



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OKSİTOSİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ İLE HİPERTANSİYON
HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan
Begüm DERMENCİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT

TIBBİ SİSTEM BİYOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE-2019



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OKSİTOSİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ İLE HİPERTANSİYON
HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan
Begüm DERMENCİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT

TIBBİ SİSTEM BİYOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE-2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum Adı : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Tıbbi Sistem Biyolojisi
Programın Seviyesi :Yüksek Lisans (x) Doktora ()
Anabilim Dalı : Tıbbi Sistem Biyolojisi
Tez Sahibi Adı ve Soyadı : Begüm DERMENCİ
Tez Başlığı : Oksitosin Reseptör Gen Polimorfizmi ile Hipertansiyon Hastalığı
Arasındaki İlişkinin Araştırılması
Sınav Yeri : Tıp Fakültesi Konferans Salonu
Sınav Tarihi : 28.08.2019 13:00

Yukarıda tanıtımı yapılan tez, Tez Sınav Jürisi tarafından okunmuş, kapsam ve kalite yönünden başarılı bulunarak Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Sınav Jürisi

Danışman (Unvan ve Adı)	Kurumu	İmza
Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)		
Prof. Dr. Cüneyt AKI	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi	
Doç. Dr. Görkem DÜLGER	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	

Tez sınav jürisi tarafından başarılı olarak kabul edilen Yüksek Lisans/Doktora Tezi Enstitü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

THESIS APPROVAL FORM

Institute Name : Çanakkale Onsekiz Mart University Institute of Health Sciences
Programme Name : Medical System Biology
Programme Level : Master of Science (X) Doctor of Philosophy ()
Department : Medical Biology
Student Name and Surname: Begüm DERMENCİ
Title of the Thesis : Investigating the Relationship Between Oxytocin Receptor Gene Polymorphism and Hypertension
Examination Place : Faculty of Medicine, Conference Hall
Examination Date : 28.08.2019/ 13:00

We have investigated the present thesis in regard to content and quality and have approved as a Master of Science / Doctor of Philosophy Thesis.

Supervisor (Title and Name)	Institution	Signature
Doç.Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT	Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine	
Members of Examination Jury (Titles and Names)		
Prof. Dr. Cüneyt AKI	Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Arts and Science	
Doç. Dr. Görkem DÜLGER	Düzce University, Faculty of Medicine	

The above examination jury decision has been approved by Administrative Board of Health Science Institute, Canakkale Onsekiz Mart University, with decision dated and numbered

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8’de belirtilen ve ayrıntılı olarak tanımlanan etiğe aykırı eylemleri (intihal, sahtecilik, çarpıtma, tekrar yayım, dilimleme, haksız yazarlık ve diğer etik ihlali türleri) yapmadığımı onurumla beyan ederim.

Tarih: 28/08/2019

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Begüm DERMENCİ

İmza:

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, her daim yakınlığını hissettiğim değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Lisans eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübelerini esirgmeden teori ve pratikte her detayıyla benimle paylaşan Doç. Dr. Sinem ILGIN'a

Yüksek lisans tez çalışmam için gerekli hastaların sağlanmasında klinik desteği veren Dr. Altuğ ÇİÇEKLİYURT'a ,

Çalışmalarım boyunca gece gündüz demeden yardımına koşan değerli arkadaşlarım Belma AKPINAR YILMAZ ve Gülsüm AKKUŞ'a, her türlü motivasyon desteği için Sanem Belit SAVRAN'a,

Yüksek lisans sürecinde gerekli tüm kolaylıkları sağlayan Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Başhekimliği'ne ve başta Sorumlu Eczacım Ecz. Ahu Yeşim TEMEL olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Dünyaya gözümü açtığım günden beri eğitimim, kişisel, ahlaki ve mesleki gelişimimi hayatların birinci gayesi edinen; bana sıkıntılarımı unutturan ve her derdimin çaresi, her mutluluğumun ışığı olan; çalışmalarım boyunca maddi ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan annem Hayriye DERMENCİ, babam Hazım DERMENCİ, abim K. Burak DERMENCİ ve eşi Kübra DERMENCİ'ye,

“Teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim”

Begüm DERMENCİ

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	II
THESIS APPROVAL FORM	III
BEYAN FORMU	IV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Hipertansiyonun Etiyolojisi.....	3
2.1.1 Baroreseptör Hassasiyeti	3
2.1.2 Total Periferel Direnç ve Kardiyak Output Artışı.....	3
2.1.3 Renal Sistem ve Sempatik Sinir Sistemi Etkisi	4
2.1.5 Endotel Disfonksiyonu	6
2.2 Hipertansiyon ve Endokrin Sistem İlişkisi.....	7
2.3 Oksitosin-Hipertansiyon İlişkisi.....	10
2.3.1 Oksitosin.....	10
2.3.2 Oksitosinin Fizyolojik Etkileri	11
2.3.3 Oksitosinin Kardiyovasküler Sistem Regülasyonuna Etkisi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırmanın Türü	20
3.5 Malzeme ve Laboratuvar Ekipmanları	21
3.5.1. Cihazlar ve Teknik Malzemeler	21
3.5.2. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler	21
3.5.3 Kullanılan Sarf Malzemeler	22
3.6 Yöntem	22
3.6.1 Kan Örneklerinin Toplanması.....	22
3.6.2 Genomik DNA İzolasyonu	22
3.6.3 DNA Miktarı ve Saflık Hesaplamaları.....	24
3.6.4 Verilerin Değerlendirilmesi.....	32
4. BULGULAR	33
4.1 Demografik Veriler ve DNA Ölçüm Sonuçları.....	33

4.2 DNA Saflık Tayini ve Seyreltme İşlemleri	33
4.3 Gradient PCR ile Optimizasyon Uygulaması.....	43
4.4 Real-Time PCR Tek Nükleotid Polimorfizm Analizi Sonuçları.....	43
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR.....	577
EKLER.....	66



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

KB	:Kan Basıncı
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
TEKHARF	:Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TÜİK	:Türkiye İstatistik Kurumu
SKB	:Sistolik Kan Basıncı
DKB	:Diyastolik Kan Basıncı
RAAS	:Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
ADE	:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AT	:Anjiyotensin
ET	:Endotelin
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
GNB	:Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein
CCK	:Kolesistokinin
PPAR	:Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
IL	:İnterlökin
GH	:Büyüme hormonu
PHPT	:Primer hiperparatiroidizm
NF-KB	:Nükleer Faktör Kappa B
GPCR	:G Protein Kapılı Reseptör
GLUT	:Glukoz Transporter
ACC	:Anterior Cinguate Cortex
MPC	:Medial Prefrontal Cortex
OCD	:Obsesif Kompulsif Bozukluk
OT	:Oksitosin
OXTR	:Oksitosin Reseptör

CRF	:Kortikotropin Saliverici Faktör
ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
ACOG	:American College of Obstetricians and Gynaecologists
CDC	:Centers for Disease Control
SGLT	:Sodyum-Glukoz ko-transporter
cGMP	:Siklik Guanozin Monofosfat
°C	:Celcius
mL	:Mililitre
µL	:Mikrolitre
g	:Gravity force
A	:Absorbans
µg	:Mikrogram
M	:Molarite
mM	:Milimolar
U	:Unit
Pmol	:Pikomol
Ng	:Nanogram
dH ₂ O	:Distile su
rs	:Referans Sekans
ER	:Östrojen Reseptör
PI3	:Fosfatidil İnozitol 3
GLP	:Glukagon-like Peptit
FABP4	:Fatty Acid Binding Protein
ANP	:Atrial Natriüretik Peptit
BNP	:Brain Natriüretik Peptit
CNP	:C-tipi Natriüretik Peptit
NPR	:Natriüretik Peptit Reseptör

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Hipertansiyonun yaygın sekonder etkenleri (Bhagani ve ark., 2018)	2
Tablo 2. ACOG tarafından doğum indüksiyonunda önerilen oksitosin uygulama protokolü	14
Tablo 3. OXTR gen polimorfizm bilgileri.....	25
Tablo 4. Klasik PCR için örnek reaksiyon (50 µl toplam hacim için)	26
Tablo 5. Gradient PCR Koşulları	27
Tablo 6. PCR bileşenleri.....	29
Tablo 7. Real Time PCR koşulları	29
Tablo 8. Yaş değişkeninin gruplara göre dağılımı.....	33
Tablo 9. Hasta grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları	34
Tablo 10. Kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları	38
Tablo 11 Hasta ve kontrol grubuna ait OXTR allel genotip dağılımı ve % oranları	44
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu OXTR genotiplerinin allel frekans dağılımı	45
Tablo 13. Hipertansif bireylerde allel frekans değişimine bağlı OXTR rs2268493 polimorfizmi ile hastalık ilişkisi	45
Tablo 14. Hipertansif bireylerde heterozigotluğa bağlı risk gelişimi	45
Tablo 15. Hipertansif bireylerde homozigotluğun hipertansiyon risk gelişimine etkisi	46
Tablo 16. Hipertansif bireylerde allel pozitifliğinin hipertansiyon risk gelişimine etkisi.....	46
Tablo 17 Hipertansiyon hastaları ve 50 yaş üstü kontrol grubuna ait OXTR allel genotip dağılımı ve % oranları.....	46
Tablo 18. Hipertansiyon hastaları ve 50 yaş üstü kontrol grubunun OXTR genotiplerinin allel frekans dağılımı.....	47
Tablo 19. Hipertansif bireylerin 50 yaş üstü sağlıklı bireylere göre allel frekans değişimi ile hastalık ilişkisi.....	47
Tablo 20. Hipertansif bireylerin 50 yaş üstü sağlıklı bireylere göre heterozigotluğa bağlı risk gelişimi.....	47
Tablo 21. Hipertansif bireylerde homozigotluğun 50 yaş üstü hipertansiyon risk gelişimine etkisi.....	48
Tablo 22. Hipertansif bireylerde allel pozitifliğinin 50 yaş üstü hipertansiyon risk gelişimine etkisi.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sempatik sinir sistemi-renal sistem bağlantısı.....	5
Şekil 2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)	5
Şekil 3. Arter katmanları	7
Şekil 4. Oksitosinin metabolizma üzerine etkileri.	12
Şekil 5. Natriüreziste PPAR stimülasyonu mekanizması	18
Şekil 6. Real time PCR analiz protokol basamakları	28
Şekil 7. OXTR rs2268498 gen bölgesi için homozigot yabancı genotip (TT) tespiti	30
Şekil 8. OXTR rs2268498 gen bölgesi için heterozigot genotip (CT) tespiti.	30
Şekil 9. OXTR rs2268498 gen bölgesi için homozigot mutant genotip (CC) tespiti.....	31
Şekil 10. Negatif kontrol için erime eğrisi grafiği	31
Şekil 11. Homozigot wild, heterozigot ve homozigot mutant genotipler için çoklu erime eğrisi grafikleri.	32
Şekil 12. OXTR rs226498 bölgesi için gradiyent PCR Agaroz Jel Elektroforezi Görüntüsü. ...	43

ÖZET

OKSİTOSİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ İLE HİPERTANSİYON HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Hipertansiyon, kontrol edilemeyen kan basıncı yüksekliğiyle kendini gösteren, tedavi edilmediği takdirde kalp yetmezliği, hemorajik inme, travmatik inme, periferik arter hastalıkları, koroner kalp hastalıkları, aort diseksiyonu, ko-morbid metabolik hastalıklarla beraber metabolik sendrom ve bu gibi ciddi komplikasyon riskini arttıran kesin mekanizması henüz netleştirilememiş ve sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Nedene yönelik sınıflandırma yapıldığında, primer hipertansiyon bazı çevresel etkenlerden (tuz tüketimi, stresli kişilik yapısı, alkol ve sigara, sedanter yaşam tarzı ve obezite, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların fazla kullanımı vb.), RAAS sistemindeki bozulmalardan, düşük doğum ağırlığından ve genetik yatkınlıktan veya bu nedenlerin çeşitli kombinasyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir. Ancak genetik yatkınlığa sebebiyet veren mono veya poligenik faktörler ile ilgili literatürde yeterli çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız komplike bir hastalık etiyojisine sahip olan hipertansiyonun, genetik altyapısını aydınlatmaya yönelik yapılmış olan bir çalışmadır. Çalışmamıza hipertansiyon tanısı konmuş 140 gönüllü ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 140 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışma grubumuzdan alınan 2 ml venöz kandan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş, Real-Time PCR cihazında hibridizasyon metoduyla wild-type (yabanıl), heterozigot ve mutant genotipler belirlenmiştir. Çalışmamızda C alleli mutant allel olarak alınarak sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda rs2268498 TT alleli genotipinde 41 birey, CT genotipinde 64 birey, CC genotipinde de 35 birey mevcuttur. Hasta grubunda ise TT genotipi, 42 birey CT genotipi 63 birey, CC genotipi de 35 birey olarak bulunmuştur. Bunun sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olup populasyon Hardy Weinberg dengesinde değildir ($p < 0.05$). Tez kapsamında yapılan değerlendirmede OXTR rs2268498 gen bölgesi için homozigot, heterozigot modelde ve allel frekansının değişiminde hipertansiyon riski ile ilişkili bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Oksitosin, Polimorfizm, OXTR.

ABSTRACT

INVESTIGATING THE RELATIONSHIP BETWEEN OXYTOCIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AND HYPERTENSION

Hypertension, is chronic disorder that signs as uncontrollable blood pressure and causes an increase in critical complication risk such as heart failure, hemorrhagic stroke, traumatic stroke, peripheral arterial disease, coronary heart disease, aort dissection, metabolic syndrome with other metabolic diseases. Its mechanism has not been clarified and its frequency is gradually increasing. When classifying its causes, some environmental factors (salt consumption, stressful personality, alcohol and tobacco use, sedentary life style and obesity, non-steroidal anti inflammatory drug over use, etc.), disruption in RAAS system, low birth weight, genetical predisposition and combination circumstances has been shown to be related to hypertension. But literature is still insufficient for the effect of poly or monogenic factors to hypertension development.

Our research aims to enlight genetical substructure of etiologically complicated disease hypertension. Our research comprises of 140 hypertensive and 140 healthy volunteers. DNA isolation was conducted with 2 ml venous blood that taken from our all study groups. Genotypes were determined as wild-type, heterozygote and mutant with Real- Time PCR device using hybridization method. “C allele” is accepted as “mutant allele” and data processing was performed. In our control group, there were 41 TT genotype, 64 CT genotype 35 CC genotype. In our hypertension group, there were 42 TT genotype, 63 CT genotype , 35 CC genotype volunteers. As a result, no statistically significant difference was observed as the population was not in Hardy Weinberg equilibrium ($p < 5$). In sum, OXTR rs2268498 polymorphism is not associated with hypertension risk in homozygot, heterozygot and allelic differences model.

Keywords: Hypertension, Oxytocin, Polymorphism, OXTR.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara sebep olabilen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan bir kronik hastalıktır. Belirli sıklıklarla ölçülen arteriyel kan basıncı (KB) değerlerinin 140/90 mm Hg üzerinde olmasıyla karakterize olan, aynı zamanda ko-morbid kardiyovasküler hastalıkları da (kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, inme, aort diseksiyonu vs.) beraberinde getirdiği bilinen bir sendromdur (Aydın ve Öztürk, 2014; Öksüz, 2004). Toplumumuzda epidemiyolojisi coğrafya ve ırka göre değişmekle beraber Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin hazırladığı hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzuna göre ABD ve Avrupa ülkelerinde erişkin nüfusun %25-30'unda görülmekle beraber, Türkiye'de hipertansiyon prevalansının araştırıldığı en geniş kapsamlı araştırma olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre, bu sendromun Türkiye prevalansı %33.7'dir ve yaş ilerledikçe prevalans artış göstermektedir (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, HT Tanı ve Tedavi Kılavuzu). Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılındaki verilerine göre tüm ölümlerin %25'i hipertansiyon olmakla beraber ülkemizde kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan ölümlerinde tüm ölümlere oranının %48 olduğu söylenmektedir (Kabakçı, 2013). 2013 yılı TÜİK verilerine göre kardiyovasküler hastalıklardan ölümler tüm ölümlerin %39.8'idir. Hipertansiyon kaynaklı ölümler ise %12.8'lik bir oranı oluşturmaktadır (Kılıç ve Uzunçakmak, 2016).

Bazı tanı rehberlerine göre normal tansiyon ortalama sistolik kan basıncı (SKB)'nin 120 mm Hg'dan küçük, ortalama diyastolik kan basıncı (DKB)'nin 80 mm Hg'dan küçük olması şeklinde tanımlanır. 2017 tanı rehberlerine göre ortalama SKB'nin 120 ila 129 mm Hg arası ve ortalama DKB'nin 80 mm Hg'dan küçük olması durumuna "prehipertansiyon" tanımlaması yapılmıştır. SKB'nin 130- 139 mm Hg ve DKB' nin 80-89 mm Hg arası olması "stage I hipertansiyon" ve SKB 140 mm Hg üzeri DKB 90 mm Hg üzeri olması durumu "stage II hipertansiyon" olarak tanımlanmıştır (Rosas-Peralta ve Jimenez-Genchib, 2018).

Kan basıncı çok sayıda mekanizmanın katkıda bulunması ile düzenlenen bir sistemdir. Renal sistem, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemin etiolojide rol oynadığı bilinmekle birlikte esansiyel (primer) hipertansiyonda temel mekanizma tam olarak bilinemez (Aydın ve Öztürk, 2014). Genellikle yaşamın 50-60 yaş aralığında ortaya çıkar ve artmış tuz tüketimi, obezite, ve genetik predispozisyon ile ilişkilendirilir (Delacroix ve ark., 2014). Hipertansiyon vakalarının %90'ını esansiyel hipertansiyon oluşturmaktadır. Bazı patolojik durumlar (Cushing sendromu, renal arter stenozu, parankimal böbrek hastalığı) sonucu gelişen hipertansiyon sekonder hipertansiyondur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018). Kanın her dokuya perfüzyonu o dokunun metabolik ihtiyacı doğrultusunda gerçekleştirileceğinden kanın damar içeriğindeki dinamiği birden fazla sistem tarafından yönetilir. Her iki çeşit hipertansiyon için de genel fenomen başta sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), endotel disfonksiyonu ile beraber su ve sodyum retansiyonu olmakla birlikte bazı fizyolojik değişimlerin hastalığa katkısının geniş çapta etkisini içermektedir (Delacroix ve ark., 2014).

