G-A	normal	31 (62.0)	33 (66.0)	64 (64)	$\chi^2 = 3.929$ Sd=2 p>0.05
	heterozigot	18 (36.0)	12 (24.0)	30 (30)	
	homozigot	1 (2.0)	5 (10.0)	6 (6)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
PAI-1 4G-5G	5G/5G	3 (6.0)	9 (18.0)	12 (12)	$\chi^2 = 3.788$ Sd=2 p>0.05
	5G/4G	34 (68.0)	32 (64.0)	66 (66)	
	4G/4G	13 (26.0)	9 (18.0)	22 (22)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
GPIIIa L33P (HPA-1)	normal	33 (66.0)	42 (84.0)	75 (75)	$\chi^2 = 5.210$ Sd=2 p>0.05
	heterozigot	15 (30.0)	8 (16.0)	23 (23)	
	homozigot	2 (4.0)	0 (0)	2 (2)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
MTHFR C677T	normal	26 (52.0)	22 (44.0)	48 (48)	$\chi^2 = 1.652$ Sd=2 p>0.05
	heterozigot	19 (38.0)	25 (50.0)	44 (44)	
	homozigot	5 (10.0)	3 (6.0)	8 (8)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
MTHFR A1298C	normal	25 (50.0)	14 (28.0)	39 (39)	$\chi^2 = 7.872$ Sd=2 p<0.05
	heterozigot	19 (38.0)	33 (66.0)	52 (52)	
	homozigot	6 (12.0)	3 (6.0)	9 (9)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
ACE	II	9 (18.0)	9 (18.0)	18 (18)	$\chi^2 = 7.569$ Sd=2 p<0.05
	ID	20 (40.0)	32 (64.0)	52 (52)	
	DD	21 (42.0)	9 (18.0)	30 (30)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
ApoB R3500Q	normal	50 (100)	50 (50)	100 (100)	
	heterozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	
Apo E	E3/E3	36 (72.0)	40 (80.0)	76 (76)	$\chi^2 = 3.544$ Sd=2 p>0.05
	E3/E2	5 (10.0)	7 (14.0)	12 (12)	
	E3/E4	9 (18.0)	3 (6.0)	12 (12)	
	Toplam	50 (100)	50 (100)	100 (100)	

Yüzdeler sütun yüzdesidir.

4.1.7.11. ApoE: Vaka grubunda, 5 kişide (%10) ApoE E3/E2 gen polimorfizmi, 9 kişide (%18) ApoE E3/E4 gen polimorfizmi mevcuttu. Kontrol grubunda bu sayılar sırasıyla 7 ve 3'tü (%66 ve %6). Kontrol grubunda ApoE3/E2 gen polimorfizmi, kontrol grubundan daha yüksekti ($p>0.05$). Vaka grubunda E3/E4 genotipi, kontrol grubundan yüksekti; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi.

Apo E3/E4 alleleline genotipli hastalarda, vaka grubunda kolesterol (203.91 ± 26.97 mg/dL) ve LDL (140.00 ± 24.82 mg/dL) ortalama değerleri, diğer genotiplere göre daha yüksekken (E2/E3 için kolesterol: 188.25 ± 38.79 mg/dL, LDL: 114.66 ± 29.16 mg/dL; E3/E3 için kolesterol: 192.90 ± 41.98 mg/dL, LDL: 128.83 ± 33.92 mg/dL), HDL değerleri daha düşüktü (E3/E4: 36.08 ± 10.83 mg/dL, E3/E2: 43.25 ± 13.64 , E3/E3: 44.61 ± 33.51 mg/dL).

Vaka grubunda ApoE3/E4 alleleline sahip olanların %88.9'unda ailede hipertansiyon hikayesi mevcuttu. Aynı şekilde E3/E2 genotipine sahip olanların hepsinde aile hikayesi pozitif.

4.1.7.12. ACE gen polimorfizmi:

Vaka grubunda ACE DD homozigot mutasyona sahip olanların sayısı 21 (%42) iken, kontrol grubunda bu oran 9'tu (%18). DD açısından, vaka grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda fark bulunmaktaydı ($\chi^2=7.569$; Sd=2; $p<0.05$). ID heterozigot olanların sayısı; kontrol grubunda 32 (%64), vaka grubunda 20'ydi (%40). ID heterozigot mutasyon açısından kontrol grubuyla vaka grubu arasında istatistiksel fark mevcuttu ($\chi^2=7.569$; Sd=2; $p<0.05$).

Vaka grubunda ACE DD homozigot mutasyona sahip olanların %57.1'i kadındı. Erkeklerde, DD homozigot olanların oranı, ID heterozigot olanlara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.028$). Ayrıca, erkeklerde DD homozigot olanlar, diğer iki mutasyondan (II+DD) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.034$). Kadınlarda istatistiksel anlamda fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$). Gen polimorfizmi açısından erkek ve kadın arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

Tablo 18- Cinsiyete Göre, ACE Mutasyonunun Dağılımı

Cinsiyet	Mutasyon	Vaka	Kontrol	Toplam
kadın	II	7 (21.8)	7 (21.8)	14 (21.9)
	ID	13 (40.6)	19 (59.4)	32 (50.0)
	DD	12 (37.6)	6 (18.8)	18 (28.1)
	Toplam	32 (100)	32 (100)	64 (100)
erkek	II	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (4.2)
	ID	7 (38.9)	13 (72.2)	20 (62.5)
	DD	9 (50.0)	3 (16.7)	12 (33.3)
	Toplam	18 (100)	18 (100)	36 (100)

Yüzdeler sütun yüzdesidir. Kadınlar için önemlilik testi: $\chi^2=3.125$ Sd=2 p>0.05; Erkekler için önemlilik testi: $\chi^2=4.800$ Sd=2 p>0.05

4.1.7.12.1. ACE-Hipertansiyon İlişkisi: D/D homozigot mutasyona sahip olanların %71.4'ünün hipertansiyon tanısı 40 yaş öncesi konmuştu (n=15).

Tablo 19- ACE Geni İle Hipertansiyon Başlama Yaşı Arasındaki İlişki

Mutasyon	Hipertansiyon Başlama Yaşı		Toplam n (%)
	<40 yaş n (%)	≥40 yaş n (%)	
II	5 (55.6)	4 (44.4)	9 (18.0)
ID	12 (60.0)	8 (40.0)	20 (40.0)
DD	15 (71.4)	6 (28.6)	21 (42.0)
Toplam	32 (64.0)	18 (36)	50 (100)

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

Ayrıca, D/D homozigot olanların %90.4'ü ve ID heterozigot mutasyona sahip olanların %95'i evre 2 hipertansiyona sahipti. Normotansif grupta, DD homozigot mutasyonu olanların %44.4'ü ve ID heterozigot mutasyona sahip olanların %71.9'u prehipertansiyon evresindeydi.

Tablo 20- ACE Gen Mutasyonu ve Hipertansiyon Evresi İlişkisi

Mutasyo n	Tansiyon Evresi					
	Vaka			Kontrol		
	evre 1 n (%)	evre 2 n (%)	Toplam n (%)	Normal n (%)	Pre hipertansiyon n (%)	Toplam n (%)
II	1 (11.1)	8 (88.9)	9 (18.0)	7 (77.8)	2 (22.2)	9 (18.0)
ID	1 (5.0)	19 (95.0)	20 (40.0)	9 (28.1)	23 (71.9)	32 (64.0)
DD	2 (9.5)	19 (90.5)	21 (42.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	9 (18.0)
Toplam	4 (8.0)	46 (92.0)	50 (100)	21 (42.0)	29 (58.0)	50 (100)

Toplam sütunundaki yüzdeler sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

4.1.7.12.2. ACE-Ailede Hipertansiyon İlişkisi: Ailede hipertansif üye sayısı arttıkça, DD homozigot ve ID heterozigot olan hasta sayısı artmaktadır. Her

iki mutasyonda da, ikiden fazla aile bireyinde hipertansiyonu olanlar, vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 21- ACE Gen Mutasyonu ve Ailede Hipertansiyon İlişkisi

Mutasyon	Ailede Hipertansiyon	vaka 1	kontrol	Toplam	Önemlilik Testi
II	ailede yok	3 (33.3)	3 (33.3)	6 (33.3)	$\chi^2=1.091$ Sd=2 $p>0.05$
	1-2	5 (55.6)	6 (66.7)	11 (61.1)	
	2'den fazla	1 (11.1)	0 (0)	1 (5.6)	
	Toplam	9 (100)	9 (100)	18 (100)	
ID	ailede yok	3 (15.0)	11 (34.3)	14 (26.9)	$\chi^2=20.757$ Sd=2 $p<0.001$
	1-2	4 (20.0)	19 (59.3)	23 (44.2)	
	2'den fazla	13 (65.0)	2 (6.4)	15 (28.8)	
	Toplam	20 (100)	32 (100)	52 (100)	
DD	ailede yok	3 (14.3)	6 (66.7)	9 (30.0)	$\chi^2=8.704$ Sd=2 $p<0.05$
	1-2	7 (33.3)	2 (22.2)	9 (30.0)	
	2'den fazla	11 (52.4)	1 (11.1)	12 (40.0)	
	Toplam	21 (70.0)	9 (30.0)	30 (100)	

Yüzdeler sütun yüzdesidir.

4.1.7. 12.3. ACE-VKİ ilişkisi: ACE ile VKİ arasındaki ilişkiye baktığımızda, en dikkat çekici durum, vaka grubunda ID mutasyonu olanların hepsinin 25 kg/m^2 ve üzerinde VKİ'ne sahip olmasıydı ($p<0.001$). DD mutasyonluların %61.9'u 25 kg/m^2 ve üzerinde VKİ'ne sahipti ($p>0.05$).

Tablo 22- ACE Gen Mutasyonu ve VKİ İlişkisi

Mutasyon	VKİ (kg/m^2)	Vaka	Kontrol	Toplam	Önemlilik Testi
II	<25	1 (11.1)	4 (44.4)	5 (27.8)	$\chi^2=2.492$ Sd=1 $p>0.05$
	≥ 25	8 (88.9)	5 (55.6)	13 (72.2)	
	Toplam	9 (100.0)	9 (100.0)	18 (100)	
ID	<25	0 (0)	15 (46.9)	15 (28.8)	$\chi^2=13.176$ Sd=1 $P<0.001$
	≥ 25	20 (100)	17 (53.1)	37 (71.2)	
	Toplam	20 (100)	32 (100.0)	52 (100)	
DD	<25	8 (38.1)	4 (44.4)	12 (40.0)	$\chi^2=0.106$ Sd=1 $p>0.05$
	≥ 25	13 (61.9)	5 (55.6)	18 (60.0)	
	Toplam	21 (100.0)	9 (100.0)	30 (100)	

Yüzdeler sütun yüzdesidir.

4.1.7.12.4. ACE ve Lipid Profili: Kolesterol, trigliserid ve LDL ortalama değerleri en yüksek olan hastalar, ID heterozigot mutasyonuna sahip olanlardı. Normal gen mutasyonuna sahip olanların (II) HDL değeri, diğerlerinden daha düşüktü.

Tablo 23- ACE gen mutasyonu ve Lipid Profili

Parametre	DD	ID	II
	Ortalama±S.S.	Ortalama±S.S.	Ortalama±S.S.
Kolesterol	194.14±29.94	207.35±43.70	191.11±44.80
Trigliserid	130.47±71.92	141.10±98.31	135.78±77.86
HDL	42.61±10.07	42.58±13.84	38.89±7.09
LDL	132.20±28.55	137.27±32.08	128.67±42.38

4.1.7.12.5. ACE D ve I Alleli: ACE D alleli prevalansı vaka grubunda %62. kontrol grubunda %50'ydi. I alleli ise, vaka grubunda %38, kontrol grubunda %50 sıklıktaydı (p>0.05).

Tablo 24- Vaka-Kontrol Grubunda ACE Geni D Ve I Alleli Açısından Dağılımı

ACE	Vaka n (%)	Kontrol n (%)
D	62 (62.0)	50 (50.0)
I	38 (38.0)	50 (50.0)
Toplam	100 (100)	100 (100)

Yüzdeler sütun yüzdesidir. $\chi^2=2.922$; Sd=1; p>0.05

4.2. Aile Grubunun Değerlendirmesi:

Aile grubu, ACE DD homozigot olan hastaların anne-baba ve kardeşlerini de içeren 50 bireyi kapsamaktadır.

Tablo 25- Aile Grubunun Sosyodemografik Özellikleri, Tansiyon, Lipid Ve AKŞ Değerleri

Özellikler	Ortalama±S.S.	Minimum	Maximum
Yaş	48.22±14.49	23	76
Boy	168.40±10.44	150	187
Kilo	72.58±11.61	45	98
VKİ	25.74±4.55	16.3	38.3
Ortalama SKB	134.00±27.88	100	225
Ortalama DKB	85.30±17.71	60	140
En Yüksek SKB	151.80±35.95	100	230
En Yüksek DKB	96.80±22.44	60	150
Kolesterol	206.68±36.05	101	268
Trigliserid	134.56±111.77	32	476
HDL	40.38±13.42	20.3	68
LDL	137.79±30.75	51	196.4
Total Kolesterol/HDL	5.70±2.32	2.35	13.27
AKŞ	98.18±21.57	75	198

Aile grubunda dikkati çeken bir özellik, kolesterol ortalamasının 206.68 ± 36.05 mg/dL olmasıdır. Bu değer, anne baba hariç tutulduğunda bile yüksek seviyededir (205.52 ± 34.16). Grubun %50'si kadın, %50'si erkekti. 45 yaşının üzerinde kişi sayısı; erkeklerde 8 (%36.4), kadınlarda 14'tü (%63.6). Grubun %20.8'i sigara içiyordu, %70.8'i hiç sigara içmemişti.

4.2.1. Hipertansiyon Prevalansı: Aile grubunda hipertansif olanların sayısı 28'di (%56). Prehipertansiyon evresindeki kişilerin oranı %34'tü. Sadece 5 kişinin tansiyonu 120/80 mmHg.'nin altındaydı.

Tablo 26- Aile Grubunda Tansiyon Evresine Göre Dağılım

Tansiyon Evresi	Sayı	%
Normal	5	10.0
Prehipertansiyon	17	34.0
Evre 1 Hipertansiyon	6	12.0
Evre 2 Hipertansiyon	22	44.0
Toplam	50	100

45 yaş altındaki aile bireylerinde hipertansiyon bulunanların oranı %46.4'tü. Kadınlarda %36.4 ve erkeklerde %52.9'du.

Tablo 27- 45 Yaş Altı Aile Bireylerinde Tansiyon Evresine Göre Dağılım

Tansiyon Evresi	erkek	kadın	Toplam
normal	0 (0)	2 (11.8)	2 (7.1)
prehipertansiyon	7 (63.6)	6 (35.3)	13 (46.4)
evre 1 hipertansiyon	1 (9.1)	3 (17.6)	4 (14.3)
evre 2 hipertansiyon	3 (27.3)	6 (35.3)	9 (32.2)
Toplam	11 (39.3)	17 (60.7)	28 (100)

Satır toplamı satır yüzdesi, diğer yüzdeler sütun yüzdesidir.

Hipertansiyonu 40 yaş öncesi başlayanların sayısı 12'ydi (%42.9). 50 yaş öncesi tansiyonu başlayanların oranı, %71.5'ti.

Hipertansiyonu olanların 13'ü antihipertansif ilaç kullanmamaktaydı (%46.4). İlaç kullanmayanların 9'unun hipertansiyon tanısı yeniydi. Antihipertansif ilaç kullananlarda hipertansiyon kontrol oranı %40.0, kullanmayanlarda %38.5'ti. Tüm hipertansif kişilerdeyse %39.3'tü.

Tablo 28- Cinsiyete Göre, Tansiyon Başlama Yaşlarının Dağılımı

Yaş grubu	CİNSİYET n (%)		Toplam n (%)
	kadın	erkek	
20-29	0 (0)	0 (0)	0 (0)
30-39	7 (50.0)	5 (35.7)	12 (42.8)
40-49	3 (21.4)	5 (35.7)	8 (28.6)
≥50	4 (28.6)	4 (28.6)	8 (28.6)
Toplam	14 (50.0)	14 (50.0)	34 (100)

Satır toplamı satır yüzdesi, diğerleri sütun yüzdesidir.

4.2.2. VKİ:

Grubun VKİ ortalaması, 25.74 ± 4.55 kg/m²'ydi (kadınlarda 27.56 ± 5.08 kg/m²; erkeklerde 23.92 ± 3.06 kg/m²). Bu değer vaka grubundan düşük, kontrol grubunun ortalamasına yakındı. Sadece kardeşleri içeren değerlendirmede de yaklaşık aynı değer bulundu (25.87 ± 3.69). 45 yaş ve altı kişilerde VKİ ortalaması ise 25.25 ± 3.62 kg/m²'ydi (kadınlarda 25.71 ± 5.49 kg/m²; erkeklerde 24.96 ± 1.73 kg/m²).

Tablo 29- Aile Grubunda ve 45 Yaş Altı Aile Bireylerinde VKİ Dağılımı

VKİ	Aile Grubu			≤45 yaş grup		Toplam n (%)
	Cinsiyet		Toplam n (%)	Kadın n (%)	Erkek n (%)	
	Kadın n (%)	Erkek n (%)				
<20	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)	1 (9.1)	0 (0)	1 (3.6)
≥ 20 ve <25	3 (12.0)	11 (44.0)	14 (28.0)	3 (27.3)	8 (47.1)	11 (39.3)
≥25 ve <30	14 (56.0)	11 (44.0)	25 (50.0)	5 (45.5)	9 (52.9)	14 (50.0)
≥30	6 (24.0)	0 (0)	6 (12.0)	2 (18.2)	0 (0)	2 (7.1)
Toplam	25 (50.0)	25(50.0)	50 (100)	11 (39.3)	17 (60.7)	28 (100)

Satır toplamı satır yüzdesi, diğerleri sütun yüzdesidir.

Hipertansiyonu olan kadınların tümünün VKİ 25 kg/m² ve üzeriydi. VKİ 25 kg/m² ve üzeri olanların oranı erkeklerde %46.7 ve tüm grupta %67.7 olarak saptandı. VKİ ortalamaları; kadınlarda 30.25 ± 3.51 kg/m²; erkeklerde 24.51 ± 2.17 kg/m²'ydi.

Tablo 30- Aile Grubunda Hipertansiyonu Olanlarda VKİ Dağılımı

VKİ (kg/m ²)	Cinsiyet		Toplam n (%)
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	
<20	0 (0)	1 (7.1)	1 (3.6)
>= 20 ve <25	0 (0)	7 (50.0)	7 (25.0)
>=25 ve <30	8 (57.1)	6 (42.9)	14 (50.0)
>=30	6 (42.9)	0 (0)	6 (21.4)
Toplam	14 (50.0)	14 (50.0)	28 (100)

Satır toplamı satır yüzdesi, diğerleri sütun yüzdesidir.

4.2.3. Lipid profili:

Kolesterolu 200 mg/dL ve üzeri olanların oranı %66'ydı (kadınlarda %72.0, erkeklerde %60.0). 45 yaş ve altı dikkate alındığında bu oran %67.7'ydı. Tüm grupta LDL değeri 130 mg/dL ve üzerinde olanların oranı %60.0 (kadınlarda %40.0, erkeklerde %80.0) ve 160 mg/dL ve üzerinde olanların oranı %26'ydı (kadınlarda %16.0, erkeklerde %36.0). 45 yaş altı aile bireylerinde LDL değeri 130 mg/dL ve üzerinde olanların oranı %60.8 ve 160 mg/dL ve üzerinde olanların oranıysa, %17.9'du.

Tablo 31- Aile Grubu, 45 Yaş Altı Aile Bireylerinde ve Hipertansif Aile Bireylerinde Lipid Profili

Lipid Profili	mg/dL	Aile grubu n (%)	≤45 yaş n (%)	Hipertansif n (%)
Kolesterol	<200	17 (34.0)	9 (32.1)	8 (28.6)
	≥200	33 (66.0)	19 (67.9)	20 (71.4)
	Toplam	50 (100)	28 (100)	28 (100)
HDL	≥60	8 (16.0)	3 (10.7)	3 (10.7)
	≥50 ve <60	4 (8.0)	2 (7.1)	2 (7.1)
	≥40 ve <50	9 (18.0)	6 (21.4)	4 (14.3)
	<40	29 (58.0)	17 (60.8)	19 (67.9)
	Toplam	50 (100)	28 (100)	28 (100)
LDL	<100	5 (10.0)	3 (10.7)	1 (3.6)
	≥100 ve <130	15 (30.0)	8 (28.6)	6 (21.4)
	≥130 ve <160	17 (34.0)	12 (42.9)	10 (35.7)
	≥160	13 (26.0)	5 (17.9)	11 (39.3)
	Toplam	50 (100)	28 (100)	28 (100)
Trigliserid	<200	39 (78.0)	20 (71.4)	20 (71.4)
	≥200	11 (22.0)	8 (28.6)	8 (28.6)
	Toplam	50 (100)	28 (100)	28 (100)

Yüzdeler, sütun yüzdesidir.

Tüm grupta HDL 40 mg/dL altında olanların oranı %58'ti. Ortalama HDL değerleri; kadınlarda 45.72±13.11 mg/dL, erkeklerde 35.04±11.69 mg/dL'ydi. 45 yaş altı grupta HDL 40 mg/dL altında olanların oranı %60.7'ydi. Ortalama HDL değerleri; kadınlarda 47.54±13.70 mg/dL, erkeklerde 31.48±7.65 mg/dL'ydi.

Trigliserid değerleri 200 mg/dL üzerinde olanların oranı %18'di.

Tablo 32- Aile grubu ve 45 Yaş Altı Aile Bireylerinde Ortalama Lipid Değerleri

Lipid Profili	Aile Grubu		≤45 yaş Grup	
	Kadın Ortalama±S.S.	Erkek Ortalama±S.S.	Kadın Ortalama±S.S.	Erkek Ortalama±S.S.
Kolesterol	201.96±37.87	211.40±34.24	194.90±35.08	213.70±35.28
LDL	126.36±33.52	149.21±23.13	116.27±37.33	147.43±21.63
HDL	45.72±13.11	35.04±11.69	47.54±13.70	31.48±7.65
Kolesterol/HDL	4.77±1.64	6.63±2.55	4.39±1.37	6.11±2.59

Hipertansif olanlarda (n=28) lipid profiline bakıldığı zaman, kolesterolü 200 mg/dL ve üzeri olanların sayısı 20 (%71.4), LDL değeri 130 mg/dL ve üzerinde olanların sayısı 21 (%75.0) ve HDL 40 mg/dL altında olanların sayısı 19 (%67.9)'du. Hiperkolesterolemi ve hipertansiyon olanların %85'inde LDL 130 mg/dL ve üzerindedi.

Tablo 33- Hipertansif Kişilerde Ortalama Lipid Değerleri

Lipid Profili	Kadın Ortalama±S.S.	Erkek Ortalama±S.S.	Toplam Ortalama±S.S.
Kolesterol	207.64±42.90	219.92±33.24	213.78±38.17
LDL	140.07±30.77	156.52±24.87	148.30±28.71
HDL	44.78±13.07	31.08±8.13	37.93±12.76
Kolesterol/HDL	4.96±1.61	7.61±2.79	6.29±2.61

4.2.4. Genetik Polimorfizmler:

Genetik polimorfizm açısından, iki gen hariç, vaka-kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Vaka grubunda olduğu gibi, Faktör V G1691 heterozigot mutasyon açısından kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($\chi^2=5.983$; $Sd=1$; $p<0.05$). Aile grubunda 9 kişi (%18), kontrol grubunda 1 kişi Faktör V G1691 gen polimorfizmi açısından heterozigottu.

Tablo 34- Aile-Kontrol Grubunda Genetik Polimorfizm Dağılımı

Genetik polimorfizm	Mutasyon	Aile n (%)*	Kontrol n (%)*	Toplam n (%)*	Önemlilik testi
Faktör V G1691 (Leiden)	normal	41 (82.0)	49 (98.0)	90 (90.0)	$\chi^2=7.111$ Sd= 1 p <0.05
	heterozigot	9 (18.0)	1 (2.0)	10 (10.0)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
Faktör V H1299R (R2)	normal	44 (88.0)	43 (86.0)	87 (87.0)	$\chi^2=0,088$ Sd=1 p>0,05
	Heterozigot	6 (12.0)	7 (14.0)	13 (13.0)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
Protrombin G20210A	normal	49 (98.0)	48 (96.0)	97 (97.0)	$\chi^2=0,344$ Sd=1 p>0,05
	heterozigot	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (3.0)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
Faktör XIII V34L	normal	41 (82.0)	33 (66.0)	74 (74.0)	$\chi^2=3.326$ Sd=1 p>0,05
	heterozigot	9 (18.0)	17 (34.0)	26 (26.0)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
Beta-fibrinojen -455G-A	normal	28 (56.0)	33 (66.0)	61 (61.0)	$\chi^2=1.077$ Sd=2 p>0,05
	heterozigot	15 (30.0)	12 (24.0)	27 (27.0)	
	homozigot	7 (14.0)	5 (10.0)	12 (12.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
PAI-1 4G-5G	5G/5G	19 (38.0)	9 (18.0)	28 (28.0)	$\chi^2=5.335$ Sd=2 p>0,05
	5G/4G	26 (52.0)	32 (64.0)	58 (58.0)	
	4G/4G	5 (10.0)	9 (18.0)	14 (14.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
GPIIIa L33P (HPA-1)	normal	42 (84.0)	42 (84.0)	84 (84.0)	$\chi^2=0.000$ Sd=2 p>0,05
	heterozigot	8 (16.0)	8 (16.0)	16 (16.0)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
MTHFR C677T	normal	26 (52.0)	22 (44.0)	48 (48.0)	$\chi^2=2.473$ Sd=2 p>0,05
	heterozigot	18 (36.0)	25 (50.0)	43 (43.0)	
	homozigot	6 (12.0)	3 (6.0)	9 (9.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
MTHFR A1298C	normal	27 (54.0)	14 (28.0)	41 (41.0)	$\chi^2=11,620$ Sd=2 p<0.05
	heterozigot	16 (32.0)	33 (66.0)	49 (49.0)	
	homozigot	7 (14.0)	3 (6.0)	10 (10.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
ACE	II	0 (0)	9 (18.0)	9 (9.0)	$\chi^2=49.903$ Sd= 2 p<0,001
	ID	6 (12.0)	32 (64.0)	38 (38.0)	
	DD	44 (88.0)	9 (18.0)	53 (53.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
ApoB R3500Q	normal	50 (100)	50 (50)	100 (100)	
	heterozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	
ApoE	E3/E3	43 (86.0)	40 (80.0)	83 (83.0)	$\chi^2=0.642$ Sd= 2 p>0,05
	E3/E2	5 (10.0)	7 (14.0)	12 (12.0)	
	E3/E4	2 (4.0)	3 (6.0)	5 (5.0)	
	Toplam	50 (50.0)	50 (50.0)	100 (100)	

* Yüzdeler sütun yüzdesidir.

4.2.5. ACE gen mutasyonu:

DD homozigot olanlarda hipertansiyon başlama yaşının ortalaması 44.38 ± 10.34 'tü. ID heterozigot mutasyona sahip 4 hipertansif hastada, hipertansiyon başlama yaş ortalaması ise 50.50 ± 14.57 'ydi.

Tablo 35- Aile Grubunda ACE Gen Polimorfizmi ve Ortalama Yaş Değerleri

Özellik	ID			DD		
	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	En Düşük	En Yüksek	Ortalama
Yaş	41	72	50.50 ± 14.572	32	66	44.38 ± 10.34

DD mutasyona sahip olanların %45.5'i evre 2 hipertansiyona sahipti (hipertansiyon hastalarının %85.7'si).