Tablo 1. Hipertansiyonun yaygın sekonder etkenleri (Bhagani ve ark., 2018).

Renal Etkenler	Kronik böbrek hastalığı Polikistik böbrek hastalığı Reninoma Monogenik tübüler sendrom
Endokrin Etkenler	Hiperaldosteronizm Hiperkortizolemi Feokromasitoma Akromegali Hipertiroidizm/Hipotiroidizm Kortikosteroid sentez bozuklukları
Nöral Etkenler	Obstrüktif uyku apnesi Otonomik bozukluklar

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hipertansiyonun Etiyolojisi

2.1.1 Baroreseptör Hassasiyeti

Kan basıncı, feedback yoluyla fizyolojik olarak kontrol altına alınabilen bir mekanizmadır. Normal fizyolojik bir çerçevede hafif bir kan basıncı değişimi komplementer bir aksiyon veya bir diğer kontrol mekanizmalarının devreye girmesiyle normal seviyeye döndürülür. Ancak kompensatuar sistemlerin yetersiz kalması durumunda hastalık durumu gelişir (Bolívar, 2013). Kan basıncı regülasyonunda santral sinir sisteminin içinde bulunduğu ilk basamak kan basıncı algılanmasıdır. Baroreseptörler, arteriyel elastik tabakaya yerleşmiş afferent sinir sonlanmalarıdır. Santral sinir sistemine kardiyovasküler statüs hakkında sinyaller iletir. İki ana bölgede kümelenmişlerdir. Bunlardan birincisi karotid sinüste yer alan internal karotid arter, diğeri ise aortik ark baroreseptörleridir. Bu bölgeler, beyne gerçekleşen kan akımını ve kalpten çıkan kanın basıncını algılamak üzere stratejik bölgelerdir (Wehrwein ve Joyner, 2013). Baroreseptör duyarlılığındaki bozuklukların bazı hastalarda kalp hızı değişkenliğine neden olarak hipertansiyonu tetiklediği görülmüştür (Babalık, 2005). Bazı hipertansif bireylerde baroreseptör ayar noktası (set point'in) yüksek seviyeye kaymış olduğu, baroreseptör hassasiyetinin azaldığı görülmektedir. Bu kişilerde fenilefrin infüzyonu ile kan basıncı hipertansif düzeye getirildiğinde dahi set point normal aralığında kalmaktadır (Takahashi ve ark., 2011).

2.1.2 Total Periferal Direnç ve Kardiyak Output Artışı

Ohm sıvı dinamikleri için hesapladığı kural dâhilinde kan basıncını etkileyen nedenleri tespit edebilmek mümkün olabilmektedir. $\text{Basınc} = \text{akım hızı} \times \text{direnç}$ formülüne göre tansiyon kanın periferde akım hızı ve damar rezistansının ortak etkisi sonucu regüle olan bir sistemdir. Akım hızı kardiyak output ve sıvı hacmine bağlı olmakla beraber direnç (total periferal direnç), arter ve arteriollerin kontraktıl durumuna bağlı olarak değişmektedir (Bolívar, 2013). Çoğu hipertansiyon hastası normal bir kardiyak outputa sahiptir ancak periferal direnç kan basıncı yüksekliğindeki anahtar sebeptir. Periferal direnç hücre içi kalsiyum

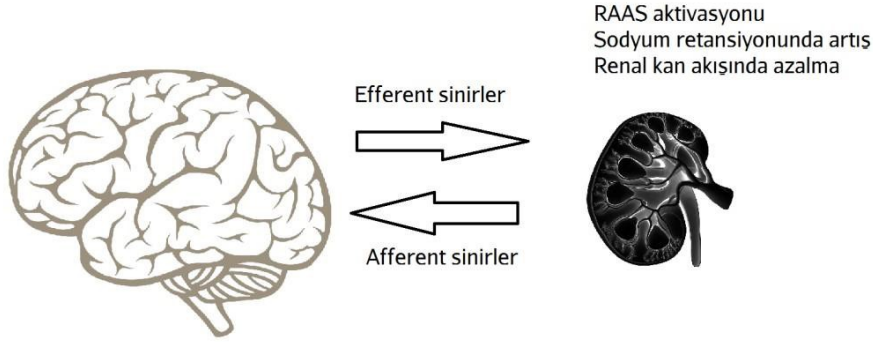
iyonunun artması ile ilişkilidir (Beevers ve ark., 2011). Kalbin nöral uyarımının artışı (sempatik sistem aşırı aktivasyonu) ve kalpteki önyükün (damar içi hacim) artışı, artmış kontraktiliteye ve artmış kalp debisine sebep olarak hipertansiyona ortam hazırlamaktadır. Bu mekanizmalara yeni tanı almış genç hipertansiyon hastalarında sıklıkla karşılaşıldığı görülmektedir (Babalık, 2005). Damar içi sıvı hacminin düzenlenmesi ise yüksek oranda ekstraselüler sıvı hacmine bağlıdır. Bu hacim vücut kompozisyonundaki sodyum miktarı ile değişiklik gösterir. Sodyum miktarı artışı ve natriürez (üriner sodyum ekskresyonu) dengesi sıvı hacmini belirler (Bolívar, 2013).

2.1.3 Renal Sistem ve Sempatik Sinir Sistemi Etkisi

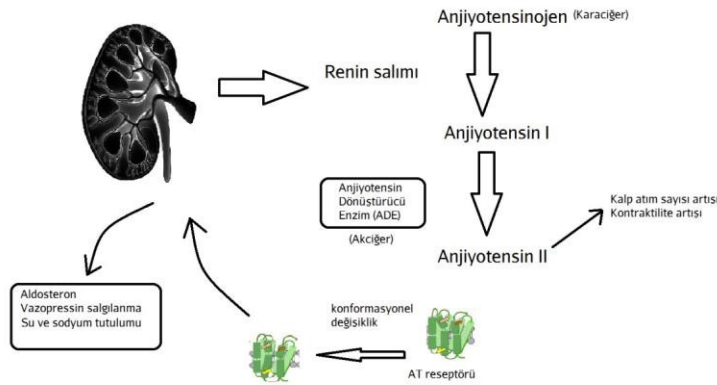
Sinir sistemi ve renal sistem birbiriyle kompleks bir etkileşim içerisinde regülasyonu gerçekleştirir. Sempatik sinir sisteminin esansiyel hipertansiyon patofizyolojisi üzerindeki major etkisi uzun zaman önce keşfedilmiştir. Nörojenik mekanizmaların esansiyel hipertansiyon vakalarının %50 kadarlık bir kısmını oluşturduğu belirlenmiştir (Covic ve Segall, 2015). Padmonabhan ve ark tarafından yapılan bir çalışmada yeni tanı almış hipertansiyon hastalarında sempatik aşırı aktivasyon prevalansı %62.42 olarak görülmüştür (Padmanabhan ve ark., 2014). Sempatik aşırı aktivitenin hipertansiyon tarafından indüklenen organ hasarı (kardiyak hipertrofi, vasküler remodeling, renal disfonksiyon) üzerinde direkt etkisi bulunmaktadır. Sempatik sinir sistemi aşırı aktivasyonuna sebep olan durumların genetik faktörler, fazla tuz tüketimi, baroreseptör ve kemoreseptör disfonksiyonu, obezite ve metabolik sendrom olduğu bilinmektedir (Covic ve Segall, 2015).

Nöral sistem ve renal sistem arasında iletişim renal sempatik sinir sistemi vasıtasıyla sağlanır. Efferent yolak sempatik sinir sisteminden böbreğe sinyal taşır. RAAS sistemini aktive ederek renin salgılatır. (Delacroix ve ark., 2014). Renin, anjiyotensinojenden anjiyotensin I dönüştürülmesinde rol oynar. Anjiyotensin I, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) tarafından Anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin, etkisini 4 tip reseptörü üzerinden gösterilir. AT1 ve AT2 aktiviteleri daha iyi bilinen ve daha yüksek afiniteli reseptörler olarak bilinir. Anjiyotensin II, reseptöre bağlanma durumunda aldosteron ve vazopressin

salıverici etkiye sahiptir ki bu enzimler vazokonstriksiyon ve sıvı retansiyonu ile hipertansif etkisi ön plana çıkan enzimlerdir (Oğuz, 2009). Aynı zamanda Anjiyotensin II sempatik sinir sistemini uyararak kalbin atım sayısını ve kontraktilitesini artırır. Sıvı retansiyonu üzerindeki etkisi ise proksimal tübülüslerdeki sodyum-hidrojen antiportunu uyararak ve distal tübülüsden aldosteron aracılı sodyum geri emilimini artırıcı aktivitesi ile ilişkilidir (Ecder, 2009). Bazı tedaviye dirençli hipertansiyon hastalarında invazif renal denervasyon yolu ile böbrekteki jukstaglomeruler aparatın renin salgılanması azaltılarak kan basıncının azaltılması amaçlanmıştır (Smith ve ark., 2016). Efferent yolak böbreğe kan akışını azaltıcı etkiye sahiptir. Bu durum böbrek perfüzyonunu arttırmak amacıyla afferent yolağı tetikleyici ve sempatik aşırı aktivasyon ile birlikte kan basıncının yüksek kalmasını destekleyici niteliktedir (Delacroix ve ark., 2014).



Şekil 1. Sempatik sinir sistemi-renal sistem bağlantısı



Şekil 2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

2.1.4 Genetik Yatkınlık

Epidemiyolojik açıdan toplumun yüksek çoğunluğunun primer veya sekonder hipertansiyona sahip olmasının genetik predispozisyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Padmanabhan ve ark., 2015). Tek tek genler ve genetik faktörlerin esansiyel hipertansiyon ile ilişkisinin bilinmesine rağmen, multiple genler bireyde hipertansiyon gelişimine daha fazla katkıda bulunmaktadır. Bu durum her bir genin ayrı ayrı hastalık gelişimine katkısının belirlenmesini daha da zorlaştırmaktadır (Beevers ve ark., 2011). Monogenik faktörlerin, daha çok kan basıncı düzenlenmesinde rol oynayan böbrek ve adrenal bezlerde meydana geldiği görülmektedir. Steroide duyarlı aldosteronizm, mineralokortikoid yüksekliği, tip 2 psödohiperaldosteronizm ve Liddle Sendromu monogenik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Buna karşın, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sodyum kanalları, Endotelin-1 (ET-1), Nitrik oksit sentaz (NOS3, NOS2A), guanin nükleotid bağlayıcı protein β 3 subüniti (GNB3) genlerinin poligenik olarak hastalık patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (Çiçek ve Uğur, 2018).

2.1.5 Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu terimi Nitrik Oksit (NO) ve diğer bazı endotel kaynaklı relaksör veya konstriktör faktörlerdeki dengesizliği veya değişmiş mekanizması olarak tanımlanabilmektedir (Konukoğlu ve Uzun, 2016). NO, L-arjinin'den endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi ile endotelde üretilip salınan en karakterize gazdır. Kardiyovasküler protektif rolünü medial düz kas hücrelerini dilate ederek gösterir. Endotel disfonksiyonu eNOS tarafından NO üretiminin azalması veya reaktif oksijen radikalleri tarafından artmış yıkımı sonucu ortaya çıkabilir. Son yapılan çalışmalar hipertansiyon ile ilişkili endotel disfonksiyonun azalmış NO yapımı veya enzim/substrat eksikliğinden ziyade, artmış oksidatif stresin sebep olduğu NO yıkımının artışı sonucu meydana gelebileceğini işaret etmektedir (Versari ve ark., 2009).



Şekil 3. Arter katmanları

2.2 Hipertansiyon ve Endokrin Sistem İlişkisi

Multiple endokrin sistemin primer ve sekonder hipertansiyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Hipertansiyon ile doğrudan ilişkisi açıklanabilmiş bazı endokrin sistem bozuklukları şunlardır:

Aşırı mineralokortikoid salımı: Mineralokortikoidler adrenal korteks tarafından üretilen, vücutta su ve tuz dengesini ve homeostazı sağlayan steroid hormonlardır. Renal sodyum, klor ve su reabsorbsiyonunu indüklerler (Padmanabhan ve ark., 2015). Birincil mineralokortikoid hormonun aldosteron (%90) olduğu bilinmesine rağmen bazı cinsiyet hormonları ve glukokortikoid hormonlar da mineralokortikoid etki gösterebilirler (Pappachan ve Buch, 2016).

Feokromasitoma ve paragangliomalar: Nadir görülen nöroendokrin tümörlerdir. Hipertansiyon vakalarının %0.2-0.6'sından sorumludur (Pappachan ve Buch, 2016). Genellikle katekolaminlerin aşırı salımı ile karakterizedir (epinefrin, norepinefrin, dopamin). Katekolaminler, çok sayıda kardiyovasküler ve metabolik etkilere sahiptir. Kalp atım hızı artışı, kontraktilite artışı, kardiyak iletim hızının artışı, yoğun vazokonstriksiyon ve taşikardiye sebep olarak hipertansif etkiye sahiptir. Feokromasitomalı hastalarda hipertansiyon görülme oranı 51-90% 'dır (Gunawardane ve Grossman, 2016).

Aşırı glukokortikoid salımı (Cushing Sendromu): Hipertansiyon ile ilişkisi tam olarak ortaya konamamakla beraber prostasiklin, nitrik oksit ve endotelin gibi vazodilatör ve vazokonstriktör medyatörlerin dengesinde bozulmalardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (Pappachan ve Buch, 2016). Aynı zamanda Cushing Sendromlu hastalarda tüm pro-inflamatuar sitokin konsantrasyonlarında artış görülmüş olmakla beraber Tümör Nekroz Faktör (TNF- α) ve Interlökin-6 (IL6) konsantrasyonlarındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Babinska ve ark., 2018). TNF- α aktivitesi farede etanercept (TNF- α inhibitörü) ile baskılandığında hipertansiyon gelişiminin azaldığı gözlenmiştir. Aynı zamanda hipertansif hastalarda pro-inflamatuar sitokinlerin normotansif hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu sitokinlerin hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır (Agita ve Thaha, 2017).

Akromegali: Benign pituiter adenom kaynaklı büyüme hormonu (GH) aşırı salımına bağlı olarak gelişen somatik aşırı büyüme, prematüre mortalite ve fiziksel şekil bozuklukları ile karakterizedir. Bu sendroma sahip bireyler içerisinde yaklaşık %40 vakanın hipertansif olduğu görülmüştür. Hipertansiyon en önemli akromegali komplikasyonudur (Pappachan ve Buch 2016, O'Shea ve ark., 2016).

Tiroid hastalıkları: Hipertiroidizm'de artmış kardiyak output ve kalp atım hızı, azalmış sistemik vasküler direnç sebebiyle hastaların yaklaşık üçte biri sistolik hipertansiyona sahiptir. Hipotiroidizm hastaları ise bozulmuş endotel disfonksiyonu, artmış sistemik vasküler direnç, ekstraselüler hacim artışı sebebiyle diyastolik hipertansiyona daha yatkındırlar (Yang ve ark., 2017).

Primer hiperparatiroidizm: Plazma iyonize kalsiyum iyonu artışına bağlı olarak arteriyel direnç artışı ile ilişkilendirilmiştir. PHPT hastalarının %47'sinde kontrol grubuna göre 24 saat ortalama kan basıncı değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Pappachan ve Buch, 2016).

Gonadotropik hormonlar: 60 yaş altı erkeklerde aynı yaşa sahip kadınlara göre ortalama sistolik kan basıncı 6-7 mm Hg ve diastolik kan basıncı 3-5 mm Hg daha yüksektir. 60 yaş sonrası ise kadınlardaki prevalansı artarak erkekteki

prevalansa yaklaşmakta veya bu prevalanstan daha yüksek olmaktadır (Dubey ve ark., 2002). Veriler postmenapozal kadınların yaklaşık %50'lik bir kısmının orta veya şiddetli hipertansiyona sahip olduğu ve antihipertansif tedavi aldığını göstermektedir. Post-menapoz dönemine karakterize kadın gonadal hormon eksiklikleri post-menapozal hipertansiyon için major bir risk oluşturmaktadır (Modena, 2014). Aynı zamanda östrojen seviyesinin pik yaptığı luteal fazda, foliküler faza göre kan basıncının daha düşük olması da bu durumu daha net bir şekilde açıklamaktadır. Estradiol ER-aracılı ve ER'den bağımsız olmak üzere vazodilatasyona sebep olmakta, serum ve anjiyotensin II tarafından stimule edilen endotelin-1 inhibisyonu yapmakta, bazal sempatik tonusu azaltmakta sempatik barorefleks kazanımını güçlendirmekte, RAAS sistemini inhibe etmektedir. Bu durum östrojenin kan basıncını düşürücü etkisini açıklamaktadır (Dubey ve ark., 2002; Modena, 2014). Östrojen eksikliği, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) sentezinin ve aktivitesinin ve Anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT1) upregülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Östrojen ile birlikte artış gösteren Anjiyotensin II'nin, renin sekresyonunu azaltarak RAAS supresyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (Harvey ve ark., 2005). 17- β estradiol'un rat aortasında endotele bağlı veya endotelden bağımsız relaksasyona sebep olduğu gözlenmiştir. İzole edilen aortada Nitrik Oksit (NO) bu relaksasyona sebep olurken küçük serebral arterlerde relaksasyonun NO ve siklooksijenaz (COX) ile indüklendiği gözlenmiştir. Overektomi yapılan ratlarda östrojen deprivasyonu sonrası NOS aktivitesi düşmüş ve NO metabolitlerinin ekspresyonu azalmıştır. Son çalışmalar endotelyal NOS'un östrojen aracılı aktivasyonunun ER (östrojen reseptör) ile regülatör alt birim olan PI3-kinaz'ın direk etkileşimi sonucu PI3-kinaz/ Akt yolağının aktive olması ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Tostes ve ark., 2003). Doğal progesteronun hayvan ve insan çalışmalarında kan basıncı üzerinde nötr veya düşürücü etkisinin olduğu gösterilmiştir. Endotele bağlı vasküler gevşeme ile vazodilatasyon etkisine rağmen östrojenin vasküler tonus üzerindeki faydalı etkilerini antagonize ettiği de görülmüştür (Dubey ve ark., 2002). Androjen reseptörleri, vasküler hücrelerde eksprese edildiğinden dolayı vasküler tonusu modüle etmede fonksiyonel role sahiptir. Aynı zamanda testosteron, norepinefrin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın etkisini arttırması sebebiyle prohipertansif etkiye sahiptir. Aynı zamanda potent bir vazokonstriktör medyatör olan nöropeptid Y'nin salımını arttırır (Dubey ve ark., 2002).