Tablo 36- ACE ve Hipertansiyon Evresi

ACE	Tansiyon Evresi						Genel Toplam*
	Normal	Pre hipertansiyon	Toplam*	evre 1	evre 2	Toplam*	
ID	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (9.9)	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (14.3)	6 (12.0)
DD	4 (20.0)	16 (80.0)	20 (90.1)	4 (16.7)	20 (83.3)	24 (85.7)	44 (88.0)
Toplam	5 (22.7)	17 (77.3)	22 (100)	6 (21.4)	22 (78.6)	28 (100)	50 (100.0)

*Sütun yüzdesidir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; vaka grubunun %92'si evre 2 hipertansiyona sahipti (SKB \geq 160 mmHg/ DKB \geq 100 mmHg). Türkiye Hipertansiyon Prevalansı Çalışmasına göre, ülkemizdeki evre 2 hipertansiyon oranı %52 olarak saptanmıştır (5). Bu değerler, ülkemizde şiddetli hipertansiyonun yüksek oranda gözlendiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, evre 2 hipertansiyon oranı kadınlarda %88.9 ve erkeklerde %93.8'di. Bu yüksek değerler, kişilerin sağlık kurumlarına erken devrelerde gitmediğini ve düzenli sağlık kontrollerini yaptırmadığını düşündürmektedir.

Vaka grubumuzda %30 hastanın hipertansiyonu 30-39 yaş arasında başlamıştı (Tablo 7). Yapılan bir çalışmada, 30-39 yaş arası hipertansiyon oranı %33 olarak bulunmuştur (214). Türkiye Hipertansiyon Prevalansı Çalışmasında bu oran %21'di (5).

Kontrol grubumuzda prehipertansif olanların oranı %58, aile grubunda bu oran %34'tü (45 yaş altı kişilerde %46.4) (Tablo 27,28). Türkiye Hipertansiyon Prevalansı Çalışmasında, prehipertansif olanların oranı %44 olarak belirlenmiştir (5).

1999-2000 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışma sonuçlarına göre, ABD'nde prehipertansiyon oranı %31.0'dı (215). Yapılan çalışmalarda, çeşitli popülasyonlarda prehipertansiyon oranlarının %35-65 arasında değişkenlik gösterdiği gözlemlenmiştir (216-221). Bizim veriler, literatürle uyumluydu.

Tüm grupta antihipertansif ilaç kullanmayanların sayısı 18'di (%36) (Tablo 8). Kadınların %31.3'ü, erkeklerin %44.4'ü ilaç kullanmamaktaydı. Aile grubunda hipertansiyonu olanların %46.4'ü antihipertansif ilaç kullanmamaktaydı (n=13).

Türkiye Hipertansiyon Prevalansı Çalışması verilerine göre antihipertansif ilaç almama oranları; tüm grupta %69, kadınlarda %63, erkeklerde %79'du (5).

Diğer yandan, vaka grubumuzun %42'sinin tansiyonu kontrol altındayken, bu oran antihipertansif ilaç kullananlarda %53.2 ve antihipertansif ilaç kullanmayanlarda %22.3'tü (Tablo 9). Aile grubunda antihipertansif ilaç kullananlarda hipertansiyon kontrol oranı %40.0, kullanmayanlarda %38.5'ti.

Türkiye'de antihipertansif ilaç kullananlarda tansiyon kontrol oranı %20'ydı (tüm hipertansif grupta kontrol oranı %8'di) (5). Kardiyometre Araştırmasında kontrol oranları, tüm hipertansif grupta %9.8, ilaç kullananlarda %25.9 olarak saptanmıştır (222). Dünya genelinde yapılan çalışma sonuçları kontrol oranının %5.4-58 arasında değiştiğini göstermektedir (Kore %5.4, Mısır %8, Hindistan %10, Portekiz %11.2, Kanada %16, Çin %19.9, Fransa %24, İspanya %24.4, İngiltere %30, Yunanistan %32.3, Barbados %58) (223-228).

Amerika'da da Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması hipertansiflerin sadece %34'ünde tansiyonun normal sınırlar içinde olduğunu göstermektedir (229).

1999-2000 NHANES çalışma sonuçlarına göre, hipertansiyonu olan hastaların %57.9'u antihipertansif ilaç kullanmakta ve %31.1'inin hipertansiyonu kontrol altında bulunmaktaydı (ilaç alanlarda kontrol oranı %53.8) (215).

Çalışma grubumuzda ilaç kullanımının daha iyi olduğu gözlenmekte olup, ilaç kullanmayanlardan vaka grubunda 10 ve aile grubunda 9'unun hipertansiyon tanısının yeni konmuş olduğunu da akılda tutmak gerekmektedir. Ayrıca çalışma grubumuzun hastane polikliniğine gelen hastalardan seçilmesi, ilaç kullananların oranının yüksek olmasını ve hipertansiyon kontrol oranlarının yüksek oranda olmasını açıklayabilir. Ancak yine de yarıya yakın hastanın hipertansiyonunun kontrol altında olmaması, hastaların düzenli ilaç kullanmadığını ya da hipertansiyon tedavisiyle birlikte hayat tarzı değişikliklerinin uygulanmadığını düşündürmektedir.

Vaka grubumuzda ailesel hipertansiyon hikayesi değerlendirildiğinde, %82 hastanın ailesinde hipertansiyon hikayesi mevcutken, 25 (%50) hastanın ikiden fazla akrabasında hipertansiyon mevcuttu (Tablo 10-11). Evre 2 hipertansiyonu olan hastaların yarısından fazlasında (n=25, %54) ikiden fazla aile bireyinde hipertansiyon mevcuttu ($p>0.05$). İkiden fazla aile bireyinde

hipertansiyon olanların 18'i (%72), 40 yaş öncesi hipertansiyon tanısı almıştı. Literatürde de ailede hipertansiyon olmasının hipertansiyon riskini arttırdığını vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalar, ailesinde hipertansiyon hikayesi olanlarda, hipertansiyon olmayanlara göre; hipertansiyon gelişme riskinin daha fazla olduğunu ve hipertansif aile bireyi sayısı artışıyla, riskin de arttığını göstermiştir (8-12). Bölümümüzce yürütülen bir çalışmada, ailesinde hipertansiyon olanların oranının %69.3 olduğu saptanmıştır (43). Bizim sonuçlarımız, literatürle uyumluydu.

Ailede diğer kalp-damar hastalığı hikayesi açısından, gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

Vaka grubumuzda VKİ ortalaması 28.52 ± 4.50 kg/m² iken kontrol grubunda 25.94 ± 4.47 kg/m²'ydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$) (Tablo 6). Vaka grubunda cinsiyete göre VKİ ortalamasına bakıldığı zaman, kadınlarda 28.84 ± 4.90 kg/m², erkeklerde 27.94 ± 3.75 kg/m²'ydi. TEKHARF 2000 çalışmasında 30 yaş üstü nüfusta VKİ erkeklerde 26.9 kg/m², kadınlarda 29.2 kg/m² bulunmuştur (82).

VKİ ≥ 25 kg/m² olanların %60.3'ü vaka, %39.7'si kontrol grubundaydı ($p < 0.01$) (Tablo 13). Vaka grubunda normalin üstünde VKİ'ne sahip hasta sayısı 41'di (%82). Vaka grubunda normalin üzerinde VKİ bulunan kadınların oranı, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.001$).

Bizim çalışmada, obez olanların sayısı ise 16'ydı (%32). Kontrol grubunda bu sayı 10'du (%20). kadınların %37.5'i, erkeklerin %22.2'si obezdi. Aile grubunda ise, kadınların %24'ünün obez olduğu görüldü.

TEKHARF çalışmasına göre obezite prevalansı, kadınlarda %43, erkeklerde %21.1 olarak bulundu (230). Kardiyometre Araştırmasında aşırı kiloluların %42.5'inde hipertansiyon mevcuttu (222).

Yapılan bir çalışmada obez kişilerde hipertansiyon prevalansının %33 olduğunu gösterilmiştir (231). NHANES verilerine göre; VKİ 25 kg/m² ve üzerine olanların oranı, artış göstermektedir (%54.9). Obez olanlarda hipertansiyon görülme oranı kadınlarda %32.2 ve erkeklerde %38.4'ydi. Bu oranlar normal VKİ'ne sahip olanlarda sırasıyla %16.5 ve %18.2'ydi. Hipertansiyon görülme

açısından rölatif risk, kadınlarda 1.9, erkeklerde 2.1'di (232).

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda, VKİ arttıkça, kan basıncı değerlerinin arttığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada %20'lik kilo artışı ile %20'lik kilo kaybı arasındaki kan basıncı değişikliğinin SKB için 16.9 mmHg ve DKB için 9 mmHg olduğunu göstermiştir (233). Vücut ağırlığı ile kan basıncı arasındaki ilişki, kadınlarda daha büyük orandadır. Robinson ve ark (234) tarafından yapılan bir çalışmada, obez kadınlarda hipertansiyonun 1.5 kat daha sık gözlemlendiği saptanmıştır.

Bizim vaka grubunun büyük çoğunluğunda VKİ, normalin üzerindeydi. Bu da literatürle uyumluydu.

Sonuç olarak, obezite ve hipertansiyon KVH gelişmesi açısından komorbid risk faktörleridir. Sadece 2-3 mmHg'lık sistolik basınç değişikliklerinin bile, inme mortalite oranlarında %6-9 ve koroner mortalite olaylarında %4-6 oranında fark oluşturduğunu düşünüldüğünde; VKİ'nin normal sınırlarda olması büyük önem taşımaktadır (235).

TEKHARF çalışması, yetişkinlerimizde hiperkolesterolemi ile hipertansiyon birlikteliğinin prevalansı ve KVH riskine getirdiği yükü ortaya koymuştur (82).

Bizim çalışmamızda vaka grubunda kolesterol ortalaması vaka grubundan daha yüksekti ($p>0.05$) (Tablo 6). Bütün gruba bakıldığı zaman (vaka+kontrol), kolesterolü 200 mg/dL altında olanların oranı %60'dı. Total kolesterolü 200 mg/dl. ve üzeri olanların % 62.5'i vaka grubundaydı ve bu oran, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 14). Cinsiyete göre bakıldığı zaman, erkeklerde 200 mg/dl ve üzeri kolesterole bulunanların yüzdesi, vaka grubunda daha yüksekti ve bu istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.05$). Kadınlarda böyle bir fark gözlenmedi (Tablo 15).

TEKHARF çalışmasında, 30 yaş ve üzerindeki nüfusumuzun %38,6'sında hiperkolesterolemi bulunmaktaydı. Bu nüfusun %19'unda kontrol altında bulunmayan hipertansiyonlu vardı Hiperkolesterolemi ile hipertansiyonun birlikteliği erkeklerde %6,3'ünde, kadınlarda %10,9 oranındadır (93). NHANES verilerine göre, hipertansif hastalarda yüksek kolesterole sahip olanların (≥ 240

mg/dL) oranı %40'tı (236). Bizim çalışmada yüksek kolesterol olanların oranı %20'ydı. Yekeen ve ark (237) tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansif hastaların %68.1'inde kolesterol 200 mg/dL ve üzerindedir.

Gubumuzda kolesterolü yüksek olanların oranı fazlaydı. Bu da vaka grubunda hastaların bu konuda gerekli olan hayat tarzı değişikliklerini yapmadığını göstermektedir. Vaka grubumuzda VKİ yüksek olanların oranının da fazla olması dikkate alındığında, kolesterolün yüksek olması beklenen bir durumdur.

HDL ortalaması, vaka grubunda 41.93 ± 11.22 mg/dL, kontrol grubunda 44.93 ± 15.24 mg/dL olarak saptandı ($p > 0.05$) (Tablo 6). HDL değeri 40 mg/dL altında olanların sayısı vaka grubunda 27 (%54), kontrol grubunda 20'ydü (%40) (Tablo 14). Erkeklerde HDL ortalaması 40 mg/dL altındaydı (vaka grubu: 38.28 ± 8.857 ; kontrol grubu: 36.43 ± 8.421). Her iki grupta da HDL ortalamasının düşük olduğu görülmektedir. TEKHARF (82) çalışmasında da, Türkiye'de HDL değerleri aşırı düşük düzeylerdeydi (ortalama: erkeklerde 37 mg/dl; kadınlarda 42 mg/dl). Yapılan çalışmalarda, dünyada bulunan tüm Türkler'de HDL değerlerinin düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (89-91). Düşük HDL düzeylerinin bağımsız majör KKH risk faktörü olması, bu konuda yapılacak önleme çalışmalarında öncelikle HDL seviyelerinin yükseltilmesinin önemli olduğu ortaya çıkmaktadır (72,73).

Vaka grubunda LDL ortalaması 133.59 ± 32.18 mg/dL, kontrol grubunda 123.35 ± 32.87 mg/dL olarak belirlendi ($p > 0.05$) (Tablo 6). Grubumuzda LDL değeri 160 mg/dL ve üzerinde olanların oranı %22'ydü (130 mg/dL ve üzerinde olanların oranı %58) (Tablo 14). TEKHARF çalışmasında, hipertansiyonlu ve LDL düzeyleri >130 mg/dL olan bireyler, tahmini %9.2 oranındadır. Türkiye'de hiperkolesterolemi ile hipertansiyonu birarada bulunan her 4 erkek veya kadından 3'ünde LDL düzeyleri de >130 mg/dL seviyesindedir (82). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (erkeklerde %72, kadınlarda %85, toplamda %80).

Türklerin nispeten düşük kolesterol değerlerine sahip olmasına rağmen, HDL değerlerinin de düşüktür. Dolayısıyla aterojenik indeks olarak bilinen ve

iskemik kalp hastalığı göstergesi olarak kabul edilen total kolesterol /HDL kolesterol oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu değerin 3,5 ve altında bulunması istenmekte ve 4,5 veya üstü olması yüksek risk olarak kabul edilmektedir (238).

Çalışmamızda total kolesterol /HDL kolesterol oranı; vaka grubunda 4.978 ± 1.41 , kontrol grubunda 4.670 ± 1.83 'tü ($p > 0.05$) (Tablo 6). Bu nedenle her iki grupta bu oran yüksektir .

Ortalama trigliserid değerleri, vaka grubunda 135.68 ± 82.90 mg/dL, kontrol grubunda 104.58 ± 68.80 mg/dL ve aile grubunda 134.56 ± 111.77 mg/dL olarak bulundu (Tablo 6, 25). Onat ve ark (239) tarafından yapılan çalışmada, Türkiye'de ortalama değer 125 mg/dL olarak tespit edilmiş ve izole trigliseridemi sınırı olarak 100 mg/dL'yi öngörmüşlerdir. Vaka ve aile grubundaki trigliserid değerleri, Türkiye ortalamalarıyla uyumlu bulundu.

Sigara içme durumu açısından her iki grupta anlamlı fark yoktu. Hipertansif grubun % 24'ü (erkeklerde: %33.3, kadınlarda:%18.7), kontrol grubunun % 42'si (erkeklerde: %44.4, kadınlarda:%40.6) sigara içmekteydi. Aile grubundaysa içme oranı %20.2'di. Hayatı boyunca sigara içmeyenler; hipertansif grupta kontrol grubundan daha yüksekti ($p > 0.05$). Üniversitemiz personeli üzerinde daha önce yapılan bir çalışmada, sigara içme oranı %47.4 olarak bulunmuştur. Hipertansiyonu olanlarda sigara içme oranı %36.3'tü (43). Kontrol grubumuzdaki sigara içme oranının daha önce yapılan çalışmadaki değere yakın olduğu görülmektedir. PIAR'ın bir araştırmasında erkeklerin %62.8'i, kadınların %24.3'ü sigara içtiği saptanmıştır (240). Kardiyometre Araştırmasında 20-44 yaş arası sigara içme oranı biraz daha yüksek bulunmuştur (%59.4) (222).

Çalışmamızda sigara içme oranlarının düşük olmasında, Sivas'ta ve üniversitemizde sigaraya karşı kampanyaların ve eğitim seminerlerinin sık düzenleniyor olmasının ve 1996 yılında çıkan "tütün mamüllerinin zararlarının önlenmesi"ne dair kanunun etkisi olabilir.

Genetik Polimorfizmler; kardiyovasküler hastalık yatkınlığı için çalışılan 12 gen içinde [Faktör V G1691(Leiden), Faktör V H1299R(R2), Protrombin G20210A, Faktör XIII V34L, β -fibrinojen -455G-A, PAI-1 4G-5G, GPIIIa L33P

(HPA-1), MTHFR C677T, MTHFR A1298C, ApoB R3500Q, ApoE(E2, E3, E4), ACE], iki gende vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlemlenmiştir (Tablo 17).

Her iki grup karşılaştırıldığında, FV G1691 heterozigot mutasyon açısından vaka grubu, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0,05$). Vaka grubunda 8 kişi FV G1691 gen polimorfizmi açısından heterozigottu (% 16), kontrol grubunda sadece 1 kişi heterozigot mutasyona sahipti (%2) (Tablo 17). Aile grubunda da 9 kişi (%18) heterozigot mutasyona sahipti (Tablo 34). Akut myokard enfarktüsü hikayesi olan veya primer hipertansiyonlu hastalarda aktif protein C rezistansı (APC-R) ve FV Leyden mutasyonunu araştıran bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertansiyonlu hasta grubunda APC-R ve faktör G1691 mutasyonunun anlamlı şekilde artmış insidanda olduğu gözlemlenmiştir (33). Ancak, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmada da vaka ve aile grubundaki oran düşüktür. Bu nedenle, FV G1691 gen polimorfizmi ile hipertansiyon arasında bir ilişki olup olmadığını göstermek için, daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Faktör V R2 (H1299R) genotipleri açısından vaka-kontrol grubu arasında fark gözlenmedi. Literatürde de, EHT ile bu gen arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktaydı.

Apo E4'ün yüksek plazma kolesterol ve LDL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (201). Çalışmamızda vaka grubunda Apo E3/E4 alleleli genotipli hastalarda, vaka grubunda kolesterol (203.91 ± 26.97 mg/dL) ve LDL (140.00 ± 24.82 mg/dL) ortalama değerleri, diğer genotiplere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (E2/E3 için kolesterol: 188.25 ± 38.79 mg/dL, LDL: 114.66 ± 29.16 mg/dL; E3/E3 için kolesterol: 192.90 ± 41.98 mg/dL, LDL: 128.83 ± 33.92 mg/dL). Yapılan diğer çalışmalarda da E4 alleleli sahip olan kişilerde, olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek LDL ve total kolesterol seviyeleri saptanmıştır (28,160). Bulgularımız bu görüşü desteklemektedir.

Bhavani ve ark (28) tarafından yapılan bir çalışmada, E4 allelinin vaka grubunda kontrole göre ve aile hikayesi pozitif olanlarda negatif olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda benzer sonuçlar

elde edilmiştir (Tablo 17). Vaka grubumuzda, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda E4 alleli saptanırken (vaka: %18; kontrol %6), E3/E4 genotipine sahip olanların %88.9'unda ailede hipertansiyon hikayesi mevcuttu. Aile grubunda E3/E4 genotip oranı düşüktü (%4) (Tablo 34).

Ancak, bu ilişkilerin daha kesin olarak ortaya konması için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Apo B ve EHT ilişkisini araştıran iki çalışmada çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Frossard ve ark (26) tarafından yapılan çalışmada EHT gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülürken, Higashimori ve ark (27) böyle bir ilişki olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda Apo B ve EHT arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı ve vaka, aile ve kontrol grubundaki tüm katılımcıların Apo B geni açısından normal mutasyona sahip olduğu görülmüştür (Tablo 17,34).

Esansiyel hipertansif hastalarda MTHFR gen polimorfizminin (C677T ve A1298C) birlikteliği ve homosistein seviyelerinin ölçülmesini temel alan bir çalışmada, bu alleller ve eş zamanda bulunan MTHFR 677 CT/1298 CC genotiplerinin artmış hipertansiyon riskiyle ve MTHFR 1298 CC genotipinin daha yüksek homosistein seviyeleriyle birlikte bulunduğu gözlemlenmiştir (20). MTHFR C677T geninin, EHT için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (21).

Vaka grubumuzda, 19 kişi (%38) MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından heterozigotken (CT), 5 kişi (%10) homozigottu (CC). Kontrol grubumuzda bu sayılar sırasıyla 25 ve 3'tü (%50 ve %6). MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından vaka-kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$). Aile grubumuzda ise, %36 heterozigotluk ve %12 homozigotluk mevcuttu (Tablo 34). MTHFR C677T homozigot geni vaka ve aile grubunda kontrol grubundan yüksekti, ancak bu fark anlamlı değildi. Alınan vaka sayısı arttırıldığında, bu fark anlamlı olabilir.

MTHFR A1298C genotipi değerlendirildiğinde; vaka grubunda, 19 kişi (%38) MTHFR A1298C gen polimorfizmi açısından heterozigotken (AC), 6 kişi (%12) homozigottu (CC) (Tablo 17). Kontrol grubunda bu sayılar sırasıyla 33 ve 3'tü (%66 ve %6). Aile grubunda heterozigotluk ve homozigotluk oranları sırasıyla %32 ve %14'tü. Kontrol grubumuzda MTHFR A1298C heterozigot gen

polimorfizmi, vaka grubundan daha yüksekti ve bu istatistiki anlamdaydı ($p<0.05$).

Çalışmamızdaki veriler ışığında, her iki MTHFR gen polimorfizminin EHT açısından risk faktörü olmadığı görülmekte olup, EHT ile ilişkili olmadığı söylenebilir.

İspanya'da yapılan bir çalışma, PAI 4G/4G genotipinin hipertansiyon gelişiminde artmış rölatif riske sahip olduğunu öne sürmüştür. Bu riskin PAI seviyelerinden ve diğer hipertansiyonla ilgili faktörlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (175). Diğer bir çalışmada; normotansif grupta, hipertansif gruba göre 4G/4G ve 4G/5G genotipleri daha yüksek oranda gözlenmiştir (31). Çalışmamızda, vaka grubunda kontrol grubuna göre 4G/4G ve 4G/5G genotipleri daha yüksek oranda saptandı, ancak bu fark anlamlı değildi (Tablo 17). Aile grubunda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 34).

ACE DD Gen Polimorfizminin plazma ACE aktivitesini II genotipine göre daha fazla arttırdığı saptanmıştır. Küçük ölçekli çalışmalarda bu artış oranı %71 düzeyindeyken, geniş ölçekli çalışmalarda %48 düzeyindedir (ID için bu artış sırasıyla %40 ve %21) (241).

Vaka grubunda ACE DD homozigot gen polimorfizmi olanların sayısı 21 (%42) iken, kontrol grubunda bu oran 9'tu (%18). DD homozigotluk açısından, vaka grubuyla kontrol grubu arasında istatistiki anlamda fark bulunmaktaydı ($p<0.05$) (Tablo 17). ID heterozigot olanların sayısı; kontrol grubunda 32 (%64), vaka grubunda 20'ydi (%40). ID heterozigot gen polimorfizmi açısından kontrol grubu, vaka grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0,05$).

Ağaçhan ve ark. (13), hipertansif hastalarda DD genotip sıklığını %45, kontrol grubunda %42 olarak tespit etmiştir. Bautista ve ark (242) tarafından yapılan bir çalışmada, ACE gen polimorfizminde sadece DD genotipinin hipertansiyon gelişiminde risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

Hipertansif krizle başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, erkeklerde DD genotip sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olduğu

gözlemlenmiştir (243).

Çalışmamızda erkeklerin %50'sinde ACE DD mutasyonu bulunmaktayken, kadınlarda bu oran %37.6'ydı (Tablo 18). Erkeklerde DD mutasyonu, vaka grubunda anlamlı şekilde yüksekti. Bu literatürle uyumluydu (13, 110-112). Japonya'da yapılan bir çalışmada, genel popülasyondan rasgele seçilen vakalarda ACE DD genotipi ve hipertansiyon arasındaki ilişki araştırılmıştır. ACE DD genotipinin hipertansif erkeklerde, orta derece hipertansif ve normotansif erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipertansiyonla ACE polimorfizmi arasındaki ilişki, kadınlarda gösterilememiştir (118).

DD mutasyona sahip olanların %71.4'ünde hipertansiyon 40 yaşından önce başlamıştı (Tablo 19). Yapılan çalışmalarda DD mutasyonlularda hipertansiyonun erken yaşta başladığı gözlemlenmiştir (13). Nakano ve ark.'nın (120) ACE DD geninin hipertansiyonun erken yaşta başlamasıyla ilgili olup olmadığını araştıran bir çalışmada; bu genotip taşıyan hipertansiflerde, bu genotipi taşımayanlara göre, hipertansiyon başlangıç yaşının daha düşük olduğu ve sol ventrikül kitle indeksinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Vaka grubunda DD homozigot mutasyonu olanların büyük kısmı evre 2 hipertansiyona sahipti (Tablo 20). Önemli bir diğer noktaysa, kontrol grubunda ID heterozigot mutasyonu büyük kısmı prehipertansif evredeydi (%71.9) ($p < 0.05$).

Çalışmamızda DD ve ID genotipine sahip olanların yarısından fazlasında ikiden fazla 1. ve 2. derece akrabasında hipertansiyon mevcuttu (Tablo 21). Daha önce yapılan çalışmalarda, ACE DD genotipinin pozitif aile hikayesi olan hastalarda predispoze etkileri olduğu gösterilmiştir (13-16).

ACE ile VKİ arasındaki ilişkiye baktığımızda, en dikkat çekici durum, vaka grubunda I/D mutasyonu olanların hepsinin ≥ 25 kg/m² üzerinde VKİ'ne sahip olmasıydı ($p < 0.001$). D/D mutasyonluların %61.9'u ≥ 25 kg/m² ve üzerinde VKİ'ne sahipti ($p > 0.05$) (Tablo 22). Yapılan bir çalışmada, ID polimorfizminin obezite ve hipertansiyon gelişiminde rolü olduğu saptanmıştır (244).

Kiema ve ark. (119) tarafından yapılan bir çalışmada, erkek hipertansif hastalarda D alleli sıklığı anlamlı şekilde yüksek bulunmasına rağmen, kontrol ve hipertansif hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Değişik toplumları

içeren çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde genel popülasyondaki D allel sıklığı %52-61 arasında değişirken, hipertansiyonu olanlarda bu oran %51-64'tü (242). Bizim çalışmada hiperansif gruptaki D allel sıklığı %62'ydi (Tablo 23).

Ancak EHT ile ACE genotipleri arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (17-19). Bu nedenle, ACE DD genotipinin doğrudan epidemiyolojik bir faktör olduğunu söylemek zordur. Ancak, hipertansiyon gelişiminde bir risk faktörü olabileceği söylenebilir.

Kısacası, DD homozigot mutasyonuna sahip kişilerde hipertansiyon nispeten erken yaşta başlamakta ve ailede hipertansiyon hikayesiyle pozitif yönde ilişkisi bulunduğu görülmektedir. Ayrıca, literatüre uygun şekilde erkeklerde DD homozigot mutasyon yüksekliğinin anlamlı olduğu ve bu mutasyondaki hastaların genelinde şiddetli hipertansiyon bulunduğu saptanmıştır.

Diğer Gen Polimorfizmleri; vaka grubunun %30'u GPIIIa L33P (HPA-1) gen polimorfizmi açısından heterozigotken, kontrol grubunda bu oran %16'ydı. Ancak, bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 17). Aile grubuyla kontrol grubunda GPIIIa L33P (HPA-1) gen polimorfizmi açısından fark yoktu (Tablo 34).