Androjen disregulasyonundaki moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar sitokin ve immun faktörlerin üretiminde rol oynayan NF-kB'nin aşırı aktivasyonuna bağlı inflamasyon ile adipogenesis yoluyla olabileceğini göstermekte, hipoandrojenizmin hipertansiyon prevalans artışında major bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Moretti ve ark., 2017).

2.3 Oksitosin-Hipertansiyon İlişkisi

2.3.1 Oksitosin

Oksitosin, hipotalamusta özellikle paraventriküler ve supraoptik nükleusta sentezlenen bir nöropeptittir (De Cagna ve ark., 2019). 1835'de İtalyan bilim adamı Nicholas Ferraye tarafından keşfedilmiştir. Moleküler formülü $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ 'dir. Vazopressine olan benzerliğiyle bilinir (Kabilan, 2014). 1 ve 6. Sistein residüleri arasında disülfid köprüsüyle karakterizedir. Bu durum peptite siklik heksapeptit halka yapısı ve yüksek derecede fleksibl C-terminal alfa amide 3 rezidülü bir kuyruk kazandırır. 3. Pozisyonda izolösin ve 8. Pozisyonda lösin bulunur (Ding ve ark., 2018). Posterior hipofizden sistemik dolaşıma salınır ve hormon gibi görev yaparak vücutta fizyolojik etkiler gösterir. Genellikle gebelik ve laktasyon gibi etkileriyle bilinse de; anne-bebek bağı, sosyal davranışlar zihin okuma, empati kurma gibi santral etkileri de bulunmaktadır (De Cagna ve ark., 2019). Bu santral etkileri, serebrospinal sıvıya diffüze olması ve burada bir nörotransmitter ve nöromodülatör olarak davranması vasıtasıyla gerçekleştirir (Keech ve ark., 2018). Oksitosin reseptörlerinin farklı beyin bölgelerinde dağılmış halde bulunması da oksitosinin santral etkilerini göstermesi için başka bir faktördür (Domes ve ark., 2007).

2.3.1.1 Oksitosin Reseptörü

Oksitosin, beynin çeşitli bölgelerinde (hipotalamus, amygdala, anterior singulat korteks, olfaktor nükleus ve limbik sistem) eksprese edilen G protein kenetli reseptörlere (GPCR) bağlanır (Giel ve ark., 2018). cDNA kodlayan insan oksitosin reseptörü ilk olarak ekspresyon klonlama stratejisiyle izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Kodlanan bu reseptör 389 aminoasitlik 7 transmembranal domaine sahip rodopsin sınıf I G proteinine bağlı (GPCR) polipeptittir (Gimple ve Fahrenholz, 2001). Ekstraselüler N-terminal domaini ve sitoplazmik C-terminal

domaini bulunmaktadır (Ding ve ark., 2018). Oksitosin reseptör mRNA'sının meme dokusunda 3.6 kb, ovaryum, endometrium ve miyometrium dokularında 4.4 kb boyutlarında olmak üzere iki çeşidinin olduğu bilinmektedir. Oksitosin reseptör geni insan genomunun tek kopyasında ve 3p25-3p26.2 gen lokuslarında bulunur. Gen 17 kb span yapar ve 3 intron, 4 ekson içerir (Gimple ve Fahrenholz, 2001).

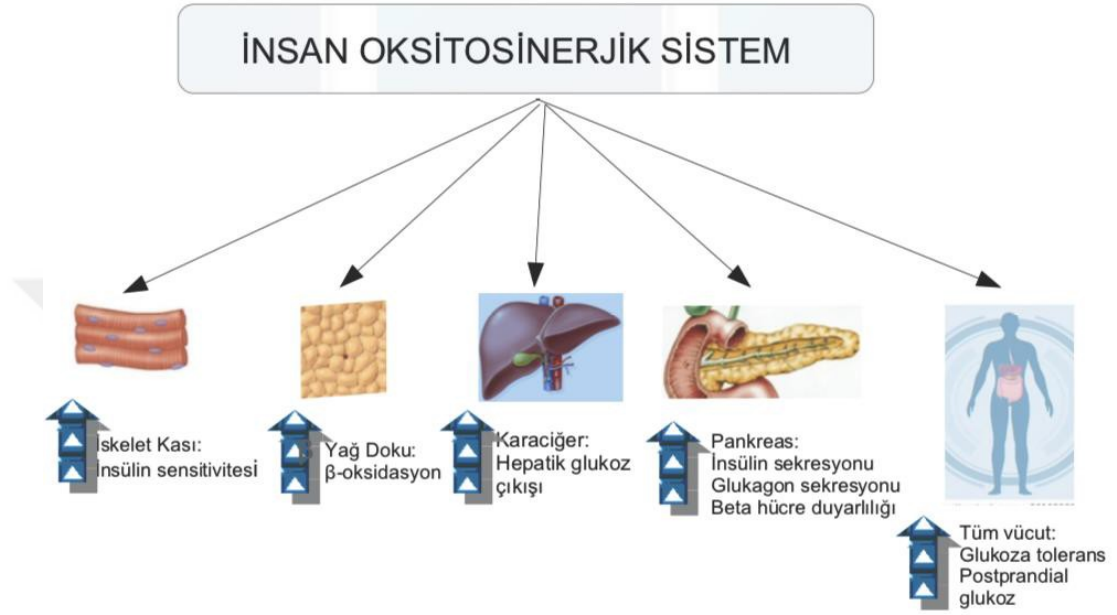
2.3.2 Oksitosinin Fizyolojik Etkileri

Siklik bir nanopeptit olan oksitosinin hedef bölgeleri hipotalamus, amigdala, hipokampus, beyin sapı, kalp, uterus, spinalkord'un parasempatik sinir dallanmasını içeren otonomik sinir sistemini regule eden bölgesini içerir (Rodrigues ve ark., 2009). İlk olarak süt ejekülasyonunda görev yaptığı bulunmuştur. Bugün, oksitosinin nöroendokrin reflekslerden üremeyi kolaylaştırıcı kompleks sosyal davranışlara kadar çok geniş ranjda etkisinin olduğunu bilinmektedir (Gimple ve Fahrenholz, 2001).

2.3.2.1 Yeme Davranışı ve Metabolizma Üzerine Etkileri

Paraventriküler nükleustaki oksitosin nöronlarının yaklaşık %40'ı hipofiz ve beyin sapını da içinde bulunduran santral sinir sistemi yapılarına uzanır. Yaklaşık %10 kadarı ise major rolü yeme fonksiyonu üzerine olan 3 beyin sapı bölgesine bağlıdır. Bunlar nucleus tractus solitarius, area postrema ve vagus sinirinin dorsal motor nükleusu'dur (Giel ve ark, 2018). Oksitosin bugünde dek anoreksiyojenik etkisi ile gündeme gelmiştir. Gıda alımında azalma ve beraberinde kilo kaybının yanısıra oksitosin uygulamasını takiben oral glukoz tolerans testinde, insülin sensitivitesinde iyileşmeler görülebilmektedir (Balazova ve ark., 2016). Preklinik çalışmalar oksitosinin lipoliz ve yağ oksidasyonunu hızlandığını göstermiştir. Şiddetli gıda kısıtlaması ve aşırı düşük kiloya sahip olma ile karakterize bir hastalık olan anorexia nevroza hastalarında serebrospinal sıvıdaki ve periferal dolaşımdaki oksitosin oranı kontrol grubuna göre oldukça düşük bulunmuştur. Obez bireylerde ise periferal düzeylerde belirgin artışlar saptanmıştır. Bununla birlikte diğer iştah hormonlarının (anoreksiyojenik hormonlar leptin, kolesistokinin (CCK) ve glukagon-likepeptit 1) (GLP-1), peptit YY) seviyelerini etkileyerek indirekt olarak iştahı da etkilediği görülmüştür

(Lawson, 2017). Ayrıca oksitosin uygulanan ratlarda adipogenesis markerları ölçülmüş, Adipocyte Fatty Acid Binding Protein (FABP4), Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (PPAR γ), Insulin Sensitive Glucose Transporter 4 (GLUT 4) ve leptin miktarlarında anlamlı artışlar görülmüştür (Szyberg ve ark., 2013).



Şekil 4. Oksitosinin metabolizma üzerine etkileri (Ding ve ark. 2018).

2.3.2.2 Sosyal Davranışlar Üzerine Etkisi

Oksitosin, santral sinir sistemine geçebilen bir peptittir. Paraventriküler çekirdeklerden amygdala, hipokampus ve nucleus accumbens'e kadar uzanan nöronlardan salınır ve davranışsal/psikolojik etkiler meydana getirir. Oksitosinin, duygu durum bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, agresyon, intihar eğilimi ve borderline kişilik bozukluğu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Say ve Müjdeci, 2016).

Amygdala; oksitosin araştırmalarının odak noktasıdır. Çünkü bu bölgede sosyal ilişkiler ve korkuya yanıt olarak bir hiperaktivite görülmektedir. Oksitosin, amygdala'nın bağlı olduğu korku ile ilişkili olan diğer beyin bölgelerinde (anterior cingulate cortex (ACC) ve medial prefrontal cortex (MPC)) yer alan nöronları inhibe eder (Jones ve ark., 2017). Bir yaklaşıma göre oksitosin, sosyal yaklaşım davranışını sosyal durumlarda korku ve anksiyeteyi azaltarak daha da

kolaylaştırmaktadır. Başka bir hipoteze göre oksitosin duygusal deneyimleri ve dikkat gösterme prosesini modüle ederek kişinin daha olumlu bir imajda kendini görmesi ve sosyal ilişki kurması açısından faydalıdır (Fang ve ark., 2017).

Sosyal anksiyete bozukluğu, sosyal etkileşimlere karşı bir korku duygusu ve sosyal etkileşimden kaçınma ile karakterize, oksitosin ile multiple düzeyde ilişkili bir hastalıktır. OXTR hipometilasyonu ve artmış OXTR ekspresyonunun sonucunda sosyal anksiyete bozukluklu bireylerde oksitosin seviyelerinin patolojik olarak düştüğü yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Benzer şekilde obsesif kompulsif bozukluk (OCD) hastalarının dahil edildiği bir çalışmada yine OXTR metilasyon düzeyleri ve OCD semptomlarının şiddeti, depresif bozukluk ve postpartum depresyon gibi bozukluklarla pozitif korele bulunmuştur (Kraaijevanger ve ark., 2019). Oksitosinin stres azaltıcı etkisinin mekanizması ise hipotalamo-hipofizer adrenal aks ile ilişkisiyle açıklanmıştır. Hipotalamo-hipofizer adrenal aks'tan salgılanan kortikotropin salıverici faktörün (CRF) ön hipofiz hormonu olan adrenokortikotropin (ACTH) salgılattığı bilinmektedir. Bunun sonucunda da adrenal korteks'ten stres hormonu kortizol salıverilir. Oksitosin, hipotalamo-hipofizer adrenal aksı inhibe ederek kortizol salıverilmesini inhibe eder ve stresi ortadan kaldırır (Moberg ve Prime, 2013). İnsanda artmış oksitosin seviyeleri güvenilir olma ve karşılıklı güven duygusu ile ilişkili bulunmuştur. Deneysel koşullarda güvenilir kişilerde oksitosin seviyeleri anlamlı olarak fazla olmakla birlikte bu durum güven girişimine yanıt olarak oksitosin seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Yüz tanımda önemli rol oynayan fusiform gyrus isimli beyin bölgesinin oksitosin uygulamasıyla aktivasyonu, fusiform gyrus bölgesinin aynı zamanda yüz ifadelerinin değerlendirilmesinde rol oynayan amygdala ve superior temporal sulcus ile bağlantılı olarak çalışıyor olması da güven duygusunun tetiklenmesinde bir mekanizma olarak görülmektedir (Campell, 2010). Oksitosinin rodentlerde maternal agresyonu tetiklediği, oksitosinle birlikte artan agresyon duygusunun yavruyu dışarıdan gelen zararlı etkilere karşı koruma içgüdüsünün kaynağı olduğu düşünülmektedir (Berends ve ark., 2019).

2.3.2.3 Süt Verme ve Doğum Üzerine Etkisi

Hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinden üretilen oksitosin, uterusu oksitosin reseptörlerine bağlanarak sıklığı ve şiddeti artan uterus kasılmalarını meydana getirerek doğum indüksiyonunda rol alır. Gebelikte progesteron hormonunun etkisiyle oluşumu inhibe olan oksitosin reseptörlerinin sayısı, doğumun ilk evresinde yeterli sayıya ulaşabilir. Doğumun ilk evresine kadar eksojen uygulanan/endojen üretilen oksitosin, reseptörlerin yeterli sayıda olmaması sebebiyle etki etmez (Özcan ve Tokat, 2015). Uterin sensitivite denilen bu durum, oksitosin reseptör mRNA up-regulasyonu ve miyometrial oksitosin reseptör dansitesindeki güçlü bir artışla meydana gelebilir. Doğum sırasında oksitosin reseptör gen ekspresyonunun insan koryodesidual dokusunda yaklaşık 5 kat artmış olduğu bulunmuştur (Institute of Obstetricians and Gynaecologists, 2016). Miyometriumun oksitosine yanıtı birkaç parametre ile ilişkilidir. Bunlar; serviksin konumu, uterin sensitivite, oksitosinin klirens oranı, gebelik süresi vb. dir (Benk, 2006). ACOG (American Collage of Obstetricians and Gynecologists) tarafından doğum indüksiyonunda kabul görmüş oksitosin uygulama protokolü Tablo 2’de gösterilmiştir (Demirci ve ark., 2005). Vajinal doğumla dünyaya gelen bebeklerde sezaryanla dünyaya gelen bebeklere kıyasla umbilical arterial kandaki oksitosin seviyesi daha fazladır (Moberg ve Prime, 2013).

Tablo 2. ACOG tarafından doğum indüksiyonunda önerilen oksitosin uygulama protokolü

Tedavi	Başlangıç dozu mÜ/dk	Kabul gören artış miktarı (mÜ/dk)	Doz artış aralıkları (dk)
Düşük doz	0.5-1	1	30-40
	1-2	2	15
Yüksek doz	~6	~6	15
	6	6*,3,1	20-40

*:Bu miktar hiperstimülasyon varlığında 3mü/dk’ya azaltılır ve hiperstimülasyon tekrarlırsa 1mü/dk azaltılır.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin istatistiklerine göre doğumu takiben kadınların %81.1'i anne sütü ile bebeğini besliyor olmasına rağmen, bu oran 3 aylık süt vermede %44.4'e, 6 aylık süt vermede %22.3'e düşmektedir. Bunun sebebi süt üretimini etkileyen çeşitli çevresel ve fizyolojik faktörlerin varlığıdır (Erickson ve Emets, 2017). Bu etkilerden bazılarının sezaryan cerrahi, kontraksiyonu arttıran veya ağrıyı azaltan ilaçların kullanımının olabileceği düşünülmektedir (Morillo ark., 2017). Oksitosin, normal laktasyon fizyolojisinde esansiyeldir (Cox ve ark., 2015). Laktasyon esnasında hipotalamustaki paraventriküler nükleus ve supraoptik nükleusa kolinerjik impulslar götüren areolusdaki duyu sinir sonlanmaları uyarılır bu da oksitosinin pulsatil salımına sebep olur. Kan dolaşımına karışan oksitosin, meme dokusuna ulaştıktan sonra buradaki myoepitelyal hücre spesifik G-protein kapılı reseptörler ile etkileşir. Meme dokusunun asenkronize kontraksiyonunu sağlar. Böylelikle sütün, alveollerden, kanallara ve laktifer sinüslere geçişi sağlanır (Truchet, 2017).

2.3.3 Oksitosinin Kardiyovasküler Sistem Regülasyonuna Etkisi

Dolaşımdaki oksitosinin başlangıçta doğumu başlatmak için uterin kontraksiyonları ve laktasyonda süt ejekülasyonunu stimüle ettiği bilinse de, sonralarda dişi ve erkek hipotalamuslarında benzer sayıda oksitosinerjik nöronların bulunduğu, aynı stimulusların her iki cinsiyette de oksitosin salımını indüklediğinin fark edilmesi oksitosinin başka fizyolojik etkilere de sahip olduğunun temellerini oluşturmuştur (Gutkowska ve Jankowski, 2009). İlerleyen zamanlarda merkezi sinir sisteminin bazı bölgelerindeki nükleuslarda oksitosin içeren akson sonlanmalarının varlığı tespit edilmiş ve bu akson sonlanmalarının kardiyovasküler kontrolde rol oynadığı görülmüştür.

Oksitosinin kardiyovasküler düzenlemede rol oynadığının bir başka kanıtı ise yalnızca beyindeki bazı bölgelerden değil, kalbin dört odacığından da üretilip salındığının keşfedilmesiyle ortaya çıkarılmıştır (Jankowski ve ark. 1998). Günümüzde hipertansiyon ve ekstraselüler sıvı artışının hipotalamik oksitosinerjik nöronları ve oksitosin sekresyonunu arttırdığı bilinmektedir (Costa-e-Sousa ve ark., 2005). Oksitosin, birçok beyin bölgesi, kalp ve damarları içeren merkezi ve periferal, akut ve uzun dönem inhibitör etkisiyle kardiyovasküler aktivitesini göstermektedir.