Faktör XIII V34L, Protrombin G20210A ve Beta-fibrinojen 455G-A gen polimorfizmi açısından vaka ve aile ile kontrol grubu arasında fark yoktu (Tablo 17,34).

Aile Grubunun Değerlendirilmesi: Aile grubunu, genetik olarak hipertansiyon geçişinin fazla olduğu düşünülen ACE DD genotipine sahip hastaların anne-baba ve kardeşleri oluşturmaktaydı.

Aile grubunun %56'sı hipertansifken, 45 yaş altında bu oran %46.5'ti. 45 yaş altındaki kadınların %36.4'ü, erkeklerin %52.9'u hipertansifti (Tablo 26, 27). Aile grubundaki 5 kişinin kan basıncı hipertansif sınırlar içinde olduğu belirlendi. Bu kişiler hipertansiyon açısından değerlendirilmesi için uygun bir sağlık birimine yönlendirildi.

Yapılan çalışmalarda 20-44 yaş arası hipertansiyon prevalansı %12-19.7 olarak tespit edilmiştir (5, 222, 245).

Aile grubumuzda 12 kişinin hipertansiyonu 40 yaş öncesi başlamıştı

(%42.9). Hipertansif hastaların %42.8'inde hipertansiyon tanısı 30-39 yaş arasında konmuştu (kadınlarda %50.0;erkeklerde %35.7), (Tablo 28). Vaka grubumuzda %30 hastanın hipertansiyonu 30-39 yaş arasında başlamıştı. Costa ve ark'nın yaptığı çalışmada (214), 30-39 yaş arası hipertansiyon oranı %33 olarak bulunmuştur. Türkiye Hipertansiyon Prevalansı Çalışmasında bu oran %21'di (5).

Aile grubumuzda, hipertansiyon prevalansı yüksek oranda gözlemlenmektedir. DD homozigot mutasyonluların aile bireylerinde yüksek oranda hipertansiyon görülmesi, genetik yatkınlığın hipertansiyon gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Grubun VKİ ortalaması, 25.74 ± 4.55 kg/m²'ydi (kadınlarda 27.56 ± 5.08 kg/m²; erkeklerde 23.92 ± 3.06 kg/m²) (Tablo 25). Hipertansiyonu olanlarda VKİ ortalamaları; kadınlarda 30.25 ± 3.51 kg/m²; erkeklerde 24.51 ± 2.17 kg/m²'ydi.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda, VKİ erkeklerde 25,89-27,99 kg/m², kadınlarda 27,20-30,43 kg/m² bulunmuştur (82,246,247).

Avrupa'da VKİ ortalaması kadınlarda 24.20-27.70 kg/m² ve erkeklerde 23.60-27.60 kg/m² arası değişmektedir (248).

Aile grubunda VKİ 25 kg/m² ve üzeri olanların oranı kadınlarda %80.0, erkeklerde %44'tü (tüm grup için %62.0). 45 yaş ve altındaki katılımcılarda VKİ 25 kg/m² ve üzeri olanların oranı kadınlarda %63.7, erkeklerde %52.9'du (tüm grup için %57.1) (Tablo 29). Vaka ve kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %59.7 ve %40.3'tü. Obez olanların hepsi kadındı (aile grubunda %24.0; 45 yaş ve altı grupta %18.2).

Yapılan çalışmalarda, Türkiye'de cinsiyet ayrımı yapılmaksızın VKİ 25 kg/m² ve üzeri olanların oranı %52.4-69.8 arasında olduğu tespit edilmiştir (249,250). TEKHARF çalışmasına göre obezite prevalansı kadınlarda %43, erkeklerde %21.1 olarak bulundu (303).

NHANES verilerine göre; VKİ 25 kg/m² ve üzerine olanların oranı, %54.9'tü. Kadınlarda bu oran %50.7 ve erkeklerde %59.4'tü. Obezite oranlarına bakıldığı zaman oran %22.3 olarak saptandı (kadınlarda %25.0, erkeklerde %19.5) (234).

Avrupa ülkelerini içeren MONICA çalışması sonuçlarına göre, aşırı kiloluların oranı (VKİ 25 kg/m² ve üzeri olanlar) erkeklerde %41-55, kadınlarda %27-42 arasında değişmekteydi (251). Avrupa'da obezite oranları kadınlarda %7-26, erkeklerde %6-37 arasında değişmektedir. Erkekler ve kadınlarda obezite oranı en düşük olan ülke Norveç (sırasıyla %5, %6), en yüksek olan ülkelere erkeklerde Yunanistan (%26), kadınlarda Türkiye'dir (%37) (252).

Aile grubunda hipertansiyonu olan kadınların tümünün VKİ 25 kg/m² ve üzerindedir. VKİ 25 kg/m² ve üzeri olanların oranı erkeklerde %42.9 ve tüm grupta %71.4 olarak saptandı (Tablo 30). 45 yaş ve altı kişilerde oran %57.1'dir. Vaka grubunda bu oran %62.0'dir. Hipertansif içinde obez olanların oranı %21.4'tür ve bu kişilerin hepsi kadındır (%42.9) (Tablo 30).

Kardiyometre Araştırmasında aşırı kiloluların %42.5'inde hipertansiyon mevcuttur (222). NHANES verilerine göre, obez olanlarda hipertansiyon görülme oranı kadınlarda %32.2 ve erkeklerde %38.4'dir. Bu oranlar normal VKİ'ne sahip olanlarda sırasıyla %16.5 ve %18.2'dir. Hipertansiyon görülme açısından rölatif risk, kadınlarda 1.9, erkeklerde 2.1'dir (234).

Çalışmamızda, VKİ 25 kg/m² ve üzeri olanların oranı literatürlerdeki değerlere yakın bulunmuştur. Grubumuzda kadınlarda kilo fazlalığı ve obezite oranı daha yüksekti. Sivas'ta yapılan bir çalışmada, mortalite açısından kadınların erkeklere nazaran daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır (253).

Vaka grubuna benzer şekilde, aile grubunda da VKİ normalin üstünde olanların oranı fazlaydı. Ayrıca 45 yaş altı grupta ve hipertansiyonu olanlarda da benzer sonuçlar gözlemlendi. Her 1 kg'lık fazla kilonun sistolik basınçta 3.0 mmHg ve diyastolik basınçta 2.3 mmHg'lık artış yaptığı saptanmıştır (236). Yapılan bir meta-analizde ise, kilo kaybının kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda, her 10 kg'lık kilo kaybının SKB'nda 7 mmHg ve DKB'nda 3 mmHg'lık azalma sağladığı gösterilmiştir (252). Bu nedenle, VKİ'nin normal sınırlara çekilmesi önem taşımaktadır ve bunun için sadece diyet düzeninin sağlanması bile yeterli olabilmektedir.

Ayrıca grubumuzda hipertansiyonu olan kadınların tümünün VKİ'nin

normalin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu da, kadınların erkeklere göre, hastalıklarına ait hayat tarzı değişikliklerine fazla uymadıklarını düşündürmektedir.

Diğer yandan, aile grubu hipertansif kişilerin aile bireylerini içerdiği için, hipertansiyonu olmayanlarda da, VKİ'nin normal sınırlara düşürülmesi için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Kolesterol ortalama değeri 206.68 ± 36.05 mg/dL'ydi (Tablo 25). Kolesterolü 200 mg/dL ve üzeri olanların oranı %66'ydı (kadınlarda %72.0, erkeklerde %60.0). 45 yaş ve altı dikkate alındığında bu oran %67.9'du (Tablo 31). Bu oran, vaka grubunda %50, kontrol grubunda %30'tu.

Türkiye'de Kardiyoloji Derneği tarafından yapılan bir çalışmada, erişkin Türkler' de total kolesterol (160-190 mg/dL) ve LDL-K (100-130 mg/dL) düzeylerinin düşük sayılabilecek düzeylerde olduğu sonucuna varılmıştır. Erkeklerin % 32, kadınların % 22' sinin plazma total kolesterol düzeyleri 200 mg/dL'nin üzerindeydi (254). Çalışmamızda kolesterol değerleri, ülke verilerinden daha yüksek orandaydı.

Çalışma grubumuzda, hipertansif olanlarda lipid profiline bakıldığı zaman, kolesterolü 200 mg/dL ve üzeri olanların oranı %71.4'tü (Tablo 31).

TEKHARF çalışmasında, 30 yaş ve üzerindeki nüfusumuzun %38,6'sında hiperkolesterolemi bulunmaktaydı. Bu nüfusun %19'unda kontrol altında bulunmayan hipertansiyonlu vardı. Türkiye'de hiperkolesterolemi ile hipertansiyonun birlikteliği erkeklerde %6,3'ünde, kadınlarda %10,9 oranındadır (82). Yekeen ve ark (238) tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansif hastaların %68.1'inde kolesterol 200 mg/dL ve üzerindeydi.

NHANES verilerine göre, hipertansif hastalarda yüksek kolesterole sahip olanların (≥ 240 mg/dL) oranı %40'tı (236). Çalışmamızda hipertansif kişilerin %32.1'inde kolesterol değeri 240 mg/dL ve üzerindeydi (kadınların %28.6'sı, erkeklerin %35.7'si).

LDL değeri 130 mg/dL ve üzerinde olanların oranı %60.0'dı (kadınlarda %40.0, erkeklerde %80.0). 45 yaş ve altı grupta %60.8'di. Hipertansiyonlu olanlarda bu oran %75'di (Tablo 31).

Türkiye’de Kardiyoloji Derneği tarafından yapılan bir çalışmada; erkeklerin % 37, kadınların % 28’inin LDL düzeyleri 130 mg/dL ve üzerindedi (254). Çalışmamızda, LDL değerleri 130 mg/dL ve üzerinde olanların oranı, Türkiye verilerine göre yaklaşık iki katı seviyesindedir.

TEKHARF çalışmasında, hipertansiyonlu ve LDL düzeyleri >130 mg/dl olan bireyler, tahmini %9.2 oranındadır. Türkiye’de hiperkolesterolemi ile hipertansiyonu birarada bulunan her 4 erkek veya kadından 3’ünde LDL düzeyleri de >130 mg/dl seviyesindedir (82). Aile grubumuzda hiperkolesterolemi ve hipertansiyon olanların %85’inde LDL 130 mg/dL ve üzerindedi.

HDL değerleri 40 mg/dL altında olanların oranı %58’ti. 45 yaş altı grupta bu oran %60.8’di. Hipertansif olanlarda HDL 40 mg/dL altında olanların oranı %67.9’du. HDL ortalamaları da, özellikle erkeklerde düşük seviyede idi (Tablo 31).

TEKHARF çalışmasında, Türkiye’de HDL değerleri aşırı düşük düzeylerde idi (ortalama: erkeklerde 37 mg/dl; kadınlarda 42 mg/dl). Yapılan çalışmalarda, dünyada bulunan tüm Türkler’de HDL değerlerinin düşük olduğunu ortaya koymuştur (78,79,82). Çalışmamızın verileri, Türkiye verilerine uyumluydu.

Düşük HDL-K düzeylerinin bağımsız majör KKH risk faktörü olması (72,73), bu konuda yapılacak önleme çalışmalarında öncelikle HDL seviyelerinin yükseltilmesinin önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Vaka-kontrol grubunda olduğu gibi, aile grubunda da total kolesterol /HDL oranları yüksekti (5.73 ± 2.29). Bu değer 4,5 veya üstü olması yüksek risk olarak kabul edilmektedir (239). Bu nedenle, lipid profili değerlendirilmesinde kolesterol ve HDL değerleri yanında, total kolesterol /HDL oranının da göz önünde tutulması gerekmektedir.

Genetik polimorfizmler açısından, iki gende vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlemlenmiştir (Tablo 34).

FV G1691(Leyden) heterozigot gen mutasyonu olanların sayısı, 9 kişiydi (%16). FV G1691(Leyden) heterozigot gen mutasyonu, vaka ve aile grubunda

kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 34).

ACE DD olanların sayısı 44'tü (%88). Kalan 6 kişi, ID alleleline sahipti (Tablo 34). DD mutasyonu olanlarda hipertansiyon (44.38 ± 10.34), ID mutasyona göre (50.50 ± 14.57) daha erken yaşta başlamıştı (Tablo 35).

ACE DD genotipinin plazma ACE aktivitesini I/I genotipine göre daha fazla arttırdığı saptanmıştır (%48-71). ID için bu artış sırasıyla %21-40 arasındadır.

Aile grubunda normal (II) mutasyona sahip birey bulunmamaktaydı. Vaka grubunda olduğu gibi, DD mutasyona sahip olanlarda hipertansiyon daha erken yaşlarda başlamaktaydı. Yapılan çalışmalarda DD mutasyonlularda hipertansiyonun erken yaşta başladığı gözlemlenmiştir (13,120).

DD homozigot olanların %50'sinde hipertansiyon bulunmaktaydı ve yarıdan fazlasının hipertansiyonu şiddetliydi (Tablo 36). Yapılan çalışmalarda, ACE DD genotipinin ciddi hipertansiyon hastalarında predispozan etkiye sahip olduğu saptanmıştır (13, 244)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

- Çalışmamızda hipertansif grupta VKİ, kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. HDL değerleri her iki grupta düşük seviyelerdeydi.

- Hastaların çoğunun tanısı konduğunda hipertansiyonları evre 2'ydi.
- Antihipertansif ilaç kullanma oranı ve hipertansiyon kontrol oranları istenen düzeylerde değildi.

- Prehipertansiyon evresinde olanların sayısını kontrol ve aile grubunda yüksekti.

- Vaka grubunda, ACE DD homozigot mutasyonun anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Ayrıca bu mutasyona sahip olanlarda pozitif aile hikayesi, yüksek şiddetli hipertansiyon oranı gözlenirken, hipertansiyon erken yaşta başlamıştı.

- Aile grubunda da DD homozigot mutasyon yüksek orandaydı. Aile grubunda I/I normal mutasyona rastlanmaması dikkat çekiciydi.