Bugüne kadar, oksitosinin bilinen kardiyovasküler etkileri, natriürezis ve buna bağlı Atrial Natriüretik Peptit (ANP) salınımıyla görülen azalmış kan basıncı, parasempatik nöromodülasyonla negatif inotrop ve kronotrop etki, vasküler tonusun düzenlenmesi, anti-stres etki, endotelial hücre büyümesi ve nitrik oksit yolağı aktivasyonu ile gerçekleşen OTR- indüklü vazodilatasyondur (Gutkowska ve Jankowski 2012, Alizadeh ve ark., 2011). Ayrıca spontan hipertansif rat hipotalamusundaki azalmış oksitosin ekspresyonu ve oksitosin mRNA'daki azalmanın hipertansiyon gelişimi ile korele olduğu görülmüştür (Maisel ve ark., 2018).

2.3.3.1 Diürezis ve Natriürezis

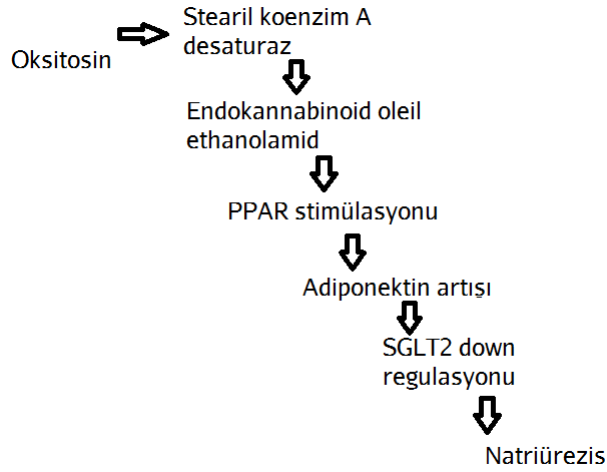
Natriüretik peptitler, miyokardial esneme ve overload'a yanıt olarak kalpten salınan endojen hormonlardır (Lee ve Burnett 2007). Hacim ve basınç overload'unu düzenleyici hormon rolü oynayarak kardiyovasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (Maisel ve ark., 2018)

Atrial Natriüretik Peptit (ANP) olarak bildiğimiz atrial bir ekstraktın intravenöz enjeksiyonun su ve tuz dengesini etkileyerek hızlı ve potent bir natriüretik yanıt oluşturduğunu gözlemlenmiştir. 3 natriüretik peptit izole ve karakterize edilmiştir. ANP (atrial natriüretik peptit), BNP (brain natriüretik peptit), CNP (C-tipi natriüretik peptit) filogenetik, fonksiyonel ve yapısal olarak omurgalılarda sıvı homeostazının düzenlenmesi ile ilişkili, disülfit bağlarını da içeren halkaya sahip 17 aminoasitlik natriüretik peptitlerdir. ANP'nin natriürez ve su diürezini arttırdığı, glomerüler filtrasyon hızını arttırdığı, hipovolemiyi indüklediği, sempatik aktiviteyi inhibe ettiği, kan basıncını azalttığı bilinmektedir (Wong ve ark., 2017). Oksitosinin intraperitoneal veya intravenöz uygulamasının ratlarda sodyum ekskresyonunu arttırmasıyla birlikte eşzamanlı olarak plazma ANP seviyesini de arttırdığı gösterilmiştir (Gutkowska ve ark., 2014).

ANP, biyolojik aktivitesini 2 spesifik membrana bağlı guanilil siklaz reseptörü ile etkileşerek gösterir. Bu reseptörler Natriüretik Peptit Reseptör A (NPR-A) ve B (NPR-B)'dir. Houshmand ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, NPR-A reseptörleri anantin isimli kompetitif NPR-A antagonisti ile bloke edilmiş, oksitosinin kardiyoprotektif özellikleri önlenmiştir. Bu durum, oksitosin indüklü kardiyak

proteksiyonda, ANP yolağının majör rol oynadığını ortaya koymaktadır (Houshmand, ve ark. 2015). Benzer şekilde başka bir çalışmada nörohipofizektomi, hacim artışından kaynaklanan ANP artışını inhibe etmiştir (Costa-e-Sousa ve ark., 2005). ANP bolus enjeksiyonunun sağlıklı gönüllü erkeklere verildiğinde doza bağımlı olarak idrar ve plazma cGMP miktarında artış görülmüştür. cGMP'nin artışı üriner sodyum ekskresyonunda artış ile koreledir. Natriürez ve diürez etkisini bu yolla göstermektedir (Lee ve Burnett, 2007). ANP natriürez ve diürezden başka renin salımını azaltan, aldosteron sentezini ve sempatik sinir aktivitesini inhibe eden, endotel fonksiyonunu iyileştirici etkilere sahip kardiyoprotektif bir ajan olarak da bilinmektedir (Gutkowska ve ark., 2014). Bazı çalışmalar, oksitosinin kardiyovasküler hastalıklarda tedavi edici kullanımını desteklemektedir (Alizadeh ve Mirzabeglo, 2013).

PPARlar, metabolizma ve homeostatik kardiyovasküler fonksiyonların aynı zamanda hemodinamik kan sirkülasyonunun efektif aktivatörleri ve transkripsiyon faktörleridir. Son çalışmalar oksitosin reseptör sinyal yolağının, PPAR'ın bilinen bir ligandı olan endokannabinoidoleoilethanolamid üretilmesinde rol oynayan stearylkoenzim A desaturaz 1 i aktive ederek PPAR'I stimüle ettiğini göstermiştir. (Vargas-Martinez ve ark., 2016). PPAR δ stimülasyonu, adipoz dokudan adiponektin salımını artırır. Artmış adiponektin miktarı, renal sodyum- glukoz kotransporter 2 (SGLT2)'yi down regule eder ve bunun sonucunda sodyum reabsorpsiyonu redüklenerek natriürez meydana gelir (Allison, 2016). Ciddi seyreden hiperinsülinemi ile erken başlangıçlı hipertansiyonun birlikte görüldüğü sendroma sahip hastalarda PPAR δ 'da dominant negatif mutasyonlar görülmüştür. Aynı zamanda PPAR ligand bağlama domaininde yer alan iki heterozigot mutasyonun da hipertansiyon ve diyabetle ilişkili olduğu bulunmuştur (Aydoğan ve ark., 2013).



Şekil 5. Natriüreziste PPAR stimülasyonu mekanizması

2.3.3.2 Negatif İnotropi ve Kronotropi

Oksitosin, atriumun elektriksel ve mekanik aktivitesini module eder (Costa-e-Sousa ve ark., 2005). Negatif kronotrop etkisiyle kalp atım hızı, miyokardial oksijen, nutrientler, atım başına subendokardiyal kan akışını azaltarak kontraktıl fonksiyonu iyileştirir. Bu durum oksitosinin kardiyoprotektif etkisi için önemlidir (Alizadeh ve ark., 2011). Oksitosinin ANP üzerindeki stimülatör etkisinde olduğu gibi negatif inotropi ve kronotropi de oksitosin reseptörlerinin guanilil siklaz aktivasyonu ve beraberinde gelen cGMP salımı yoluyla olur (Alizadeh ve Mirzabeglo, 2013). Daha ayrıntılı mekanizma ise Mukaddam-Daher ve ark. tarafından yapılmıştır. Oksitosin, parasempatik postganglionik sinir lifleri üzerinde bulunan oksitosin reseptörlerini asetilkolin salımı için uyarır. Asetilkolin salınması ve muskarinik reseptörlere bağlanması ile kontraksiyon gücü ve kalp atım hızında azalma meydana gelir. Kardiyak muskarinik reseptörlerin uyarımı, bazı iyon kanallarının aktivitesindeki düzenleme ile kardiyak fonksiyonları etkiler. Muskarinik reseptör aktivasyonu kardiyak L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. Bu blokasyon, kısmen NO sentaz aktivasyonu ve NO üretimi ile sağlanır. NO üretiminin artışı, çözünebilir guanilil siklazı stimüle eder ve cGMP oluşumu görülür. cGMP artışı, fosfodiesterazı aktive eder ve cGMP konsantrasyonunu düşürür. Bu kaskadın, oksitosinin antiadrenerjik etki mekanizmalarından biri olduğu ileri sürülmektedir (Mukaddam- Daher ve ark., 2001).

2.3.3.3 NO kardiyoproteksiyonu

Nitrik oksit, eksitasyon-kontraksiyon, miyositlerde otonom sinyalleme modülasyonu ve mitokondrial respirasyon üzerine direkt ve indirekt etkisi bulunan, önemli bir kaynağı miyokardiyal hücreler olan gaz halde maddedir. İndirekt etkileri arasında koroner damar tonus regülasyonu, trombojenisite, anjiogenez, proliferatif ve inflamatuvar özelliklerini içermektedir (Alizadeh ve Mirzabeglo, 2013). Oksitosin, NOS aktivitesini artırarak NO salımını artırır (Hussien ve Mousa, 2016). Önceki çalışmalar, NO'nun kardiyomiyositlerde ATP-bağımlı mitokondriyal potasyum kanallarının (mitoK_{ATP}) aktivasyonunu düzenlediği göstermiştir. mitoK_{ATP} ve NOS regülasyonu yoluyla NO'deki artmış biyoyararlanım, oksitosin bağımlı kardiyoprotektif mekanizmalarda önemli rol oynamaktadır (Faghihi ve ark., 2012).

2.3.3.4 Anti-stres aktivite

İnsanda yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, oksitosinin fizyolojik stres yanıtını azalttığı, oksitosin knock out farelerin akut ve kronik stres yanıtı olarak daha yüksek kan basıncı ve kortikosteron seviyeleri göstermesi ile gündeme gelmiştir. Oksitosinin anti-stres özelliğinin hipotalamopitüiter aks'taki sempatik aktiviteyi azaltması ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Oksitosinin bu etkisi aynı zamanda sosyal bağ ve yakınlık kurmanın yol açtığı kardiyovasküler ve nöroendokrin stres yanıtı ile de ilişki gösterebilmektedir (Grewen ve Light, 2011; Taylor ve ark., 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Türü

Bu tez çalışması deneysel tipte bir araştırmadır.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Çalışmamız için herhangi bir kronik hastalığa sahip olmayan 18 yaş üzeri, hipertansif hastalık tanısı almış 140 hasta ve bilinen bir hastalığı olmayan normotansif bireylerden oluşan 140 adet kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta grubu, yeni tanı almış veya hipertansiyon tanısı ile düzenli ilaç kullanan ve onam verme yeterliliğine sahip bireylerden oluşmuştur. Kontrol grubu, hipertansiyon şikâyeti olmayan, kardiyovasküler hastalık hikâyesi bulunmayan, kadın bireyler için gebelik şüphesi olmayan, gebe olmayan ve emzirmeyen, bireylerden oluşmuştur. Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaşı, cinsiyeti, ailede hipertansiyon öyküsü kaydedilmiştir.

3.3. Veri Toplama

Kan örnekleri Karabiga Aile Sağlığı Merkezi 17.04.020 Nolu Aile Sağlığı Birimi'nde alınmıştır. Çalışmaya katılacak tüm gönüllüler Aile Hekimi Dr. Altuğ ÇİÇEKLİYURT tarafından normotansif veya hipertansif olarak gruplandırılmıştır. Çalışmaya katılan her bireyden ayrıntılı anamnez ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ani ölüm riski için soy geçmiş bilgileri kayıt edilmiştir.

3.4 Etik

Çalışmamız için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.10.2018 tarih ve 2018-17 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Çalışmaya katılan gönüllülerin DNA materyali üzerinde yapılacak araştırmalara izin verdiklerine dair bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Tüm çalışma protokollerinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik hükümlerine uygun olmasına özen gösterilmiştir. Etik kurul onay yazımız Ek-3'de sunulmuştur.

3.5 Malzeme ve Laboratuvar Ekipmanları

3.5.1 Cihazlar ve Teknik Malzemeler

1. Mikro Santrifüj (ThermoScientific, SL8)
2. Mikro Santrifüj (Eppendorf, 5415-R)
3. Makro Santrifüj (Nüve, Seri No: 01-0158)
4. Real Time PCR (Roche Lightcycler, 480 II)
5. Spinner (Thermo Scientific, MySpin 6)
6. PCR (Eppendorf, Master Cycle Gradient)
7. Class II Biyogüvenlik Kabini
8. Buzdolabı (Arçelik, No-frost ev tipi buzdolabı)
9. Freezer (Sanyo Biomedical Freezer)
10. Su banyosu (Stuart, SBS 40)
11. Spektrofotometre (Thermo Scientific)
12. Pipet seti (Gilson 0.2-2, 20-100, 1-10, 100-1000 µl)
13. Pipet seti (Thermo Scientific 1-10, 2-20, 10-100, 100-1000 µl)

3.5.2 Kullanılan Kimyasallar ve Kitler

1. DNA İzolasyon Kiti (Diagen, Ankara)
2. Taq DNA Polimeraz (Diagen, Ankara)
3. dNTP Set, 100mM Solüsyon (Diagen, Ankara)
4. PCR tamponu (Diagen, Ankara)
5. Sodyum klorür (CAS 7647-14-5)

6. Magnezyum klorür (CAS 7786-30-3)
7. Absolü etanol (CAS 64-17-5)
8. Agaroz (CAS 9012-36-6)
9. Tris (hydroxymethyl) aminometan (CAS 77-68-1)
10. Etidium Bromür (CAS 1239-45-8)
11. Na₂EDTA (CAS 6361-92-6)
12. DNA Markerları: 100 bp DNA Ladder (Diagen, Ankara)

3.5.3 Kullanılan Sarf Malzemeler

1. Steril Mikro Pipet Uçları (10-100-1000µL)
2. Ependorf (1,5 mL- 2 mL)
3. PCR tüpü (0,2µL)
4. Parafilm
5. Piko Real PCR Plate
6. Adhesive Film

3.6 Yöntem

3.6.1 Kan Örneklerinin Toplanması

Bu çalışma için çalışma grubunda yer alan her bir hastadan ve kontrol grubunda yer alan her sağlıklı bireyden 2 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alınmıştır ve etiketlenerek -20 °C'de DNA izolasyon işlemine kadar saklanmıştır.

3.6.2 Genomik DNA İzolasyonu

DNA örnekleri izolasyon sonrası -20°C'de saklanmıştır. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu, ticari kit (GF-BD-100 Blood DNA Extraction Kit, Diagen) kullanılmıştır. Genomik DNA izolasyonu aşağıdaki protokol doğrultusunda yapılmıştır.

Genomik DNA izolasyon kiti ile temin edilen kimyasallar

- Elution Buffer 20 ml (Lot No: 41460)
- Buffer BB 24 ml (Lot No:2714 Cat # GF-BD-100)
- Wash Buffer 1 30 ml (Lot No: 6794 Cat# GF-BD-100)
- Wash Buffer 2 34 ml (Lot No: 32470)
- Proteinaz K (Diagen)

3.6.2.1 Kan Lizatının Hazırlanması

1. EDTA'lı tüpteki periferik kan örneği alt üst edilip 200 µL alınarak Eppendorf tüp içerisine konuldu.
2. Alınan kan örneği içerisine 200 µL Buffer BB eklenerek kısa süreli vortekslendi.
3. 20 µL proteinaz K eklenerek kısa süreli vortekslendi.
4. Örneklerin su banyosunda 65°C'de 10 dakika bekletilmesiyle hücreler parçalandı.
5. Örnekler üzerine 200µL %96 saflıkta etil alkol eklendi ve vortekslendi.

3.6.2.2 Spin Kolon Yöntemiyle Saflaştırma

1. Silika membran içeren toplama tüplerine örneğin aktarma, 5000 g'de 1 dk santrifüj ile DNA - RNA moleküllerinin membranlara tutulumunun sağlandığı ve toplama tüplerinin atılmasıyla lizat içeriğindeki diğer moleküller karışımdan ayrıldı.
2. Yeni toplama tüplerine alınan silika membran içeren kolonların 500 µL yıkama solüsyonu eklenerek 5000 g'de 1 dk santrifüj edildi.
3. Toplama tüplerinin atılıp yeni toplama tüplerine konulan kolonların 500 µL yıkama solüsyonu eklenerek 5000 g'de 3 dk santrifüj edildi.

4. Filtreli kolonların mikrosantrifüj tüplerine transferi ve membranda tutulmuş DNA moleküllerin iyon farkı yoluyla serbest bırakılması için 100 µL elüsyon tamponu eklendi ve en az 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve 5000 g'de 1 dk santrifüj edildi. Filtreden ayrılmış DNA'nın içinde bulunduğu çözelti mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp filtre atıldı.
5. Elde ettiğimiz DNA çözeltileri, -20°C' de bir sonraki aşamaya kadar saklandı.

3.6.3 DNA Miktarı ve Saflık Hesaplamaları

Nükleik asitlerin (DNA ve RNA) ultraviyole ışık altında maksimum absorpsiyonu 260 nm dalga boyunda gerçekleşir. Elde edilen izole DNA'ların saflık ve miktar tayinleri 230, 260 ve 280 nm'de ölçülen Optik Dansite (OD) değerleriyle yapılmıştır. Ölçümlerde 280 nm dalga boyunda proteinlerin; 230 nm dalga boyu ise karbonhidrat, peptit, fenol ve aromatik bileşiklerin maksimum absorpsiyon değeri olması nedeniyle; A_{260}/A_{280} ve A_{260}/A_{230} değerleri sırasıyla protein ve tuz kontaminasyonlarını belirlemek için kullanılmıştır.

Ölçümler Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific)' de gerçekleştirilmiştir. Kör olarak kit içeriğindeki elüsyon tamponu kullanılmış, ilk iki kuyucukta kör, diğer kuyucuklarda numune okuması gerçekleştirilmiştir. Nükleik asitler için saflık tayinini 260/230 oranı verdiği için bu oranın yaklaşık 1.8 çıkması durumunda numunenin saflığı uygun bulunmuştur. DNA konsantrasyonunun hesaplamasında 260/280 oranı ise 10 mm'lik bir ışık yolu ve 260 nm'lik dalga boyu için $A=1$ absorpsiyon yaklaşık 50µg/ml çift zincirli DNA'ya karşılık geldiğinden 260 nm dalga boyundaki absorpsiyon değeri 50 ile çarpılmıştır. Ölçüm öncesi dilüsyon yapılmamış olmasından dolayı dilüsyon faktörü 1'dir.