- Aile grubunda hipertansiyon prevalansının yüksek olması yanında, kolesterol ve LDL değerlerinin de yüksek olduğu, HDL değerlerinin de düşük olduğu görülmekteydi.

- FV G1691 heterozigot gen mutasyonu olanların sayısı, vaka ve aile grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti.

- Apo E4 alleleline sahip olan kişilerde, olmayanlara göre daha yüksek LDL ve total kolesterol seviyeleri saptandı. Ayrıca, E4 alleli vaka grubunda kontrole göre ve aile hikayesi pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha yüksekti.

Öneriler:

1. Başvuran tüm hastaların tansiyonu, hipertansiyon ile ilgili kılavuzlarda tavsiye edildiği şekilde muhakkak ölçülmelidir.

2. Yüksek kan basıncı tespit edilen hastaların takibi yapılmalı, diğer risk faktörleri (VKİ, lipid profili, sigara ve alkol kullanma durumu, beslenme alışkanlıkları, vs) açısından sorgulanmalıdır. Her hastanın ilk başvurusunda bu bilgiler yer almalıdır.

3. Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalık ve riskler açısından aile hikayesi sorgulanmalıdır.

4. Genç yaşta hipertansiyon tanısı konmuş ve/veya ailede hipertansiyon hikayesi olan hastalarda hipertansiyon için suçlanan genler açısından tetkikleri yapılmalıdır.

5. Hipertansiyona genetik yatkınlığı bulunan hastaların öncelikle 1. derece akrabalarında genetik mutasyon açısından tetkiklerini yaptırması önerilmelidir.

6. Birinci derece akrabalarında da hipertansiyona genetik yatkınlık saptanan ailelerde tüm aile bireylerine ulaşılarak, genetik tetkiklerin yapılması sağlanmalıdır.

7. Genetik mutasyon saptanan ailelere danışmanlık verilmelidir. Bu ailelerin tüm bireyleri doğumdan itibaren takip edilmelidir.

8. Birincil koruma sağlanmalı; dengeli beslenme (özellikle yağ ve tuz kullanımı), sigaranın bırakılması, kilo verme ve düzenli egzersiz yapılması gibi

hayat tarzı değişikliklerinin uygulanması için eğitimler verilmeli ve düzenli aralıklarla kontrolleri yapılmalıdır.

9. Hastaların ve hipertansiyon açısından riskli olan ailelerin düzenli periyotlarda sağlık muayeneleri yapılmalıdır.

10. Hipertansif hastaların düzenli olarak antihipertansif ilaç kullanımı sağlanmalı, kılavuzlara uygun şekilde tedavi planı yapılmalıdır. Hastalar, kullanacakları ilaçlar ve yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir.

Kısıtlamalar:

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. İlk olarak, yapılan genetik analizlerin yüksek maliyette olması ve çalışma için projeden sağlanan desteğin yeterli olmaması nedeniyle hasta popülasyonunun az sayıda olmasıdır. Bu nedenle düşük frekansta görülen I/I mutasyonun sahip hasta sayısı azdır. Verilerin değerlendirilmesinin daha anlamlı olması için daha büyük katılımcılı çalışmalar yapmak gerekmektedir.

İkinci olarak, aile grubundaki verilerin daha anlamlı olması açısından, ID ve/veya II mutasyonuna sahip hipertansif hastaların ailesini içeren kontrol grupları oluşturulması gerekmektedir. Ayrıca, vaka grubunda DD homozigot olanların bir kısmının aile bireyleri Sivas'ta yerleşik olmadıkları için, bir kısmı da çalışmaya katılmayı kabul etmediği için aile grubu katılımcı sayısı düşük olmuştur. Aile grubu verilerinin daha anlamlı olması için, daha geniş katılımcıyı içeren çalışmalar gerekmektedir.

Üçüncü olarak, diğer üniversitelerde benzer çalışmalar yürütülerek gen polimorfizmi açısından farklı popülasyonların değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lope AD. Evidence-based health policy-lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996; 274: 740-3.
2. Joint National Committee on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention. Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003. 289(19): 2560-74.
3. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999. 17:151-83
4. Levy D, Larson MG, Vasani RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
5. Altun B, Arıcı M, Nergizoglu G ve ark. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension* 2005; 23(n°10):1817-23.
6. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1999; 27: 136-43.
7. Sağlam K, Yılmaz Mİ, Sönmez A, Baykal Y. Primer Hipertansiyon. Nisan 2003, Sayı 37.
8. Lascaux-Lefebvre V, Ruidavets J, Arveiler D et al. Influence of parental history of hypertension on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999; 13(9):631-6.
9. Tozawa M, Oshiro S, Iseki C et al. Family history of hypertension and blood pressure in a screened cohort. *Hypertens Res.* 2001 Mar.24(2):93-8.
10. Kikukawa N. Relationship between development of hypertension and a family history of high blood pressure in urban residents-analysis based on results of annual health examinations. 1984 to 1998. *Nippon Kosu Eisei Zasshi* 2004;51(10):833-44.
11. Al-Safi SA, Aboul-Enein FH, Aboul-Enein BH, Manuel B. Influence of family history and lifestyle on blood pressure and heart rate in young adults in Jordan. *Public Health* 2006;120(11):1027-32.
12. Di Ruppò D, Farias , Guggisberg W, Delgado A. Family history as a risk factor for hypertension in adolescents. *American Journal of Hypertension* 2000; 13(Suppl 1):266.

13. Bedir A, Arık N, Adam B et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 1999;12(Issue 10):1038-1043
14. Tsai CT, Fallin D, Chiang FT et al. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele. *Hypertension*. 2003 Jan;41(1):9-15.
15. Ismail M, Akhtar N, Nasir M et al. Association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in young Pakistani patients. *J Biochem Mol Biol*. 2004 Sep 30;37(5):552-5.
16. Agachan B, Isbir T, Yilmaz H, Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Exp Mol Med*. 2003 Dec 31;35(6):545-9.
17. Pamies Andreu E, Palmero Palmero C, García Lozano R et al. The effect of the angiotensinogen M235T and the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphisms on arterial hypertension and other cardiovascular risk factors. *Med Clin (Barc)*. 1999 Jul 10;113(5):164-8.
18. Companioni Nápoles O, Sautié Castellanos M, Leal L et al. ACE I/D polymorphism study in a Cuban hypertensive population. *Clin Chim Acta*. 2007 Mar;378(1-2):112-6. Epub 2006 Dec 28.
19. Matsubara M, Suzuki M, Fujiwara T et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002 Jun;20(6):1121-6.
20. Markan S, Sachdeva M, Sehrawat BS et al. MTHFR 677 CT/MTHFR 1298 CC genotypes are associated with increased risk of hypertension in Indians. *Mol Cell Biochem* 2007; Mar 1.
21. Heux S, Morin F, Lea RA et al. The methyltetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians. *Hypertens Res*. 2004 Sep;27(9):663-7.

22. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy S. Dislipidemi, Diğer Risk Faktörleri ve Koroner Kalp Hastalığının Önlenmesi: Fuster V. Alexander RW. O'Rourke RA: Hurst's The Heart(10.baskı) McGraw-Hill. 2002;1131-60.
23. Halperin RO, Sesso HD, Ma J et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006 Jan;47(1):45-50. Epub 2005 Dec 12.
24. Sesso HD, Buring JE, Chown MJ et al. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2420-7.
25. Netea RT, Netea MG, Bredie SJ et al. Lipoprotein (a) concentrations in patients with familial combined hyperlipidemia and hypertension. *Neth J Med*. 1999;55(1):39-45.
26. Frossard PM, Obineche EN, Lestringant GG. Association of an apolipoprotein B gene marker with essential hypertension. *Hypertension*. 1999 Apr;33(4):1052-6.
27. Higashimori K, Higaki J, Miki T et al. Analysis of the apolipoprotein B3' hypervariable region in patients with essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1992;20:21-3.
28. Bhavani AB, Sastry KB, Reddy NK, Padma T. Lipid profile and apolipoprotein E polymorphism in essential hypertension. *Indian Heart J*. 2005 Mar-Apr;57(2):151-7.
29. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M et al. Association of apolipoprotein E phenotype with hypertension in Japanese-Americans: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res*. 2001 Sep;24(5):523-9.
30. Gundogdu F, Gurlertop Y, Pirim I et al. G20210A Prothrombin gene variant in Turkish patients with angiographically documented coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2007 Mar 2
31. Jastrzebska M, Goracy I, Naruszewicz M. Relationships between fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and their gene polymorphisms in current smokers with essential hypertension. *Thromb Res*. 2003 Jun 15;110(5-6):339-44.
32. Jastrzebska M, Widecka K, Ciechanowicz A et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms and fibrinolytic activity in patients with essential hypertension and dyslipidemia. *Pol Arch Med Wewn*. 2005 Jan;113(1):7-20.
33. Makris TK, Krespi PG, Hatzizacharias AN et al. Resistance to activated protein C and FV leiden mutation in patients with a history of acute myocardial infarction or primary hypertension. *Am J Hypertens*. 2000 Jan;13(1 Pt 1):61-5.

34. Crawford M. Clinical hypertension. *Cardiology Clinics*, Volume 20, Issue 2 , Page ix
35. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994:41-99.
36. JNC 6. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413–2446.
37. Arık N. Klinik Hipertansiyon. Ankara. Hekimler Yayın Birliği 1996; 5: 28–29.
38. CDC. State-specific trends in self-reported blood pressure screening and high blood pressure—United States, 1991-1999. *MMWR*. 2002;51:456-60.
39. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.
40. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu,2000.
41. Altun B, Arıcı M, Nergizoglu G ve ark. Türkiye Hipertansiyon İnsidans Çalışması 2007. (<http://www.turkhipertansiyon.org/haber.php?id=85>).
42. Özdemir L, Koçoğlu G, Sümer H ve ark. Sivas İl Merkezinde Yaşlı Nüfusta Bazı Kronik Hastalıkların Prevalansı ve Risk Faktörleri. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 27 (3): 89 – 94, 2005
43. Ünver Ş, Demirel Y. Cumhuriyet Üniversitesi 35 Yaş Üstü Personelinde Hipertansiyon Prevalansı ve Etki Eden Faktörler. Sivas 2005(uzmanlık tezi)
44. Açıık Y, Sezer RE.Elazığ'ın Baskil merkezinde yaşayan 35 yaş ve üzeri nüfusta hipertansiyon prevalans çalışması. *Fırat Tıp Dergisi* 1998; 1 (5): 328-333.
45. Kurçer, M.A, Genç, M., Güneş ve ark. Malatya İli Güzelyurt Kasabası 30 Yaş ve Üzerindeki Kişilerde Hipertansiyon Prevalansı ve Hipertansiyon Prevalansını Etkileyen Faktörler. *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 12 (1): 46-50 (2002).
46. Haynes RB, Lacourcière Y, Rabkin SW: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Diagnosis of hypertension in adults. *Canadian Medical Association Journal* 1993; 149: 409-18
47. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW ve ark. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys. *Am J Med* 1972; 52: 584-94.
48. Heagerty AM, İzzard, AS. Blood Vessels and Human Essential Hypertension. *İnt J Cardiol* 1998; 20: 15-25.

49. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.* 1992 Jan;72(1):231-300.
50. Brown JJ, Lever AF, Robertson JI et al. Salt and hypertension. *Lancet* 1984 Dec 8;2(8415):1333-4.
51. Miller JZ, Weinberger MH, Christian JC, Daugherty SA. Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. *Am J Epidemiol* 1987;126:822–830.
52. Schmidlin O, Forman A, Tanaka M, et al. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African Americans. *Hypertension* 1999;33:633–639.
53. Miyajima E, Yamada Y. Reduced sympathetic inhibition in salt-sensitive Japanese young adults. *Am J Hypertens* 1999;12:1195–1200.
54. Okuguchi T, Osanai T, Kamada T, et al. Significance of sympathetic nervous system in sodium-induced nocturnal hypertension. *J Hypertens* 1999;17:947–957.
55. Helmer OM. Renin activity in blood from patients with hypertension. *Can Med Assoc J* 1964;90:221–225
56. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension. *J Hypertens* 1988;6:763– 777.
57. Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988b;116: 600–606.
58. Esler M, Rumantir M, Lambert G, Kaye D. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens* 2001;14:139S–146S.
59. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538–542.
60. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk of hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81–88.
61. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences. *Arch Intern Med* 2000;160:2847–2853.
62. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons. *Am Heart J* 1993;125:1154–1158.
63. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.