Aşağıdaki formül DNA miktarını hesaplamak için kullanılmıştır:

$$\text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/mL}) = A_{260\text{nm}} \times 50 (\mu\text{g/mL}) \times \text{Dilüsyon faktörü}$$

3.6.3.1 Oligonükleotid Primerleri

rs2268498 T/C Tek Nükleotid Polimorfizmi:

Oksitosin geninin promotör bölgesinde; 2 KB upstream bölgesinde yer alır. Varyantın allelik dağılımına bakıldığı zaman Avrupalı popülasyonda T allelinin frekansı 0,5461 iken C allelinin frekansı 0,4539'dur. Afrikalı popülasyonda T allelinin frekansı 0,657, C allelinin frekansı 0,343; Amerikalı popülasyonda ise T alleli frekansı 0,67 ve C alleli frekansı 0,33'dür.

Tablo 3. OXTR gen polimorfizm bilgileri

Gen Sembolü	SNP Numarası	Lokalizasyonu	Polimorfizm Çeşidi
OXTR (Oksitosin Reseptörü)	rs2268498	3. kromozom: 8770725	T/C

Rs2268498 tek nükleotid polimorfizmi, duygusal tanınma, sosyal algı kabiliyeti, sosyal içerik detaylarına dikkat kabiliyeti, empati ve ahlaki karar verme kabiliyeti ile ilişkilendirilmiştir. TT genotipli sağlıklı bireylerin düşük düzeyde otistik davranışlarla ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda T-allele sahip bireylerin daha prososyal fenotipik sonuçlarla ilişkilendiği gösterilmiş ve rs 2268498 allelinin TT taşıyıcılarında artmış inferior occipital gyrus aktivitesi (yüz ifadeleri oluşumunda önemli kabul edilen bölge), sosyal kognitif süreç ve davranışlarla ilgili olduğu ifade edilmiştir (Zimmermann, 2018).

Primer dizaynı: Primer3 Design programı kullanılarak primer dizaynı gerçekleştirilmiştir.

Forward primer: 5'-ACCGGTCAGGGGCTCATA -3';

Reverse primer: 5'-TGTGCAATCTGAGGGTTCAA-3';

Anchor hybridization probe:

5'-LCRed640-CTGGATGAAGGCAGATTTTTCCCTATG A phosphate-3';

Sensor hybridization probe [C]:

5'-AAAACACC_GCCTCACCCCACG -FAM3';

3.6.3.2 PCR Optimizasyonu

Çalışmamızda PCR optimizasyonu PCR Master Mix, ve sıcaklık parametreleri için gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda Master Mix olarak Diagen 2x Master Mix kullanılmıştır. MasterMix içeriğinde bulunan Taq DNA polimerazın etkinliğini Mg^{+2} konsantrasyonu oynanarak genellikle optimizasyon yapılmaktadır; fakat yüksek Mg^{+2} konsantrasyonu da özgül olmayan DNA bağlanmasına neden olmaktadır. Bu açıdan optimizasyon aşamasında Mg^{+2} konsantrasyonu arttırmak yerine enzim aktivitesini arttırmak için Diagen 2x Mastermix karışımına 1µL DMSO eklenmiştir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu karışımı; toplam hacim 50 µl olacak şekilde 0.2 pmol/µl primer, 0.2 mM dNTP, 2.5mM $MgCl_2$, 1 ünite Taq Polimeraz enzimi ve 1 µl kalıp DNA'dan (100 ng) oluşmaktadır. Optimizasyon için alternatif olarak diğer bir deney seti tüm bileşenler sabit tutularak Master Mix Karışımına 1 µl DMSO ilavesi ile gerçekleştirilmiştir. Gradient PCR ile her iki Master Mix içeriği için sıcaklık optimizasyonu yapılmıştır.

Tablo 4. Klasik PCR için örnek reaksiyon (50 µl toplam hacim için)

1 örnek/hasta için içerik	Stok konsantrasyon /Miktar	Son konsantrasyon
Kalıp DNA	25-100 ng genomik DNA	0.5-2 ng/µl
Düz Primer	10µM; 10 pmol/µl	0.2 pmol/ µl
Ters Primer	10mM; 10pmol/ µl	0.2 pmol/ µl
dNTP	10mM	200µM
$MgCl_2$	25 mM	0.8-3 mM
10 x buffer	10 x	1 x
Taq DNA Polimeraz	5 U/µl	0.3µl
Toplam	50 µl (steril deiyonize su ile hacim tamamlanır.)	

Tablo 5. Gradient PCR Koşulları

Aşama	Döngü	Sıcaklık	Süre
Başlangıç Denaturasyonu:	1 cycle	95 ⁰ C	5 dakika
	40 cycle	Denatürasyon	95 ⁰ C
			55 ⁰ C-70 ⁰ C
		Extension	72 ⁰ C
Final Extension (Son Uzama)	1 cycle	72 ⁰ C	

Gradient PCR sonuçları değerlendirilmek üzere elde edilen örnekler %2 lik agaroz jelde yürütülmüş ve sonuçlar UV ışık altında değerlendirilmiştir.

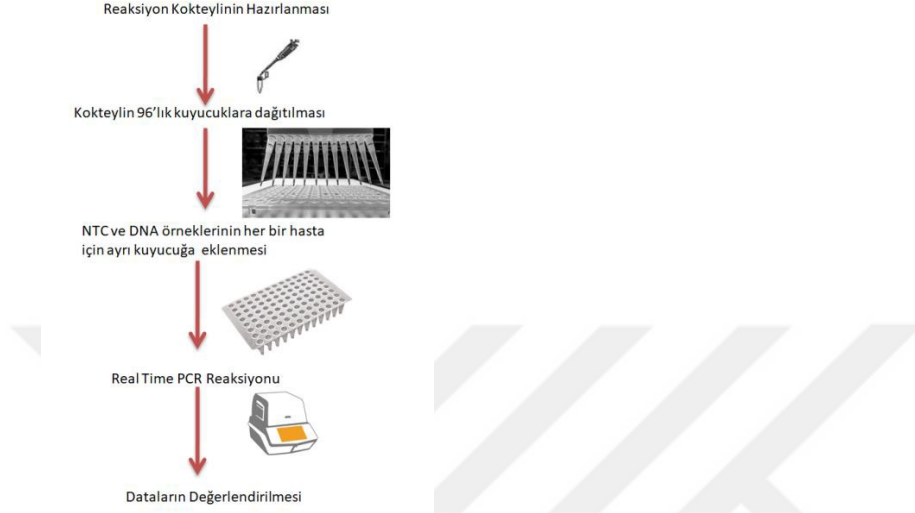
3.6.3.3 Real-Time PCR Analizi

Hibridizasyon Probe Yöntemi:

Nükleik asit dizilerinin sitolojik ve histoloji olarak incelenmesini sağlayan işlevsel bir yöntemdir. İncelenen preparatta ilgili polimorfizmin tespit edilmesi ve genin translasyona uğrayıp uğramadığını bulmaya yarar. Teknikte, genin yer aldığı DNA dizilerine tamamlayıcı nükleik asit dizileri kullanılır ve bu diziler radyoaktif prob ile işaretlenmektedir. Nükleik asitin cinsine göre yüksek özgüllük ve en yüksek stabiliteye sahip prob seçilir. Tasarlanan problemler hedef DNA dizisine non-kovalent bağlarla bağlanır. Floresans işaretli boya dizinin 3' ucunda, alıcı boya dizinin 5' ucunda yer alır. İki prob hedef diziye ulaşmış birbirine yaklaştığında enerji açığa çıkar. PCR ürünü miktarı ile orantılı olarak floresan ışımaya yoğunluğu da artmaktadır. Melting curve analizi ile her bir SNP'deki alleller, farklı floresan ile işaretlenmiş allel-spesifik oligonükleotid prob çiftleri ile ayırt edilmektedir. Prob materyalleri Diagen tarafından Primer3 dizayn programı kullanılarak dizayn edilmiştir.

3.6.3.4 Real Time PCR Reaksiyon Plağının Hazırlanması

OXTR genine ait seçilen rs2268498 tek nükleotid polimorfizmlerinin analizi Roche Lightcycler 480 II (İsviçre), cihazıyla protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Real-Time PCR analiz protokolü basamakları şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Real time PCR analiz protokol basamakları

PCR öncesinde -20°C ' de tutulan DNA çözeltileri çıkarılıp buz aküsü üzerinde erimesi beklenmiştir. Çözünen DNA örnekleri kısa süreli vorteksleme ile karıştırılmıştır. DNA miktar ölçümü sonucu tüm örneklerin aynı konsantrasyonda olması için her bir örnek $20\text{ ng}/\mu\text{l}$ olacak şekilde önceden dilüe edilmiştir. Dondurma-çözme stresini en aza indirmek adına distile su içerisine alikotlama yapılmıştır.

Real Time PCR reaksiyonu karışımı Tablo 6 da belirtildiği şekilde 96 örnek için hazırlanmış ve vortekslenmiştir. Hazırlanan reaksiyon karışımı 96 kuyucuklu PCR plağının her kuyucuğuna buz üzerinde eklenmiştir. İlk kuyucuk NTC olarak bırakılmak üzere her kuyucuğa DNA örnekleri eklenmiştir. NTC kuyucuğuna ise DNA yerine dH_2O eklenmiştir.

Tablo 6. PCR bileşenleri

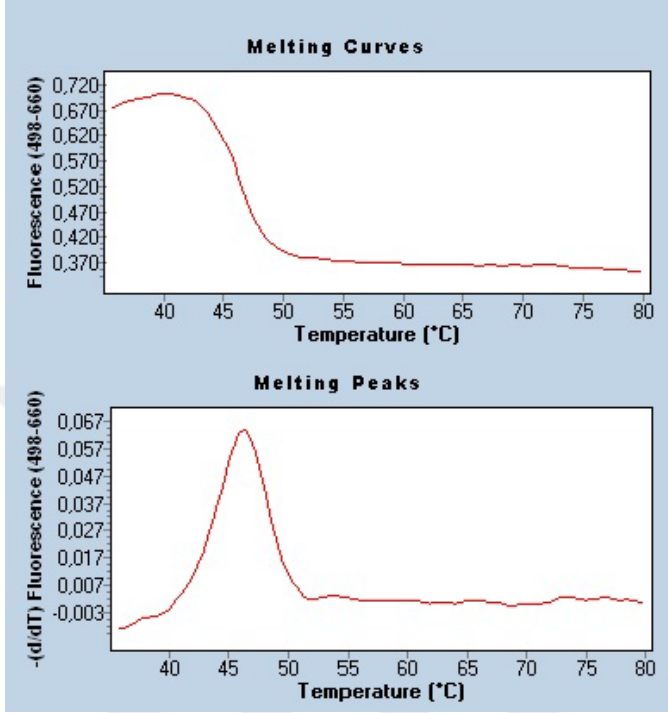
PCR Bileşenleri		Miktar	
Primer-Prob Mix	Prob-FAM :	1 örnek/hasta	96 örnek/hasta
	Prob-HEX	3.5µl	336 µl
	Primer-Forward		
	Primer-Revers		
2x Diagen Master Mix	1.5 Mm MgCl ₂	10 µl	960 µl
Nükleaz İçermeyen dH ₂ O		3.5µl	336 µl
DNA (50 ng)	Her örnekte 15-20 ng olduğu için	Her bir örnek için 20 ng/µl 0.2 µl	Her bir örnek için 20 ng/µl 19.2 µl
TaqPolimeraz			
Toplam hacim: 20 µl			

Yükleme işlemi sırasında oluşan hava kabarcıklarını ortadan kaldırmak ve reaksiyon karışımının dağılmasını sağlamak için 96 kuyucuklu plate adhezif filmle kaplandıktan sonra plaka çevirici aparata sıkıştırılarak, oda sıcaklığında 1000 de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası mikropilaya Real Time PCR cihazına yerleştirilmiştir. Genotipleme hibridizasyon yöntemine göre her bir Tek Nükleotid Polimorfizminin wild-type (yabanıl), mutant veya heterozigot olup olmadığı belirlenmiştir. PCR amplifikasyonu aşağıdaki koşullarda gerçekleşmiştir.

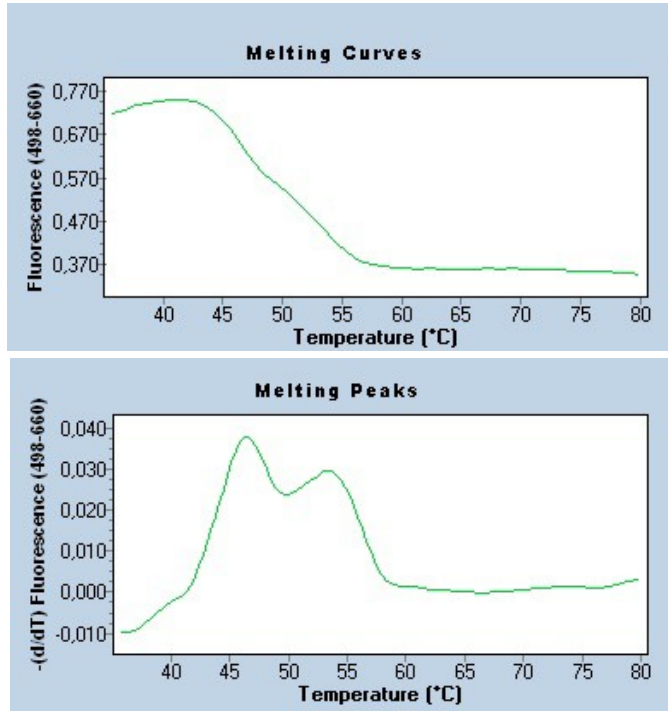
Tablo 7. Real Time PCR koşulları

Aşama	Döngü	Sıcaklık	Süre
Başlangıç Denaturasyonu:	1 cycle	95 ⁰ C	5 dakika
Uzama Aşaması	40 cycle	Denatürasyon	95 ⁰ C
			63 ⁰ C
		Data Toplama	
	Extension	72 ⁰ C	10 saniye
Final Extension (Son Uzama)	1 cycle	20 ⁰ C	10 saniye

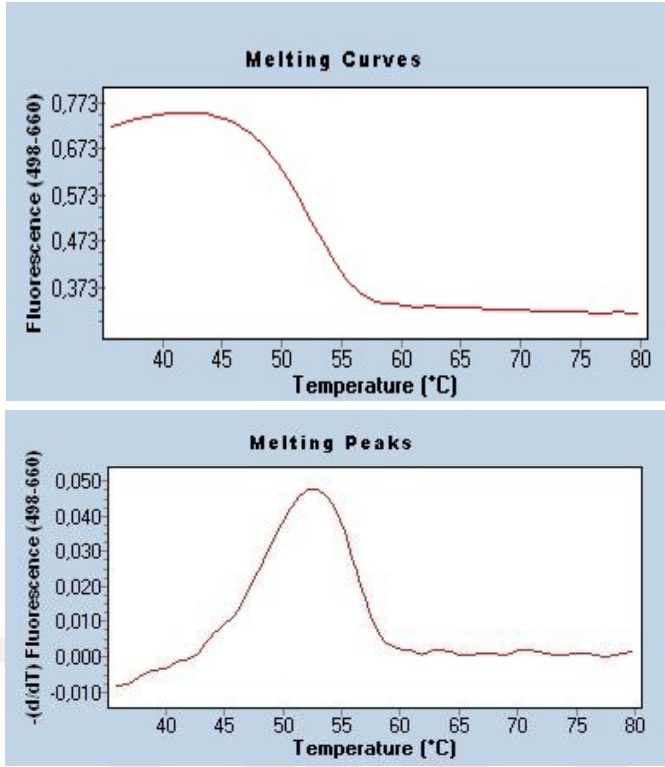
Örnekler uygun parametreler ile programlanarak analiz edildikten sonra okumalar belirlenmiştir. Wild-type (normal allel) olan TT alleli için erime eğrisi sıcaklığı 46 ± 1 °C iken, mutant allel (minör allel) CC alleli için 54 ± 1 °C ve heterozigot allel CT alleli için ise erime eğrisi sıcaklığı 54 ± 1 ve 46 ± 1 °C dir (Şekil 7,8,9).



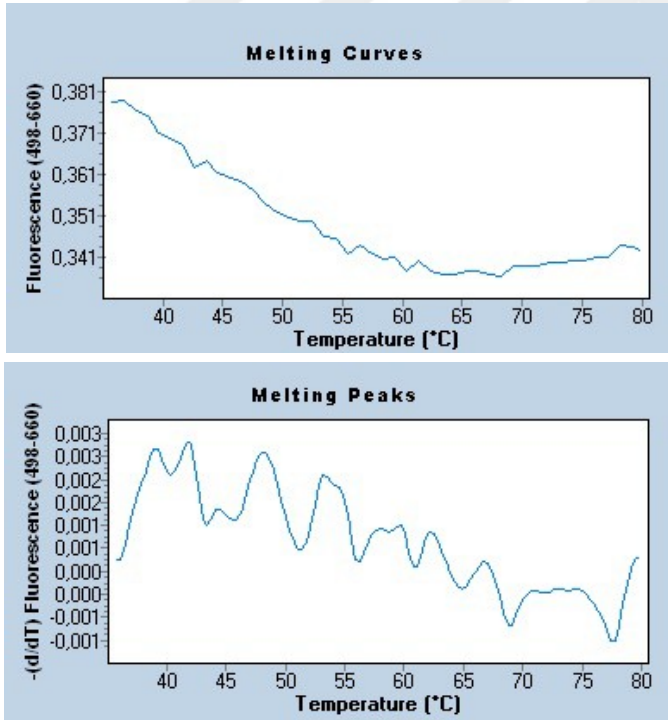
Şekil 7. OXTR rs2268498 gen bölgesi için homozigot yabanıl genotip (TT) tespiti.



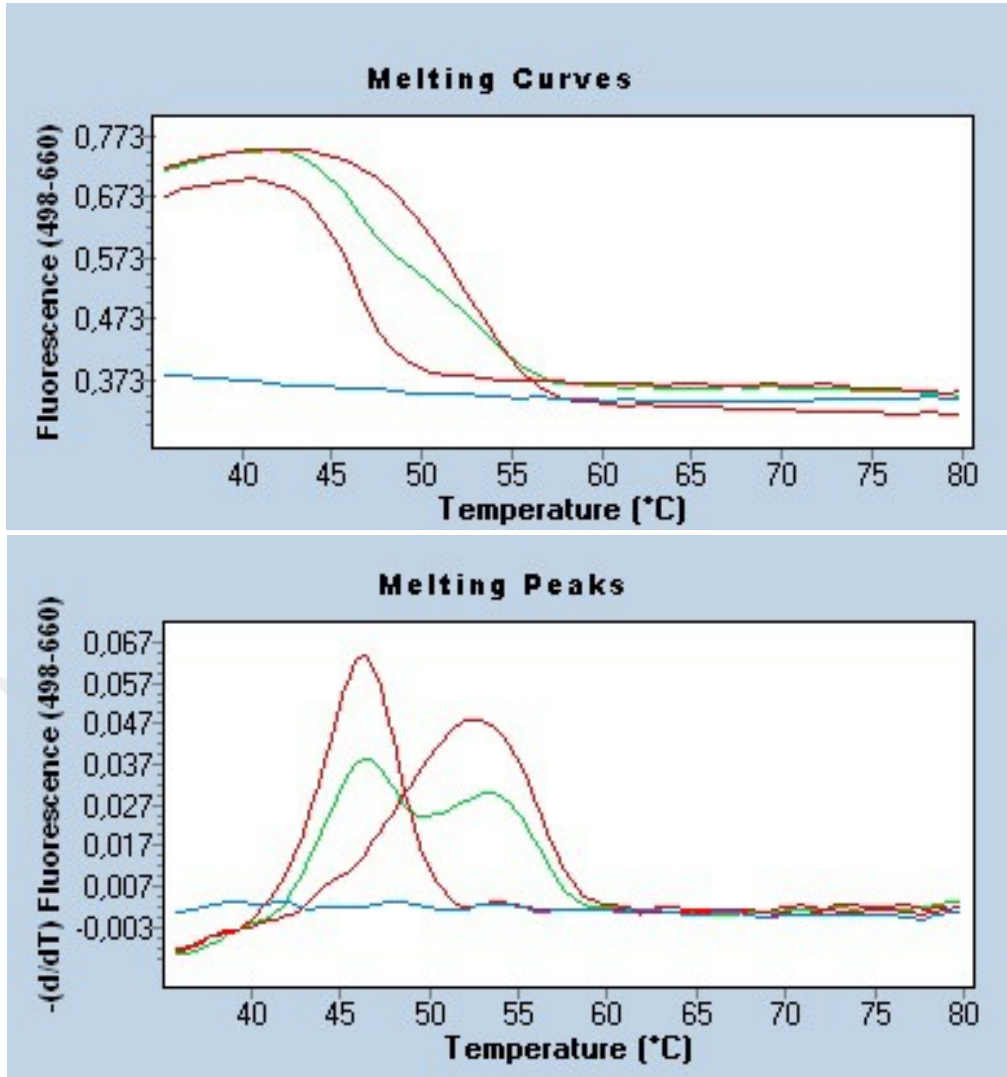
Şekil 8. OXTR rs2268498 gen bölgesi için heterozigot genotip (CT) tespiti.



Şekil 9. OXTR rs2268498 gen bölgesi için homozigot mutant genotip (CC) tespiti.



Şekil 10. Negatif kontrol için erime eğrisi grafiği



Şekil 11. Homozigot wild, heterozigot ve homozigot mutant genotipler için çoklu erime eğrisi grafikleri

3.6.4 Verilerin Değerlendirilmesi

OXTR geninin allel frekansları, homozigot wild, heterozigot ve homozigot mutant genotip sıklıkları saptanarak ve gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) version 18.0 istatistik paket programı kullanılarak araştırılmıştır. Göreceli olasılıklar oranı (odds oranı) OXTR genlerinin ile hipertansiyon riski ilişkisini belirlemek için kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda tüm veriler Ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Çalışma grupları arasındaki farklar student-t test, kantitatif veriler χ^2 testi kullanılarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin korelasyonunu değerlendirmek için Pearson Korelasyonu ve Spearman's rho korelasyonu kullanılmıştır. P değeri<0.05 olması istatistiksel anlamlılığı ifade eder.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler ve DNA Ölçüm Sonuçları

Çalışmamızda hasta grubumuz, onam verme yeterliliğinde 140 hipertansiyon hastasından, kontrol grubumuz normotansif, kardiyovasküler hastalığı olmayan ve aile öyküsünde ani kardiyak ölüm bulunmayan 140 gönüllüden oluşmaktadır. Kontrol grubumuzun 87'si kadın (%62,14), 53'ü erkek (%37,86); hasta grubumuzun ise 105'i kadın (%75), 35'i erkektir (%25). Hasta grubumuzdaki gönüllülerimiz arasında en düşük yaş 35 ve en yüksek yaş 96; kontrol grubu gönüllülerimiz arasında en düşük yaş 30 ve en yüksek yaş 89 olarak belirlenmiştir. Hasta grubumuzun yaş ortalaması $64,01 \pm 9,48$; kontrol grubumuzun yaş ortalaması $56,41 \pm 12,85$ 'dir. Tüm gönüllülerimizin yaş ortalaması $60,24 \pm 11,91$ olarak hesaplanmıştır. Gönüllülerimizin yaş değişkenine göre dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Yaş değişkeninin gruplara göre dağılımı

Yaş aralığı	Kontrol (140)		Hasta (140)	
	n	%	n	%
30-40 yaş	23	16,43	1	0,71
40-50 yaş	18	12,86	8	5,71
50-60 yaş	49	35	51	36,43
60-70 yaş	36	25,71	48	34,29
70-80 yaş	11	7,86	27	19,29
80-90 yaş	3	2,14	5	3,57

4.2 DNA Saflık Tayini ve Seyreltme İşlemleri

Nanodrop spektrofotometre kullanılarak DNA örneklerinin saflık kriterlerini belirleyen $A_{260/280}$ ve $A_{260/230}$ oranları ile ng/ μ l cinsinden DNA konsantrasyonları Tablo 9 ve Tablo 10'da sunulmuştur.

Nanodrop ile 260 nm'deki absorpsiyon değerlerinin 50 ng/ μ l ile çarpılmasıyla elde edilen konsantrasyonlar PCR reaksiyonu için 20 ng/ μ l'ye seyreltilmiştir. Bunun

için aşağıdaki formül kullanılarak stok DNA çözeltisi ve DNaz içermeyen su ile dilüe konsantrasyon ayarlanmıştır. Her bir örnek için bulunan değer toplamda 100 µl olacağı için 50'den çıkarılarak nükleaz free su ile aşağıdaki formüle göre tamamlanmıştır.

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

Tablo 9. Hasta grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

Sıra	ng/µL	A _{260/280}	A _{260/230}
H1	30,33	1,4	0,77
H2	44,23	1,49	0,73
H3	18,48	1,35	0,88
H4	18,31	1,66	0,74
H5	15,84	1,15	0,68
H6	28,03	1,55	0,7
H7	16,42	1,56	0,66
H8	16,11	1,39	0,93
H9	17,06	1,33	0,67
H10	14,87	1,33	1,04
H11	15,78	1,74	0,84
H12	25,08	1,4	0,67
H13	14,83	1,52	0,67
H14	20,35	1,4	0,86
H15	23,36	1,44	0,75
H16	24,38	1,49	0,95
H17	25,44	1,49	0,97
H18	19,81	1,43	0,82
H19	15,19	1,39	0,86
H20	80,04	1,43	0,68
H21	22,63	1,34	0,94
H22	36,1	1,48	0,95
H23	29,81	1,63	0,88
H24	25,62	1,51	1,01

Tablo 9 (devamı): Hasta grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

H25	26,11	1,31	1,06
H26	19,7	1,36	0,64
H27	31,85	1,62	0,94
H28	15,63	1,36	0,84
H29	23,94	1,46	1,38
H30	19,76	1,48	1,76
H31	27,6	1,27	0,8
H32	18	1,3	0,77
H33	43,66	1,44	0,89
H34	31,78	1,14	0,93
H35	22,8	1,49	1,24
H36	45,71	1,5	1,12
H37	27,46	1,28	0,8
H38	9,56	1,01	0,47
H39	17,1	1,73	0,71
H40	20,6	1,72	0,85
H41	28,54	1,44	0,83
H42	29,28	1,32	0,74
H43	19,76	1,11	0,47
H44	10,56	1,11	0,38
H45	9,32	0,44	0,82
H46	19,2	1,39	0,68
H47	23,37	1,29	0,43
H48	18,2	1,34	0,73
H49	22,35	1,18	1
H50	35,51	1,47	0,95
H51	42,6	1,55	0,88
H52	33,89	1,39	0,62
H53	37,86	1,39	0,57
H54	44,57	1,43	0,81
H55	29,37	1,4	0,97
H56	37,31	1,46	0,91

Tablo 9 (devamı): Hasta grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

H57	54,58	1,38	0,62
H58	40,68	1,53	0,92
H59	51,05	1,42	0,62
H60	36,84	1,42	0,69
H61	13,33	1,15	0,63
H62	25,14	1,57	0,65
H63	22,86	1,49	0,65
H64	26,35	1,85	0,82
H65	25,85	1,47	0,73
H66	25,75	1,59	0,74
H67	26,42	1,86	1,07
H68	17,29	1,62	0,59
H69	23,71	1,51	1,47
H70	19,83	1,38	0,82
H71	13,06	1,26	0,58
H72	16,31	1,41	0,7
H73	9,19	2,21	0,39
H74	17,1	1,32	0,55
H75	18,82	1,31	0,44
H76	18,26	1,6	0,72
H77	24,42	1,53	0,73
H78	12,61	1,41	0,61
H79	6,31	0,99	0,5
H80	12,73	1,15	0,45
H81	9,45	1,24	0,64
H82	6,28	1,03	0,55
H83	21,18	1,49	0,69
H84	10,62	1,23	0,51
H85	16,45	1,7	1,34
H86	22,95	1,61	1,53
H87	16,91	1,4	1,13
H88	24,48	1,35	0,43

Tablo 9 (devamı): Hasta grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

H89	38,69	1,43	0,54
H90	26,33	1,43	0,64
H91	20,86	1,79	0,53
H92	16,82	1,54	0,89
H93	29,26	1,36	0,54
H94	29,28	1,51	1,05
H95	3,92	0,99	0,55
H96	6,52	2,61	0,46
H97	6,28	0,86	0,23
H98	27,73	1,13	0,41
H99	12,15	1,13	0,63
H100	120,28	1,36	0,64
H101	6,11	0,87	0,76
H102	9,62	1,32	0,67
H103	23,16	1,19	0,44
H104	16,15	1,6396	1,1495
H105	36,50	1,7096	1,3321
H106	34,05	2,6395	0,7492
H107	15,55	1,3234	0,6603
H108	27,75	1,4879	0,8384
H109	14,95	1,2407	0,6430
H110	17,95	1,6027	0,2128
H111	14,75	2,2015	0,1702
H112	47,95	1,6884	0,1702
H113	21,25	1,3158	0,7417
H114	16,0500	1,2022	0,5323
H115	13,05	1,2140	0,4343
H116	17	1,2734	0,7249
H117	22	1,2979	0,7760
H118	15,80	1,4044	0,6410
H119	28,90	0,9983	0,2796
H120	12,20	1,3943	0,5609

Tablo 9 (devamı): Hasta grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

H121	10,30	1,2335	0,4488
H122	8,70	1,3083	0,8744
H123	13,60	1,2891	0,5302
H124	17,60	0,9412	0,2135
H125	15	1,3158	0,4800
H126	13,50	1,2273	0,5347
H127	19,40	1,3020	0,5496
H128	24,60	1,5570	1,3600
H129	52,90	1,3740	0,6654
H130	18,75	1,6816	1,3298
H131	14,60	1,0815	0,3372
H132	17,80	1,6636	1,4895
H133	6,65	1,4149	1,2430
H134	9,50	1,3287	0,5398
H135	28,25	1,0273	0,9878
H136	7,95	1,3707	0,7004
H137	10,60	1,3418	0,7766
H138	31,20	1,4545	1,0722
H139	16,10	1,3586	0,8214
H140	14,35	1,5185	1,0630

Tablo 10. Kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

Sıra	ng/ μ L	A _{260/280}	A _{260/230}
K1	21,6	1,36	0,7
K2	63,32	1,52	0,68
K3	25,2	1,59	0,68
K4	18,41	1,4	0,88
K5	17,78	1,68	0,77
K6	24,35	1,3	1,05
K7	23,73	1,54	0,97
K8	30,92	1,84	1,03
K9	31,05	1,49	0,9

Tablo 10 (devamı): Kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

K10	32,31	1,48	0,74
K11	24,43	1,35	0,73
K12	28,83	1,49	1,01
K13	21,59	1,36	0,62
K14	23,25	1,26	0,59
K15	20,16	1,3	0,86
K16	11,5	1,11	0,63
K17	8,7	1,11	0,8
K18	19,34	1,11	0,55
K19	12,62	1,1	0,51
K20	20,89	1,37	0,89
K21	35,32	1,38	0,58
K22	29,26	1,5	0,64
K23	27,32	1,49	0,68
K24	26,42	1,45	0,74
K25	23,98	1,53	0,81
K26	40,51	1,45	0,79
K27	34,03	1,47	0,68
K28	54,7	1,46	0,71
K29	28,86	1,46	0,81
K30	23,72	1,49	0,77
K31	22,46	1,51	0,74
K32	19,65	1,38	0,57
K33	23,36	1,61	0,8
K34	15,12	1,67	0,82
K35	17,94	1,87	0,65
K36	11,36	1,64	0,37
K37	28,48	1,53	0,79
K38	18,78	1,62	0,55
K39	22,92	1,46	0,73
K40	17,73	1,97	0,82
K41	18,97	1,78	0,65

Tablo 10 (devamı): Kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

K42	13,02	1,23	0,63
K43	23,85	1,57	1,14
K44	18,93	1,52	0,77
K45	21,89	1,42	0,35
K46	21,02	1,76	0,35
K47	16,99	1,53	0,58
K48	10,81	1,4	0,51
K49	9,74	1,26	0,64
K50	19,14	1,55	0,94
K51	19,75	1,49	0,73
K52	22,52	1,36	0,66
K53	24,13	1,87	0,71
K54	23,22	1,24	0,64
K55	9,2	1,03	0,73
K56	6,32	1,29	0,65
K57	7,68	1,13	0,44
K58	5,87	1,14	0,47
K59	7,71	1,29	0,44
K60	9,4	1,15	0,57
K61	12,07	0,85	1,2
K62	9,74	1,09	0,47
K63	12,27	1,06	0,35
K64	21,55	1,45	0,57
K65	33,04	1,46	0,74
K66	24,79	1,47	0,74
K67	27,26	1,62	0,95
K68	18,59	1,41	0,99
K69	21,37	1,51	1,01
K70	18,29	1,59	1,32
K71	21,79	1,29	0,57
K72	16,08	1,32	0,29
K73	17,18	1,48	1,17

Tablo 10 (devamı): Kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

K74	25,33	1,65	0,78
K75	27,09	1,52	0,54
K76	14,07	1,06	0,29
K77	1,69	0,51	0,44
K78	4,54	0,95	0,52
K79	2,5	0,79	0,42
K80	17,53	1,61	0,43
K81	4,74	1,37	0,54
K82	6,88	1,2	0,56
K83	8,05	1,02	0,65
K84	8,84	1	0,78
K85	33,20	1,4466	0,8384
K86	31,45	1,5012	0,7357
K87	38,65	1,5010	0,8375
K88	53,05	1,3083	1,111
K89	78,25	1,2838	0,5980
K90	12,05	1,8120	1,8976
K91	24,75	1,6337	0,9116
K92	14,15	1,5989	0,8871
K93	31,65	1,8242	2,0619
K94	19,95	1,6024	1,0153
K95	19,95	1,8054	2,0462
K96	21,80	1,3252	0,6547
K97	10,15	1,0573	0,3587
K98	24,10	1,7918	0,6847
K99	25,20	1,6856	0,9130
K100	17,25	0,7294	0,6261
K101	26,95	1,0673	0,3751
K102	19,65	0,9752	0,2227
K103	50,85	1,8226	0,7890
K104	30,05	1,2141	0,6916
K105	6,35	1,3956	0,5060

Tablo 10 (devamı): Kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

K106	8,35	1,3150	0,4207
K107	10,05	1,4255	0,7256
K108	32,20	1,1161	0,9058
K109	20,30	1,1768	0,6105
K110	6,25	1,2626	0,6250
K111	7,55	1,1797	0,4183
K112	17,90	1,3259	0,6965
K113	16,75	1,7179	2,1203
K114	30,60	1,5074	1,3600
K115	27,75	1,6972	1,7453
K116	17,20	1,2647	0,6667
K117	22,95	1,4479	1,183
K118	18,40	1,7196	1,5333
K119	21,10	1,2597	1,1164
K120	24,15	1,3644	1,2984
K121	13,45	0,8354	0,8354
K122	11,90	1,8594	29,7500
K123	17,05	1,1107	0,9784
K124	30,80	1,1139	1,1039
K125	13,35	1,5988	2,0538
K126	9,50	1,5079	2,0213
K127	7,65	1,1591	0,6830
K128	8,05	1,2984	0,7854
K129	34,80	1,2865	0,9560
K130	8,20	1,8427	1,1714
K131	329,60	0,8663	0,1989
K132	303,80	0,8365	0,1902
K133	28,10	1,3224	1,0072
K134	8,10	1,3846	0,9759
K135	16,20	1,4026	0,8901
K136	11,70	1,4904	1,4904
K137	9,20	1,4046	0,7077

Tablo 10 (devamı): Kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları

K138	12,35	1,2865	0,8316
K139	7,85	1,3534	1,7065
K140	17,53	1,61	0,43

4.3 Gradient PCR ile Optimizasyon Uygulaması

Tez çalışmamızda PCR optimizasyonu için gradiyent PCR ile Tm optimizasyonu yapılmıştır. Primer dizayn programında primerlerin özgül bağlanma sıcaklığı 55 °C bulunmuştur. Gradiyent PCR ile spesifikliğı doğrulamak için Tm en güçlü bandı veren tavlama sıcaklığına bakılmış ve çalışmamızda Tm derecesi 55 °C olarak belirlenmiştir. qPCR çalışmasında primer bağlanması ve hibridizasyon için 55 °C kullanılmıştır.