- 64.** Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1209–1215.
- 65.** Bolinder G, de Faire U. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in healthy, middle-aged smokeless tobacco users, smokers, and nontobacco users. *Am J Hypertens* 1998;11:1153–1163.
- 66.** Rönnemaa T, Rönnemaa EM, Puukka P, et al. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996;19:1229–1232.
- 67.** Celemajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150–154.
- 68.** Türkoğlu S, Abacı A. Sekonder Hipertansiyon Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2005, 1(33):41-49
- 69.** Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP. Disorders of Lipid Metabolism. *Williams Endocrinology* 11th ed. 3693-3836
- 70.** NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486– 2497.
- 71.** Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed., pp. 2245-2257.
- 72.** Mahley RW, Pépin GM, Bersot TP, Palaoglu KE, Özer K. New findings of the Turkish Heart Study: Guiding treatment suggestions for levels of plasma lipids and low HDL. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 93-103.
- 73.** Onat A, Yıldırım B, Uslu N, et al: Plasma lipoproteins and apolipoproteins in Turkish adults: Overall levels, associations with other risk parameters and HDL's role as a marker of coronary risk in women (in Turkish). *Arch Turk Soc Cardiol* 1999; 27: 72-9
- 74.** Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A: Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis* 1999; 145: 147-56

- 75.** Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, et al: Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; 35: 871-882
- 76.** Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease, Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15
- 77.** Mahley RW, Pépin J, Palaoğlu KE, Malloy MJ, Kane JP, Bersot TP: Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: High density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 2000; 41: 1290-301
- 78.** Lüttmann S, von Eckardstein A, Wei W, et al: Electrophoretic screening for genetic variation in apolipoprotein C-III: Identification of a novel apoC-III variant, apoC-III(Asp45(Asn), in a Turkish patient. *J Lipid Res* 1994; 35: 1431-40
- 79.** Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, et al: Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res* 1999; 40: 432-8
- 80.** Mahley RW, Arslan P, Pekcan G, et al: Plasma lipids in Turkish children: Impact of puberty, socioeconomic, and nutrition on plasma cholesterol and HDL. *J Lipid Res* (in press)
- 81.** Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1986; 256: 2835-8
- 82.** Onat A, Türkmen S, Karabulut A ve ark. Türk Yetişkinlerinde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği: Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski Öngördürmesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 533-541
- 83.** Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47
- 84.** Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5

- 85.** Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165: 285-92
- 86.** Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al, on behalf of the SCORE project group: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
- 87.** Onat A, Doğan Y, Uyarel H, Ceyhan K, Uzunlar B, Yazıcı M, Özmay M, Sansoy V: Erişkinlerimizde kan basıncı ve kontrol altında tutulması yönünde gelişme. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:749-57
- 88.** Williams RR. Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure. *Arg Bras Cardiol* 2004; 83: 143-6.
- 89.** Hansson, L Kilander L and Öhrvall M. Epidemiology of Hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 88: 686-8 .
- 90.** Julius S. Autonomic Nervous System Dysregulation in Human Hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 67:3.
- 91.** Light KC, Koepke JP. Psychological stress induces sodium and fluid retention in men at high risk for hypertension . *Science* 1983; 125: 220-9.
- 92.** Rettg R. Does The Kidney Play a Role in the Ateiology of Primary Hypertension? Evidence From Renal Transplantation Studies in Rats and Humans. *J Hum Hypertens* 1993; 7(2): 177-80.
- 93.** Melander O.Genetic Factors in Hypertension – What is Known and What Does It Mean? *Blood Pressure*, Volume 10, Numbers 5-6, 1 November 2001, pp. 254-270(17)
- 94.** Tanira MOM , Al Balushi KA Genetic variations related to hypertension: a review *Journal of Human Hypertension* Vol 19, September 2004, 7–19.
- 95.** Umemura S.Genetic aspect of essential hypertension *Rinsho Byori*. 2003 Aug;51(8):813-7.
- 96.** Sass C, Cheng S, Siest G, Visvikis S. Genetic influences on blood pressure within the Stanislas Cohort. *J Hypertens*. 2004 Feb;22(2):297-304.
- 97.** Iwai N, Katsuya T, Mannami Tet al. Association between SAH, an acyl-CoA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hypertension. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):41-7.

- 98.** Benjafield AV, Wang WY, Speirs HJ et al. Genome-wide scan for hypertension in Sydney Sibships: the GENIHUSS study. *Am J Hypertens* (2005) 18:828-32.
- 99.** Franceschini N, MacCluer JW, Göring HHH et al. Quantitative Trait Loci-Specific Gene-by-Sex Interaction on Systolic Blood Pressure Among American Indians: The Strong Heart Family Study. *Hypertension*.2006;48:266.
- 100.** Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. MRC British Genetics of Hypertension Study. *Lancet*. 2003 Jun 21;361(9375):2118-23.
- 101.** Iwai N, Katsuya T, Mannami Tet al. Association between SAH, an acyl-CoA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hypertension. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):41-7.
- 102.** Tikhonoff V, Staessen JA, Kuznetsova T et al. European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) investigators. SAH gene variants revisited in the European Project On Genes in Hypertension. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):244-50.
- 103.** Telgmann R, Brand E, Nicaud V et al. SAH gene variants are associated with obesity-related hypertension in Caucasians: the PEGASE Study. *J Hypertens*. 2007 Mar; 25(3): 557-64
- 104.** Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN: Renin-angiotensin system: Genes to bedside. *Am Heart J* 1997;134:514-26
- 105.** Bostan C, Karcier S. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:441-448
- 106.** Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al: Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197-205
- 107.** Rigat B, Hubert C, Alhene-Gelas F, et al: An insertion deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene polymorphism accounting for half of the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest*. 1990;86:1343-46
- 108.** Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation* 1996; 93: 1630-3.
- 109.** Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN: Renin-angiotensin system: Genes to bedside. *Am Heart J* 1997;134:514-26

- 110.** Tired L, Rigat B, Visvikis S, et al: Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197-205
- 111.** Rigat B, Hubert C, Alhene-Gelas F, et al: An insertion deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene polymorphism accounting for half of the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990;86:1343-46
- 112.** Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum levels. *J Clin invest* 1990; 86: 1343–46.
- 113.** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıklar BOSTAN C, KARCIER S, *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:441-448
- 114.** Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, Maringhini G, Pipitone F, Fasullo S, Giubilato A, Ganci F, Vitale G, Sarullo FM, Paterna S. Cardiovascular effects of I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy subjects. Findings after follow-up of six years. *Acta Cardiol.* 2005 Aug;60(4):427-35.
- 115.** M. Winnicki', V. Accurso, M. Hoffmann', R. Pawlowski. Association Of Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism with Lifestyle and Family History of Hypertension, *AJH*, April 1999, Vol. 12, No. 4, Part2
- 116.** Ağaçhan B, İsbir T, Yılmaz H. ACE I / D, Anjiyotensinojen T 174M – M 235 T and AT1R A1166 C gene polymorphism in Turkish HT patients. *Experimental and molekuler medicine* 2003; 35 (6): 545–49.
- 117.** Güneş H, Ata N, Değirmenci İ. Frequency of ACE gene polymorphism in Turkish HT patients. *İnt u Clin.Proct* 2004; 58 (9): 838 – 43.
- 118.** Higaki J, Baba S, Katsuya T et al. Deletion allele of angiotensin converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita study. *Circulation* 2000; 101: 2060–5.
- 119.** Kiema TR, Kauma H, Rantala AO et al. Variation at the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensinogen gene loci in relation to blood pressure. *Hypertension* 1996; 28: 1070–5.
- 120.** Nakano Y, Oshima T, Hiraga H, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M. DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is a risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients. *J Lab Clin Med.* 1998 Jun;131(6):485-6.

- 121.** Insertion/deletion gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and blood pressure changes in older adults. The Rotterdam study Journal of Human Hypertension advance online publication 10 May 2007 F U S Mattace-Raso, M P S Sie, T J M van der Cammen, M E Safar, A Hofman, C M van Duijnand J C M Witteman
- 122.** Bostan C, Karcier S: Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizmi ve kardiyovasküler hastalıklar. Türk Kard Dern Arş 2002; 7: 441-8
- 123.** Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al: Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. N Engl J Med 1992;327:669-77
- 124.** Cambien F, Poirier O, Lecerf L. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992; 359: 641-44.
- 125.** Gardemann A, Weib T, Schwartz O, et al: Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I-converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low risk patients. Circulation 1995;92:2796-99
- 126.** Nakai K, Itoh C, Miura Y, et al: Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the japanese. Circulation 1994;90:2199-202
- 127.** Larrousse M, Segarra M, Bragulat E. Increased serum markers of vascular inflammation in essential hypertensives patients with the DD genotype of the ACE gene. Posters: Vascular injury/inflammation hypertension unit. Department of internal medicine, Hospital Clinic, Barcelona Spain. 3 May 2004.
- 128.** Tiret L, Kee F, Poirier O, et al: Deletion polymorphis in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. Lancet 1993;341:991-92
- 129.** Bacenhop RF, Wang XL, Wilcken DE: Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. Circulation 1995;91:1655-58
- 130.** Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Burkeş V, Taylors RR: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and premature coronary heart disease. Clin Sci 2000;99:247-51

- 131.** Bohn M, Berge KE, Bakken A, Erikssen J, Berg K: İnsertion/Deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin 1 converting enzyme and myocardial infarction. *Clin Genet* 1993;44:292-7
- 132.** Lindpainter K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al: A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1995;332:706-11
- 133.** Lovie CJ, Ventura HO, Masserli FH: Left ventricular hypertrophy and its relationship to obesity and hypertension. *Postgrad Med* 1992;91:131-43
- 134.** Lovie CJ, Ventura HO, Masserli FH: Regression of increased left ventricular mass by antihypertensives. *Drugs* 1991;42:945-61
- 135.** Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al: Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-38
- 136.** Tezcan H, Tuğlular S, Çiftçioğlu C ve ark. Türk Hipertansif Hastalarda Anjiyotensin-Konverting Enzim Gen Polimorfizmi ve Sol Ventrikül Hipertrofisi İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:742-748
- 137.** Chabanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R: Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hiperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990;15:327-31
- 138.** Ruiz J, Blanche H, Cohen N, et al: İnsertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3662-65
- 139.** Philipp CS, Dilley A, Saidi P. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb.Haemast.* 1998; 80: 869–73.
- 140.** Dilley A, Austin H, Hooper W. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African–American population. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 1–6.
- 141.** Dikmen M, Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 5: 9- 16 Mayıs 2004
- 142.** Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med,* 2001;24:56-59.
- 143.** Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, et al. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate- ACEquate persons homozygous for

the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr*, 2000;130: 2238-2242.

144. Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*, 1998; 9:652-656.

145. Kim OJ, Hong SP, Ahn JY, et al. Influence of combined methionine synthase (MTR 2756A > G) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C > T) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with ischemic stroke. *Yonsei Med J*. 2007 Apr 30;48(2):201-9.

146. Sazci A, Ergul E, Tuncer N, Akpinar G, Kara I. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C. *Brain Res Bull*. 2006 Dec 11;71(1-3):45-50.

147. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL et al. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med*. 2007 Mar 12;167(5):497-501.

148. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005 Feb;3(2):292-9.

149. Dean JCS, Moore SJ, Osborne A, et al. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet*, 1999; 56: 216-220.

150. Szczeklik A, Sanak M, Jankowski M, et al. Mutation A1298C of methylenetetrahydrofolate reductase: Risk for early coronary disease not associated with hyperhomocysteinemia. *Am J Med Genet*, 2001;101:36-39.

151. Dekou V, Whincup P, Papacost O, et al. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British Region Heart Study. *Atherosclerosis*, 2001; 154: 659-666.

152. Ilhan N, Kucuk M, Kaman D, Ilhan N, Ozbay Y. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res*. 2008 Jan;39(1):125-30.

153. Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis

depending on smoking status in a Japanese general population. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1628-33.

154. Ağaçhan B, Yılmaz H, Öztürk O ve ark. Aterosklerozda Apolipoprotein E, Okside –LDL ve Lipid Profili İlişkisinin Araştırılması F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2005, 19(3), 193-197

155. Mahley RW. Apolipoprotein E : Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240 : 622-30.

156. Lenzen HJ., Assman G, Buckwalsky R, Schulte H. Association of apolipoprotein E polymorphism , low density lipoprotein cholesterol, and coronary artery disease. *Clin Chem* 1986;32 / 5 : 778-81.

157. Braeckman L, De Bacquer D, Rosseneu M, De Bacquer G. Apolipoprotein E polymorphism in middle-aged Belgian men : phenotype distribution and relation to serum lipids and lipoproteins. *Atherosclerosis* 1996;120 : 67-73.

158. Davignon J, Greeg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis . *Atherosclerosis* 1988;8: 1-21.

159. Hixson JE and the Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group: Apolipoprotein E polymorphism affect atherosclerosis in young males. *Arterioscler Thromb*1991;11 :1237-44.

160. Jemaa R, Elasmı M, Naouali C et al. Apolipoprotein E polymorphism in the Tunisian population: frequency and effect on lipid parameters. *Clin Biochem*. 2006 Aug;39(8):816-20.

161. Yılmaz H, Isbir T, Ağaçhan B, Aydın M. Is epsilon4 allele of apolipoprotein E associated with more severe end-organ damage in essential hypertension? *Cell Biochem Funct*. 2001 Sep;19(3):191-5.

162. Kallel A, Jemaa R, Feki M et al. XbaI polymorphism of apolipoprotein B gene in a Tunisian population: alleles frequencies and relationship with plasma lipid parameters *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007 May-Jun;65(3):265-70.

163. Cavalli SA, Hirata MH, Salazar LA et al. Apolipoprotein B gene polymorphisms: prevalence and impact on serum lipid concentrations in hypercholesterolemic individuals from Brazil. *Clin Chim Acta*. 2000 Dec;302(1-2):189-203.

164. Duman BS, Türkoğlu C, Akpınar B et al. Genetic variations of the apolipoprotein B gene in Turkish patients with coronary artery disease. *Ann Hum Biol*. 2005 Sep-Oct;32(5):620-9.