Gradiyent PCR çalışması sonucunda optimal Tm derecesi yanında enzim aktivitesi için iki ayrı parametre karşılaştırılmıştır. Agaroz jel elektroforezi sonuçlarına göre bant kalitesi daha iyi olduğu için Master Mix karışımına ek olarak 1µL DMSO konulmasında karar verilmiştir.



Şekil 12. OXTR rs2268498 bölgesi için gradiyent PCR agaroz jel elektroforezi görüntüsü

4.4 Real-Time PCR Tek Nükleotid Polimorfizm Analizi Sonuçları

Rs2268498 SNP bölgesi için Roche Lightcycler 480 II ile yapılan genotiplleme işlemi sonucu 140 hasta ve 140 kontrol grubu için PCR sonuçları aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

OXTR gen bölgesi rs2268498 SNP alleli araştırılmıştır ve bu SNP bölgesi için risk alleli (minör allel) “C” olarak kabul edilmiştir. OXTR genotip ve allel profillerinin Real-Time PCR ile belirlenmesinde kullanılan erime eğrisi analizi örnekleri “Bölüm 3, Materyal ve Metod” bölümünde detaylı sunulmuştur.

Çalışmamızın sonucunda kontrol grubunda rs2268498 TT alleli genotipinde 41, CT genotipinde 64 , CC genotipinde de 35 gönüllü mevcuttur. Hasta grubunda ise TT genotipi 42, CT genotipi 63, CC genotipi de 35 gönüllü olarak bulunmuştur.

Dağılım, Hardy-Weinberg dengesindedir. Hasta ve kontrol grubunun OXTR genotipi dağılımı incelenmiş, rs2268498 (CC, CT, TT) polimorfizlerinin sıklığı karşılaştırılmıştır. Her iki gruba ait allel frekansları, allelere ait % oranları Tablo 11’de bulunmaktadır. rs2268498 genotipi incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda en sık rastlanan genotip CT’dir. Takip eden genotipler ise sırasıyla TT ve CC’dir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubuna ait OXTR allel genotip dağılımı ve % oranları

ALLELLER	Hasta (n=140)		χ^2 : 1,338 P: 0.247 F: 0.097	Kontrol (n=140)		χ^2 : 0,989 P: 0.320 F: 0.078
	Gözlenen	Beklenen HW Frekansı		Gözlenen	Beklenen HW Frekansı	
T alleli	0,525	0,525		0,521	0,521	
C alleli	0,475	0,475		0,479	0,479	

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu OXTR genotiplerinin allel frekans dağılımı

	HASTA GRUBU		χ^2 :1,338	KONTROL GRUBU		χ^2 :0,989
	Gözlenen Genotip Frekansı	HW Genotip Frekansı		Gözlenen Genotip Frekansı	HW Genotip Frekansı	
TT	42	38,59		41	38,06	
CT	63	69,83		64	69,87	
CC	35	31,59		35	32,06	

Tablo 13. Hipertansif bireylerde allel frekans değişimine bağlı OXTR rs2268493 polimorfizmi ile hastalık ilişkisi

Klinik Tablo	Alleller		
	T alleli	C alleli	
Hipertansif	147	133	O.R.: 0.986 C.I. :[0.708-1.373]
Normotansif	146	134	χ^2 : 0.01 P: 0.932

Tablo 14. Hipertansif bireylerde heterozigotluğa bağlı risk gelişimi

Klinik Tablo	Genotipler		
	CC	CT	
Hipertansif	35	63	O.R.: 1,016 C.I. :[0,567-1,82]
Normotansif	35	64	Z value: 0.053 P: 0,068

Tablo 15. Hipertansif bireylerde homozigotluğun hipertansiyon risk gelişimine etkisi

Klinik Tablo	Genotipler		
	CC	TT	
Hipertansif	35	42	O.R.: 0,976 C.I. :[0,517-1,844]
Normotansif	35	41	χ^2 : 0.02 Z value:0,074 P: 0,94

Tablo 16. Hipertansif bireylerde allel pozitifliğinin hipertansiyon risk gelişimine etkisi

Klinik Tablo	Genotipler		O.R.: 1 C.I. :[0.582-1,718] χ^2 : 0.00 z-value:0,00 P: 1,0
	TT+CT	CC	
Hipertansif	105	35	
Normotansif	105	35	

Çalışmamızın sonuçları istatistiksel olarak yorumlandığında, T allelinin C ye dönüşmesi hipertansiyon bireylerde Hardy Weinberg dengesinde bir değişikliğe neden olmamıştır. Ayrıca allel sıklığının farklılığı açısından değerlendirildiğinde OXTR rs2268498 polimorfizmi ile hipertansiyon riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [Odds Ratio=0.986 %95CI 0.708-1.373; χ^2 =0.01; p=0.933].

Heterozigot genotipte (CT) olan bir bireyin hipertansiyon hastası olma riski TT genotipindeki bireyle aynıdır [Odds ratio=1.067; C.I.=[0.612-1.859]; χ^2 =0.02 ve p=0.887. Her iki alleli de mutant olan "CC" birey ile yabancı tipe sahip olan bireyin TT hipertansiyon geliştirme riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır [Odds ratio=0,976; C.I.=[0,517-1,844]; χ^2 =0.02 ve p=0.94]. Allel pozitifliği de hipertansiyon riskine etki etmemektedir [Odds ratio=0,966; C.I.=[0.579-1.614]; χ^2 =0.02 ve p=0.895].

Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermediği için kontrol grubumuz 50 yaş üzeri hastalar ile alt gruplama yapılarak yeniden değerlendirildi.

Tablo 17. Hipertansiyon hastaları ve 50 yaş üstü kontrol grubuna ait OXTR allel genotip dağılımı ve % oranları

ALLEL ER	Hasta (n=140)			50 yaş üstü Kontrol (n=95)		
	Gözlenen	Beklenen HW Frekansı		Gözlenen	Beklenen HW Frekansı	
T alleli	0,525	0,525	χ^2 : 1,338 P: 0.247	0,521	0,521	χ^2 : 0,007 P: 0,932
C alleli	0,475	0,475	F: 0.097	0,479	0,479	F: 0,009

Tablo 18. Hipertansiyon hastaları ve 50 yaş üstü kontrol grubunun OXTR genotiplerinin allel frekans dağılımı

	HASTA GRUBU		50+ KONTROL GRUBU		
	Gözlenen Genotip Frekansı	HW Genotip Frekansı	Gözlenen Genotip Frekansı	HW Genotip Frekansı	
TT	42	38,59	26	25,79	$\chi^2:0,007$
CT	63	69,83	47	47,42	
CC	35	31,59	22	21,79	

Tablo 19. Hipertansif bireylerin 50 yaş üstü sağlıklı bireylere göre allel frekans değişimi ile hastalık ilişkisi

Klinik Tablo	Alleller		
	T alleli	C alleli	
Hipertansif	147	133	O.R.: 0,984 C.I. :[0.681-1.423]
50 yaş üstü Normotansif	99	91	$\chi^2: 0,01$ P: 0,933

Tablo 20. Hipertansif bireylerin 50 yaş üstü sağlıklı bireylere göre heterozigotluğa bağlı risk gelişimi

Klinik Tablo	Genotipler		
	CC	CT	
Hipertansif	35	63	O.R.: 1,19 C.I. :[0,62-2,28] Z value: 0.051
50 yaş üstü Normotansif	22	47	P: 0,061

Tablo 21. Hipertansif bireylerde homozigotluğun 50 yaş üstü hipertansiyon risk gelişimine etkisi

Klinik Tablo	Genotipler		
	CC	TT	
Hipertansif	35	42	O.R.: 0,985 C.I. :[0,478-2,031] χ^2 : 0.00
50 yaş üstü Normotansif	22	26	z-value:0,041 P: 0,97

Tablo 22. Hipertansif bireylerde allel pozitifliğinin 50 yaş üstü hipertansiyon risk gelişimine etkisi

Klinik Tablo	Genotipler		
	CC	TT+CT	
Hipertansif	35	105	O.R.: 1 C.I. :[0.582-1,718] z-value:0,00
50 yaş üstü Normotansif	22	73	P: 1,0

50 yaş üstü kontrolle hipertansif bireyleri karşılaştırdığımızda T yabanıl allelin C mutant allele dönüşmesi hipertansiyon riski ile ilişkili bulunmamıştır. [OR:0.954, %95 CI: 0.642- 1.419, $\chi^2=0.05$, $p=0.81$]. Ayrıca homozigot mutant "CC" genotipte olan yada heterozigot "CT" genotipte olan bireyin hipertansiyon riski yabanıl tipteki "TT" bireyle benzer bulunmaktadır.

Sonuç olarak OXTR rs2268498 polimorfizmi hipertansiyon riski açısından hipertansif bireyler kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde; OXTR rs2268498 polimorfizmi dominant, resesif ve eklemeli modeled hipertansiyon için anlamlı bir risk faktörü değildir (Sırasıya $OR_{\text{dominant}}:0,966$ %95 CI:057-1,61, $p:0,9$; $OR_{\text{resesif}}:1$ %95 CI:0,58-1,71, $p:1.0$ ve $OR_{\text{overall}}: 0.98$).

ve p:0,93). Hipertansiyonun 50 yaş üzerinde artması nedeniyle sağlıklı kontrol grubumuzu 50 yaş ve üzeri bireyleri sağlıklı kontrol olduklarını kabul ederek yaptığımız alt grupta benzer şekilde dominant, reseif ve eklemeli modelde rs2268498 polimorfizminin hipertansiyonla ilişkisi bulunmamıştır [Sırasıyla OR_{dominant}:0,966, %95 CI:0,57-1,61, p:0,90; OR_{resesif}:1, %95 CI:0,58-1,71, p:1 ve OR_{overall}:0,99, p:0,93].



4. TARTIŞMA

Hipertansiyon, etiyojisi tam olarak belirlenememiş, hastalık gelişim riskinin multifaktöriyel olarak artabildiği, yüksek oranda yeti yitimi, mortalite ve ko-morbid çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilen, tedavisi için 370 milyar dolar civarında küresel ekonomik yük yaratan metabolik bir hastalıktır.

Araştırmamıza OXTR geninin 3. intronunda bulunan rs2268498 C/T Tek Nükleotid Polimorfizminin bireylerde hipertansiyon gelişimine etki edip etmediği konu edilmiştir. Risk allelimiz, minör allel olan C olarak değerlendirildiğinde, frekans değerleri açısından hasta grubumuz ile kontrol grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir. Hem hasta hem de kontrol grubumuzda C allel frekansı 0.48 bulunmuştur. Daha önce yapılan popülasyon çalışmalarında C allelinin frekansı Vietnam popülasyonunda 0.25, Amerika popülasyonunda 0.34, Aşkenzi Yahudilerinde 0.41, Estonya popülasyonunda 0.42, Kuzey İsveç popülasyonunda 0.43, Avrupa popülasyonunda 0.45 olarak bulunmuştur. Minör allel frekans değerlerine bakıldığında çalışmamızda gözlenen sonuçlar ışığında Türk popülasyonu hasta ve sağlıklı kontrol grubu için en yakın Avrupa popülasyonuna benzerdir.

Kontrol grubu yaş ortalaması $56,42 \pm 12,85$, hasta grubu yaş ortalaması ise $64,01 \pm 9,48$ olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalamalarına bakıldığında hasta grubunun yaş ortalamasının daha ileri olduğu gözlemlenmiştir. Bunun üzerine ileri yaş etkeninin hastalık gelişimine olan etkisini elimine etmek amacıyla yalnızca 55 yaş ve üzeri hastalar istatistiğe dâhil edilmiştir. Yapılan istatistik sonucunda rs2268498 varyasyonu ileri yaş hasta grubunda da hipertansiyonla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Chiodera ve ark., yaptığı çalışmada oksitosin seviyesinin yaşa bağlı olarak değişmediği bulunmuştur. Yüksek dozda Anjiyotensin II infüzyonunun periferik oksitosin seviyelerini arttırmaktadır. Chiodera ve ark. aynı çalışmada 22-80 yaş aralığındaki erkek hastalarda anjiyotensin II infüzyonunu takiben 60. Dakika sonunda oksitosin seviyelerinde %40 artış kaydedilmiştir; fakat yaşa bağlı oksitosin seviyelerinde bir değişim bulunmamıştır. Bu nedenle yaşa bağlı olarak yapılan alt gruplandırma da tüm yaş gruplarında benzer sonuçlar çıkmıştır (Chiodera ve ark.,

1994). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon prevalansı bakımından tüm yaş grubu ile 50 yaş üstü hasta grubunun benzer olması literatür ile uyumludur.

Kontrol grubumuzun kadın gönüllüleri (n=87) tüm kontrol grubunun(n=140) %62,14'ünü oluşturmaktadır. Hasta grubumuzun kadın gönüllüleri (n=105) tüm hasta grubuna (n=140) oranlandığında ise %75 nin oluşturduğu görülmektedir. TÜİK'in 2003 yılında Türk popülasyonunda yapmış olduğu hipertansiyon prevalans çalışmasına göre ortalama sistolik kan basıncı erkeklerde 126.2 ± 17.4 mm Hg, kadınlarda 129.8 ± 24.2 mm Hg, ortalama diyastolik kan basıncı ise erkeklerde 80.8 ± 11.0 mm Hg, kadınlarda 82.0 ± 14.3 mm Hg olarak hesaplanmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu). Hesaplanan değerlere değerlendirildiğinde sistolik ve diyastolik kan basıncının kadın bireylerde daha yüksek olduğu görülmektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hasta grubumuzda genetik predispozisyonun yanı sıra cinsiyet etkisinin hastalık gelişiminde rol oynuyor olabileceğini akıllara getirmiştir. Cinsiyet hormonlarının oksitosinerjik sisteme olan etkisinden dolayı hem TÜİK verilerinde hem de bizim çalışmamızda kadınlarda hipertansiyon prevalansı daha yüksek bulunmuştur.

Oksitosinerjik sistem ve hipertansiyon arasındaki yakın ilişki pek çok çalışma ile desteklenmiştir. Pournajafi-Nazarloo ve ark., neonatal oksitosin uygulamasının kalpte OXTR mRNA ekspresyonunu, ANP, eNOS ve östrojen reseptör- α 'yı modüle ettiğini göstermiştir (Pournajafi-Nazarloo ve ark., 2007). Jameson ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya göre akut paraventricüler nükleus oksitosin nöron aktivasyonu dinlenme halindeki kalp atım hızı ve ortalama arteriyel basıncı arttırdığı sonucuna varmışlardır (Jameson ve ark., 2016).

Oksitosinin kardiyak parametrelerle ilişkisi, sistatyonin γ -liyaz (CSE)/H₂S yolağıyla açıklanmaktadır. Sistatyonin γ -liyaz (CSE)/H₂S yolağının anti-aterosklerotik, anti-hipertansif, pro-anjiyojenik, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında sağlığa katılım gibi çeşitli kardiyoprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerini aortik vazodilatasyon, vasküler düz kaslardaki potasyum kanallarının direkt stimülasyonu, homosistein üretiminin redüksiyonu ile göstermektedir (Huang ve ark., 2015). (CSE)/H₂S delesyonlu fareler 75-90 mm Hg kadar daha yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda CSE gen delesyonunun eşzamanlı olarak OXTR protein ekspresyonunu azalttığını

gözlememesi üzerine kardiyok CSE'nin kardiyak OXTR ekspresyonunu etkilediğini ve bu kaskadın kardiyovasküler regülasyonda rol oynayabileceğini öne sürmüştür (Merz ve ark., 2018). Söz konusu çalışma CSE/H2S yollarının kardiyoprotektif yönünü OXTR üzerinden gösteriyor olması konusunda fikir sağlamaktadır. Oksitosinin hipertansiyon patofizyolojisindeki mekanizmasını araştıran başka bir araştırmada ise anjiyotensin indüklü hipertansiyon riskini arttırdığı ve bunu kronik hipertansiyonda rol oynayan patolojik sinyal yolağı olan kalsiyum-bağımlı kalsinörin aktivasyonu ile gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır (Phie ve ark., 2015).