- 165.** Bosma PJ, van den Berg EA, Kooistra T, Siemieniak DR, Slightom JL. Human plasminogen activator inhibitor-1 gene. Promoter and structural gene nucleotide sequences. *J Biol Chem.* 1988 Jul 5;263(19):9129-41.
- 166.** Aznar J, Estelles A, Tormo G, et al. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1988;59:535-41.
- 167.** Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86:366-73.
- 168.** Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997;78:656-60.
- 169.** de Lange M, Snieder H, Ariens RAS, Spector TD, Grant PJ. The genetics of haemostasis: a twin study. *Lancet* 2001;357:101-5.
- 170.** Henry M, Chomiki N, Scarabin PY, et al. Five frequent polymorphisms of the PAI-1 gene: lack of association between genotypes, PAI activity, and triglyceride levels in a healthy population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:851-8.
- 171.** Dawson S, Hamsten A, Wiman B, Henney A, Humphries S: genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb* 1991;11:183-90.
- 172.** Boeckholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, et al. Genetic variations in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2001; 104:3063-8
- 173.** Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1995;74:842-7.
- 174.** Morange PE, Henry M, Tregouet D, et al. The A-844G polymorphism in the PAI-1 gene is associated with a higher risk of venous thrombosis in factor V Leiden carriers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1387-91.
- 175.** Grubic N, Stegnar M, Peternel P, Kaider A, Binder BR. A novel G/A and the 4G/5G polymorphism within the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 1996;84:431-43.
- 176.** [http://tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem2/II.Komite\(DolasimKomitesi\)/Fizyoloji/SenaERDAL/dersnotu.doc](http://tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem2/II.Komite(DolasimKomitesi)/Fizyoloji/SenaERDAL/dersnotu.doc)

- 177.** RF Franco et al. The 20210G A mutation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *B J Haematol* 1999;104:5054
- 178.** Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsam H, Rogenhofer N, Hasbargen U, Hiller E, Thaler CJ. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol* 2001 Aug;46(2):124-31
- 179.** Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica* 2002 Feb;87(2):177-81
- 180.** De Stefano V, Chiusulo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 91:3562-3565, 1998.
- 181.** Longstreth WT, Rosendaal FR, Siscovik DS, et al. Risk of stroke in young women and two thrombotic mutations: Factor V Leiden and prothrombin gene variant (G20210A). *Stroke* 29:577-580, 1998.
- 182.** Van Cott EM, Laposata M, Prins MH. Laboratory evaluation of hypercoagulability with venous and arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 126:1281-1295, 2002.
- 183.** <http://missbiyolog.blogspot.com/2007/08/faktor-v-leiden-mutasyonu.html>
- 184.** Castaman G, Faioni EM, Toretto A, Bernardi F. The factor V HR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis. *Haematologica*. 2003 Oct;88(10):1182-9.
- 185.** Baykan M, Çelik Ş, Uçar F ve ark. Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Faktör V Leiden Mutasyonunun Prognoz Üzerine Etkisi *Anadolu Kardiyol Derg Aralık 2001; cilt 1:4; 246*
- 186.** Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M, Witt I. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1995; 345: 526.
- 187.** Silan F, Zafer C Faktör V Leiden Mutasyonu *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 1: 33-36.
- 188.** Başaran N. Faktör V Leiden Mutasyonu *Anadolu Kardiyol Derg Aralık 2001; cilt 1:4; 246*

- 189.** Schütt M, Klüter H, Wiedemann GJ, Richardt G. Coexistence of factor V Leiden and primary antiphospholipid syndrome: a patient with recurrent myocardial infarctions and thrombocytopenia. *Z Kardiol* 2000; 89: 1067-71.
- 190.** Lunghi B, Iacoviello L, Gemmati D, Dilasio MG, Castoldi E, Pinotti M, Castaman G, Redaelli R, Mariani G, Marchetti G, Bernardi F. Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma. *Thromb Haemost.* 1996 Jan;75(1):45-8.
- 191.** Castoldi E, Rosing J, Girelli D, Hoekema L, Lunghi B, Mingozzi F, Ferraresi P, Friso S, Corrocher R, Tans G, Bernardi F. Mutations in the R2 FV gene affect the ratio between the two FV isoforms in plasma. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):362-5.
- 192.** Zaatari GS, Otrrock ZK, Sabbagh AS, Mahfouz RA. Prevalence of factor V R2 (H1299R) polymorphism in the Lebanese population. *Pathology.* 2006 Oct;38(5):442-4.
- 193.** Strey RF, Siegemund A, Siegemund T et al. Influence of factor V HR2 on thrombin generation and clinical manifestation in rare bleeding disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2005;34(6):279-83.
- 194.** Akgül F, Seyfeli E, Yalçın F. Kararsız Angina Pektoriste Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörlerinin Kullanımı *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(15):78-86
- 195.** Pamukçu B, Oflaz H, Nişancı Y. Aterotrombotik hastalıklarda güncel bir sorun - aspirin direnci: Tanımı, oluşum mekanizmaları, laboratuvar yöntemleri ile belirlenmesi ve klinik sonuçları *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 Özel Sayı 2; 20-6
- 196.** Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa P1A2 polymorphism. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1142-7.
- 197.** Samani NJ, Lodwick D. Glycoprotein IIIa polymorphism and risk of myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1997 Mar;33(3):693-7.
- 198.** <http://www.neonatoloji.org/fileadmin/neonatoloji/egitim/bilgi/hemostaz.htm>
- 199.** Mikkola H, Syrjälä, M, Rasi V, Vahtera E, Hämäläinen E, Peltonen L, Palotie A: Deficiency in the A-subunit of coagulation factor XIII: two novel point mutations demonstrate different effects on transcript levels. *Blood* 1994; 84: 517-25.
- 200.** Kohler, HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, Carter A, Mikkola H, Grant PJ: Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1998; 79: 8-13.

- 201.** Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ: Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood* 1999; 93: 906- 8.
- 202.** Catto AJ, Kohler HP, Bannan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ: Factor XIII Val34Leu. A novel association with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 813-16.
- 203.** Franco RF, Pazin-Filho A, Tavella MH, Simões MV, Marin-Neto JA, Zago MA. Factor XIII val34leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica*. 2000 Jan;85(1):67-71.
- 204.** Hancer VS, Diz-Kucukkaya R, Bilge AK, Ozben B, Oncul A, Ergen G, Nalcaci M. The association between factor XIII Val34Leu polymorphism and early myocardial infarction. *Circ J*. 2006 Mar;70(3):239-42.
- 205.** Green F, Humphries S, Control of plasma fibrinogen levels. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 945.
- 206.** M.A. Laffan Fibrinogen polymorphisms and disease *European Heart Journal* (2001) 22, 2224–2226.
- 207.** Behague I, Poirier O, Nicaud V *et al.* Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde*. *Circulation* 1996; 93: 440–9.
- 208.** Doggen CJ, Kunz G, Rosendaal FR *et al.* A mutation in the thrombomodulin gene, 127G to A coding for Ala25Thr, and the risk of myocardial infarction in men. *Thromb Haemost* 1998; 80: 743–8.
- 209.** Wang XL, Wang J, McCredie RM, Wilcken DE. Polymorphisms of factor V, factor VII, and fibrinogen genes. Relevance to severity of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 246–51.
- 210.** Chen XC, Xu MT, Zhou W, Han CL, Chen WQ. A meta-analysis of beta-fibrinogen gene-455G/A polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese cerebral infarction patients. *Biomed Environ Sci*. 2007 Oct;20(5):366-72.
- 211.** Dong QL, Zhang C. Association between the polymorphism of beta-fibrinogen gene -455G/A and ischemic stroke.

- 212.** Cushman M, Cornell A, Folsom AR, Wang L, Tsai MY, Polak J, Tang Z. Associations of the beta-fibrinogen Hae III and factor XIII Val34Leu gene variants with venous thrombosis. *Thromb Res.* 2007;121(3):339-45. Epub 2007 Jun 19.
- 213.** Camilleri RS, Cohen H. No association between pulmonary embolism or deep vein thrombosis and the -455G/A beta-fibrinogen gene polymorphism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005 Apr;16(3):193-8.
- 214.** Costa JSD, Barcellos FC, Sclovitz ML et al. Hypertension prevalence and its associated risk factors in adults: a population-based study in Pelotas. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:59-65.
- 215.** Wang Y, Wang OJ. The Prevalence of Prehypertension and Hypertension Among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines-New Challenges of the Old Problem. *Arch Intern Med.* 2004;164:2126-2134.
- 216.** Grotto I, Grossman E, Huerta M, Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. *Hypertension.* 2006 Aug;48(2):254-9. Epub 2006 Jun 5.
- 217.** Agyemang C, van Valkengoed I, van den Born BJ, Stronks K. Prevalence and determinants of prehypertension among African Surinamese, Hindustani Surinamese, and White Dutch in Amsterdam, the Netherlands: the SUNSET study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Dec;14(6):775-81.
- 218.** Hariharan S, Chen D, Merritt-Charles L et al. Prevalence of prehypertension in adult outpatients in Trinidad. *West Indian med. j.* v.55 n.5 Mona out. 2000.
- 219.** Sun Z, Zheng L, Xu C et al. Prevalence of prehypertension, hypertension and, associated risk factors in Mongolian and Han Chinese populations in Northeast China. *Int J Cardiol.* 2007 Dec 19.
- 220.** Tsai PS, Ke TL, Huang CJ et al. Prevalence and determinants of prehypertension status in the Taiwanese general population. *J Hypertens.* 2005 Jul;23(7):1355-60.
- 221.** Oguz A. 2008 Kardiyometre Araştırması Sonuçları
- 222.** Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet,* 2001;358:1682-1686
- 223.** Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens,* 2004;22:11-19

- 224.** Macedo ME, Lima MJ, Silva AO et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens*. 2005 Sep;23(9):1661-6.
- 225.** Wang ZW, Wu YF, Zhao LC et al. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in middle-aged Chinese population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 May;25(5):407-11.
- 226.** Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens*. 2006 Jan;19(1):53-60.
- 227.** Puras A, Sanchis C, Artigao LM, Divison JA. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a Spanish population. *Eur J Epidemiol*. 1998 Jan;14(1):31-6.
- 228.** Chamontin B, Poggi L, Lang T et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. *Am J Hypertens*. 1998 Jun;11(6 Pt 1):759-62.
- 229.** Erdine S, Aran SN. Current status of hypertension control around the world. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:731-738
- 230.** Onat A , Keleş İ , Sansoy V, Ceyhan K, Uysal Ö, Yetişkinlerimizin 10-yıllık Takibinde Obezite Göstergeleri Artışta: Beden Kitle İndeksi Erkeklerde Koroner Olayların Bağımsız Öngördürücüsü *Cilt/Volume : 29, Sayı/Number : 7 Temmuz / July 2001*
- 231.** Epstein FH et al. Prevalence of chronic disease and distribution of selected physiological variables in a total community, Tecumseh, Michigan. *Amer J Epidem* 81: 307, 1965.
- 232.** Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults The Evidence Report September. 1998. NIH Publication: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute
- 233.** Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH Overweight and Hypertension A Review *Circulation*. 1969;39:403.
- 234.** Robinson SC, Brucer M, Mass J. Hypertension And Obesity. *J Lab Clin Med* 25: 807, 1939.

- 235.** Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989 Oct;3(5):299-308
- 236.** Working Group Report on Management of Patients with Hypertension and High Blood Cholesterol. NIH Pub. No. 90-2361. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1990;30 pages.173.
- 237.** Yekeen LA, Sanusi RA, Ketiku AO. Prevalence Of Obesity And High Level Of Cholesterol In Hypertension. *African Journal of Biomedical Research*, Vol. 6 (2003); 129 – 132
- 238.** Castelli WP, Abbott RD, Mcnamara PM. Summary Estimates Of Cholesterol Used To Predict Coronary Heart Disease. *Circulation* 1983; 67: 730- 734.
- 239.** Onat A. Halkımız için Total Kolesterol Düzeyi Normal Üst Sınırı Neden Mutlaka 180 mg/dl'ye Çekilmeli? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:703-707.
- 240.** PİAR Sigara Alışkanlıkları ve Sigarayla Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması. Ocak 1988
- 241.** Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. ACE Gene Polymorphism in Cardiovascular Disease : Meta-Analyses of Small and Large Studies in Whites. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Feb 2000; 20: 484 - 492.
- 242.** Bautista LE, Vargas CI, Oróstegui M, Gamarra G. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res.* 2008 Mar;31(3):401-8.
- 243.** Sunder-Plassmann G, Kittler H, Eberle C et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Crit Care Med.* 2002 Oct;30(10):2236-41.
- 244.** Wang JG, He X, Wang GL et al. Family-based associations between the angiotensin- converting enzyme insertion/deletion polymorphism and multiple cardiovascular risk factors in Chinese. *J Hypertens.* 2004 Mar;22(3):487-91.
- 245.** State-Specific Trends in Self-Reported Blood Pressure Screening and High Blood Pressure -United States, 1991—1999 CDC. May 31, 2002 / 51(21);456-460
- 246.** Gültekin T, Ankara'da Yaşayan Erişkin Bireylerin Vücut Bileşimi Değerleri, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara, 2004.

- 247.** Başbüyük GÖ, Akın G. Sivas İl Merkezinde Yetişkin Kadın Ve Erkeklerde Obezite Değerleri Turkish Studies International Periodical For the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic Volume 2/4 Fall 2007
- 248.** 2005 WHO Datas- <http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=4745>
- 249.** Newman C, Neden Bu Kadar Şişmanız? *National Geographic* (Türkiye), 82-97, 2004.
- 250.** Tanyeri F, Topbaş M, Dündar C, Dilek M, Peşken Y.Samsun il merkezinde obezite prevalansı ve obezitearterial kan basıncı ilişkisi. Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Dergisi 2000; 17(2): 69-77.
- 251.** MONICA Project populations 2001-Prevalence of overweight and obesity, adults aged 35 to 64, by sex - <http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=4745>
- 252.** WHO-World Health Statistics 2007-<http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=4745>
- 253.** Özdemir L, Koçoğlu G, Sümer H ve ark. Sivas İl Merkezinde Yaşlı Nüfusta Bazı Kronik Hastalıkların Prevalansı ve Risk Faktörleri, C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 27 (3):89-94, 2005.
- 254.** Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basimevi; 2000. 36-42.

EK 1: TARAMA FORMU

VAKA/KONTROL/AİLE |

Adı-Soyadı:	Adresi:
Doğum Tarihi:	
Cinsiyeti:	

Boy:	Kilo:
-------------	--------------

Sigara	İçmiyor	
	İçiyor	
	Bırakmış	

Kullandığı ilaçlar	
---------------------------	--

Total kolesterol	mg/dl.	
-------------------------	---------------	--

Trigliserid	mg/dl.	
--------------------	---------------	--

HDL-kolesterol	mg/dl.	
-----------------------	---------------	--

LDL-kolesterol	mg/dl.	
-----------------------	---------------	--

AKŞ	mg/dl.	
------------	---------------	--

	SKB		DKB
Kan Basıncı	mmHg.		1.ÖLÇÜM
			2.ÖLÇÜM

	SKB	DKB
En Yüksek Kan Basıncı	mmHg.	

Özgeçmiş	
Soygeçmiş	
(Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık hikayesi)	

Ailede hipertansiyon	
-----------------------------	--