Oksitosinin agresyonu azaltıp sosyalleşmeyi arttırdığı ve kronik oksitosin uygulamasının prososyal etkilerinin olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde pozitif duygu durumlarının ve sosyal ilişki içinde bulunma durumunun da daha yüksek oksitosin seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Sosyal izolasyona maruz bırakılan bireylerde oksitosin seviyelerindeki düşüş bu hipotezle açıklanabilmektedir. Grewen ve ark., 2005, sosyal ilişkilerinden daha fazla destek gören çalışma gruplarını daha yüksek oksitosin seviyeleriyle ilişkilendirmiştir. Yüksek sosyal destek gören gruptaki kadınlarda sistolik kan basıncının daha düşük seyrettiği görülmüş, diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı, norepinefrin, kortizon yanıtının değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Aynı çalışmada oksitosin seviyelerinde daha düşük sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve norepinefrin seviyeleri izlenmiştir. Bu etkiler erkeklerde görülmemesine rağmen kadınlarda gözlemlenmiştir. Bu durum ise östrojenin oksitosin aktivitesi ve reseptöre bağlanmasına olan etkisi şeklinde yorumlanmıştır. Grippo ve ark., 2009, yetişkin çayır farelerini 4 hafta boyunca sosyal izole ettiği ve çift şeklinde gruplandırıldığı 2 gruba ayırmıştır. 3 ve 4. hafta 14 gün boyunca 20 mikrogram/50 mikrolitre subkutan oksitosin uygulamıştır. Sosyal izolasyon çayır farelerinde bazal kalp atım hızını arttırmış, kalbin vagal regülasyonunu azaltmıştır. Oksitosin uygulaması çift halindeki farelerde kardiyak yanıtı etkilememiştir. Bu bulgu, oksitosinin kronik sosyal stresörlere yanıt olarak gelişen davranışsal ve kardiyak disfonksiyona karşı koruyucu etkisi şeklinde yorumlanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar açısından fiziksel ve emosyonel stresin bir risk faktörü oluşturduğu geniş çapta bilinen bir durumdur. Kardiyovasküler durumu incelemeye yönelik yapılan çalışmalarda, çalışma grubunun stresörlere maruz

bırakılarak kardiyovasküler parametrelerin değişiminin konu edildiği çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. Oksitosin fiziksel ve emosyonel stresin sebep olduğu kardiyak parametre bozukluklarında koruyucu etki göstermektedir. Stresörler ile oluşan kardiyovasküler ve sempatik stres yanıtlarını inceleyen bir çalışmada, soğuk uyarıcı sırasında oksitosin seviyelerinin artmış olduğu, kalp atım hızının ise istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış olduğu ifade edilmiştir. Bu değişikliğe sempatik aktivitenin düşmesi, parasempatik aktivitenin artışı, veya oksitosinin kardiyak dokudaki direkt etkisinin sebep olabileceği düşünülmüştür (Grewen ve ark., 2011).

Akut ve kronik stres, kardiyolojik şikayetlerin, kardiyovasküler hastalıkların gelişimini ve seyrini etkileyen en önemli psikososyal risk faktörüdür. Stres, fizyolojik olarak HPA aktivasyonu ve sonrasında adrenal korteksten glukokortikoid hormon salımı yardımıyla gerçekleşir. Glukokortikoidler, vasküler endotel ve kardiyomiyositler üzerinde yer alan reseptörleri ile kardiyovasküler etkiler ve stres yanıt mekanizmalarını meydana getirir. Oksitosin, anti-stres özelliğe sahip bir nörohormon olarak bu etkisini hipotalamohipofizer adrenal aksı (HPA) inhibe ederek gösterir (Burford ve ark., 2017). Oksitosinin HPA inhibisyonu yapmasına ilişkin hipotez, Neumann ve ark.'nın yaptığı bir çalışma ile desteklenmiştir. Çalışmada stresöre maruz bırakılan dişi son gebelik döneminde olan ratlar ve gebe olmayan ratlar arasında HPA' nın bir elemanı olan ve stres durumunda artış gösterdiği bilinen bir parametre olan ACTH düzeyleri karşılaştırılmış, son gebelik dönemindeki ratlarda eksternal stresörlerin meydana getirdiği etkinin güçlü bir şekilde azalmış olduğu görülmüştür (Neumann ve ark., 2003). Yapılan çalışmalar stres yönetim programlarının istirahat halinde kalp hızında azalma, kalp hızı değişkenliğinde, egzersiz toleransında ve HDL kolesterol düzeyinde artma gibi kardiyovasküler faydalarını rapor etmişlerdir (Kocaman-Yıldırım ve Öztürk, 2016). Oksitosinle sağlanan anti-stres aktivite de bu anlamda kardiyak sağlığın korunması açısından önemlidir.

Oksitosin reseptör rs2268498, rs53576 gen polimorfizmine ve oksitosin rs2740210, rs4813627 gen polimorfizmine sahip olan infantlarda maternal sözlü agresif davranış biçiminin 5-6 yaş çocukluk dönemindeki kan basıncına etkisi Smarius ve ark. tarafından araştırılmış sözlü strese maruz bırakılan infantların 5-6

yaştaki kan basıncı, kalp atım hızı, kardiyak otonom sinir aktivasyonunda görülen değişiklikler ölçülmüştür. Yalnızca rs53576 GG varyantına sahip bireylerde 5-6 yaştaki sistolik kan basıncının artmış olduğu gözlenmiştir (Smarius ve ark., 2019).

Jacondino ve ark. 2019 oksitosinin kan basıncının düzenlenmesi ve atriyal natriüretik peptidin salınması gibi hemodinamik mekanizmalarda önemli bir rol oynaması nedeniyle Brezilya popülasyonunda OXTR genine ait rs225429 polimorfizminin yetişkin bireylerde kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştırmıştır. Söz konusu çalışmada bu polimorfizme sahip bireylerde ile hipertansif hastalık görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmıştır (p=0.569) (Jacondino, 2019).

Bizim çalışmamızda T allelinin minör allel olan C'ye değişmesi hipertansiyon riskine etki etmemiştir yani allel sıklığının farklılığı açısından değerlendirildiğinde OXTR rs2268498 polimorfimi ile hipertansiyon riski arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0.93). Heterozigot genotipteki bir bireyin hipertansiyon hastası olma riski homozigot yabancı bir bireyin hipertansiyon riski ile aynıdır. Homozigot mutant ve homozigot yabancı bireylerin de hipertansiyon risk gelişimi açısından farklılık göstermediği görülmüştür. Dominant, resesif ve eklemeli modeller açısından da OXTR rs2268498 polimorfizmi ile hipertansiyon riski arasında bir ilişki bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında Oksitosin (OXT) ve oksitosin reseptör (OXTR) polimorfizmlerinin genellikle sosyal izolasyon, depresyon gibi psikolojik parametrelerle ilişkilendirilmiştir. Buna karşın “aşk hormonu” olarak bilinen nöropeptid yapılı molekülün karbonhidrat ve lipid meta-modülasyonunu veya depresyona bağlı olarak kardiyovasküler risk parametreleri ile ilişkili olabileceği çalışılmamıştır. Buna karşın; oksitosinin metabolik ve kardiyovasküler sistemüzerinde ki ilişkisi nedeniyle OXTR polimorfizimindeki rolünü aydınlatmak için diğer popülasyonlarda tek nükleotid çalışmaları ile desteklenecek GWAS analizleri ve OXTR gen bölgesinin dizi analiz çalışmaları hipertansiyonla ilişkisinin varlığı yâd yokluğunu kesin olarak belirleyecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon, kardiyovasküler ve renal hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Tedavi edilmediği takdirde morbidite ve mortalite oranlarını artırması hipertansiyon etiyojisinde rol oynayan faktörlerin daha net belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Literatürdeki mevcut çalışmalar oksitosinin sosyal ilişkiler ve empati üzerine etkisine yoğunlaşmıştır. Buna karşın oksitosin knock-out fare çalışmaları; tavşanlarda yapılan in-vivo ve in vitro deneyler oksitosinin kardiyak parametreler üzerindeki etkisini göstermiştir. Oksitosin doğum ve süt verme gibi gebelikle ilişkili bir hormon olmasına rağmen; oksitosin reseptörlerinin bazı beyin bölgeleri dışında kalbin odacıklarından, bazı periferik arterlerden de üretilip salgılanıyor olması ve bu peptidin erkek bireylerde de görülmesi, farklı bazı kardiyovasküler fonksiyonlara da etki ediyor olduğunu düşünmeye yönlendirmiştir. Literatürde oksitosin reseptör polimorfizmi (OXTR) hipertansiyon ilişkisini araştıran diğer bir çalışma da da Brezilya popülasyonunda rs225429 polimorfizmi ilişkisiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmaya benzer bir şekilde OXTR rs2268498 polimorfizmi hipertansiyon ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte dişilerde anlatımı dönemsel artan bir hormon olması ve diğer hormonlarla etkileşimi nedeniyle oksitosin ve oksitosin reseptörleri ile kalp hastalıkları ilişkisi bir karakutudur. Bu açıdan oksitosin ve oksitosin reseptörlerinin (OXTR) kardiyak parametrelerle ilişkisinin detaylı bir şekilde anlaşılması için, kalsiyum dinamikleri üzerindeki hormon etkileri, metabolizma hızı ve etkileyen diğer parametrelerin (vitamin D seviyesi vb.) sistematik olarak incelenmesi gerekmektedir.

Ayrıca, oksitosinin gebelik döneminde artan bir nörohormon olması sebebiyle, oksitosin hipertansiyon ilişkisinin gebe gönüllülerde çalışılmasıyla preeklampsi patofizyolojisi aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

OXTR rs2268498 polimorfizminin hipertansiyon riski üzerine etkisi bulunmamıştır. Çalışmamız literatürde Türk popülasyonunda OXTR rs2268498 polimorfizminin allel ve genotip frekansının araştırıldığı ilk çalışma olup Türk popülasyonu gen ve allel frekansı bakımından Avrupa popülasyonuna benzerdir. Jacondino ve ark. tarafından yeni eklenen diğer bir çalışmada yaşlı bireylerde OXTR

genine ait rs225429 polimorfizminin kardiyak parametreler ve hipertansiyon ilişkisine bakıldığında bizim çalışmamıza benzer olması çalışmamızı literatüre uygun kılmıştır. Her iki referans dizinin diğer popülasyonlarda da çalışılması daha şeffaf olarak hipertansiyon riski üzerine etkisini ortaya koyacaktır. Bununla beraber ileri çalışmalarda oksitosin reseptör geninin hipertansiyonla ilişkisinin daha net açığa çıkarılması açısından gen bölgesinin tam dizisinin hipertansiyon riski ile ilişkisinin çalışılması daha kesin sonuçlar verecektir.



KAYNAKLAR

1. Agita A, Thaha M. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Indones J Intern Med.* 2017; 49(2):158-165.
2. Alizadeh A, Mirzabeglo P. Is oxytocin a therapeutic factor for ischemic heart disease? *Peptides.* 2017;45:66–72.
3. Alizadeh A, Faghihi M, Sadeghipour H, Mohammed Ghasemi F, Khorrami V. Role of endogenous oxytocin in cardiac ischemic preconditioning. *Regul Pept.* 2011; 167:86–90.
4. Allison S. Hypertension: PPAR δ : a link between sodium and glucose homeostasis. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(6):313.
5. Amenta F, Ricci A, Rossodivita I, Avola R, Tayebati S. The Dopaminergic System in Hypertension. *Clin and Exper Hypertension.* 2001; 23:15-24.
6. Aydın Z, Öztürk S. Hipertansiyon Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Haseki Tıp Bülteni.* 2014; 251-255.
7. Babalık E. Hipertansiyon Patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2005; 18(2):25-32.
8. Babinska A, Kaszubowski M, Kmiec P, Sworczak KS. Adipokine and cytokine levels in patients with adrenocortical cancer, subclinical Cushing's syndrome and healthy controls. *Steroids.* 2018; 140:39-44.
9. Balazova L, Krskova K, Suskova M, Sisoovsky V, Hlavacova N, Olszanecki R, Metabolic effects of subchronic peripheral oxytocin administration in lean and obese zucker rats. *J Physiol Pharmacol.* 2016; 67:4531-541.
10. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ.* 2011; 322:912-916.
11. Benk D. Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda dinoproston, misoprostol ve oksitosin kullanımlarının karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi.* 2006; 1-88.
12. Berends Y, Tulen J, Wierdsma A, van Pelt J, Kushner S, Van Marle H. Oxytocin, vasopressin and trust: Associations with aggressive behavior in healthy young males. *Physiol Behav.* 2019; 204:180-85.
13. Bhagani S, Kapil V, Lobo M. Hypertension. *Medicine.* 2018; 46:509-515.

14. Jacondino BC, Alves Borges C, Schlater Rosemberg L, da Silva IG, da Luz Correa B, Valle Gottlieb MG. Association of oxytocin levels and oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) with cardiovascular risk factors in Brazilian elderly from Primary Health Care. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019; 84:103903.
15. Bolívar J J. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *Int J Hypertens.* 2013; (3) 547809:11.
16. Busnardo C, Tavares RF, Resstel LBM, Elias LLK, Correa FMA, Paraventricular nucleus modulates autonomic and neuroendocrine responses to acute restraint stress in rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2010; 158: 51–57.
17. Burford NG, Webster NA, Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2017; 16:18(10).
18. Campbell A. Oxytocin and Human Social Behavior. *Pers Soc Psychol Rev.* 2010;14(3): 281–295.
19. Chang W, Lee I, Chen K, Chi M, Chiu N, Yao W. Oxytocin receptor gene rs53576 polymorphism modulates oxytocin-dopamine interaction and neuroticism traits mdash a SPECT study. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 47:212-20.
20. Chiodera P, Volpi R, Capretti L, Caiazza A, Marchesi M, Caffari G, Rossi G, and Coiro V. Oxytocin response to challenging stimuli in elderly men. *Regul Pept.* 1994; 51:169-176.
21. Costa-e-Sousa R, Pereira-Junior P, Oliveira P, Olivares E, Werneck-de-Castro J, Mello D. Cardiac effects of oxytocin: Is there a role for this peptide in cardiovascular homeostasis? *Regul Pept.* 2005; 132:107-112.
22. Covic A, Segall L. Sympathetic and Renin–Angiotensin Activity in the Pathophysiology of Hypertension. Iasi: Springer International Publishing. 2015;35:723-749.
23. Cox E, Stuebe A, Pearson B, Grewen K, Rubinow D, Meltzer-Brody S.

- Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 55: 164—172.
24. Çiçek S, Uğur K. Yeni tanı hipertansiyon hastalarında ve tip 2 diabetes mellituslu olup yeni gelişen hipertansiyon hastalarında cerebellin ve katekolamin (epinefrin ve norepinefrin) düzeylerinin karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi*. 2018; 6.
 25. De Cagna F, Fusar-Poli L, Damiani S, Rocchetti M, Giovanna G, Mori A. The Role of Intranasal Oxytocin in Anxiety and Depressive Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019; 17(1):1-11.
 26. Delacroix S, Chokka RG, Worthley SG. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *J Neurol Neurophysiol*. 2014; 5:6:1000250.
 27. Demirci N, Gürkan Ö, Arslan H, Ekşi Z. Oksitosin Uygulamalarında Hekim, Ebe ve Hemşirelerin Rolü. *Perinatoloji Dergisi*. 2005; 13:3:129-137.
 28. Ding C, Leow M, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obes Rev*. 2018; doi: 10.1111.
 29. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin Improves “Mind-Reading” in Humans. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:731–733.
 30. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson, EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Research*. 2002; 53, 688–708.
 31. Ecdar T. Renin inhibisyonu ve böbrek. *Arch Turk Soc Cardio*. 2009; Suppl 7:28- 31.
 32. Erickson EN, Emets CL. Breastfeeding Outcomes After Oxytocin Use During Childbirth: An Integrative Review. *J Midwifery Womens Health*. 2017; 62(4):397-417.
 33. Faghihi M, Alizadeh A, Khorri V, Latifpour M, Khodayari S. The role of nitric oxide, reactive oxygen species, and protein kinase C in oxytocin-induced cardioprotection in ischemic rat heart. *Peptides*. 2012; 37: 314–319.
 34. Fang A, Treadway M T, Hofmann SG. Working hard for oneself or others: Effects of oxytocin on reward motivation in social anxiety

- disorder. *Biol Psychol.* 2017; 127: 157–162.
35. Giel K, Zipfel S, & Hallschmid M. Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review on Emerging Findings and Perspectives. *Curr Neuropharmacol.* 2018; 16: 1111-1121.
 36. Gimpl G, Fahrenholz F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiol Rev.* 2001; 81, No. 2: 629-683.
 37. Grewen KM, Light KC. Plasma oxytocin is related to lower cardiovascular and sympathetic reactivity. *Biol Psychol.* 2011; 87: 340-349.
 38. Grewen, KM, Girdler SS, Amigo J, Light, KC. Effects of Partner Support on Resting Oxytocin, Cortisol, Norepinephrine, and Blood Pressure Before and After Warm Partner Contact. *Psychosom Med.* 2005; 67:531–538.
 39. Grippo, AJ, Trahanas, DM, Zimmermann RR, Porges, SW, Carter, CS. Oxytocin protects against negative behavioral and autonomic consequences of long-term social isolation. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10): 1542–1553.
 40. Gunawardane P, Grossman A. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 956: 239-259.
 41. Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin Revisited: Its Role in Cardiovascular Regulation. *J Neuroendocrinol.* 2012; 24: 599–608.
 42. Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin: Old Hormone, New Drug. *Pharmaceuticals.* 2009; 2: 168-183.
 43. Gutkowska J, Jankovski M, Antunes-Rodriguea J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47(3): 206-214.
 44. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, Floras JS. Estradiol Induces Discordant Angiotensin and Blood Pressure Responses to Orthostasis in Healthy Postmenopausal Women. *Hypertension.* 2005;45(3):399-405.
 45. Houshmand F, Faghihi M, Zahediasl S. Role of Atrial Natriuretic Peptide in Oxytocin Induced Cardioprotection. *Heart Lung Circ.* 2015; 24: 86–93.

46. Huang S, Li H, Ge J. A cardioprotective insight of the cystathionine γ -lyase/hydrogen sulfide pathway. *IJC Heart & Vasculature*. 2015; 7:51–57.
47. Hussien N, Mousa A. Could nitric oxide be a mediator of action of oxytocin on myocardial. *Gen. Physiol. Biophys.* 2016; 35: 353–362.
48. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Clinical practice guideline oxytocin to accelerate or induce labour. Guideline No:36: Version: 1.0. 2016.
49. Jackson K, Palma-Rigo K, Nguyen-Huu T, Davern P, Head G. Major Contribution of the Medial Amygdala to Hypertension in BPH/2J Genetically Hypertensive Mice. *Hypertension*. 2014; 63(4): 811-818.
50. Jameson H, Bateman R, Byrne P, Dyavanapalli J, Wang X, Jain V, Mendelowitz D. Oxytocin neuron activation prevents hypertension that occurs with chronic intermittent hypoxia/hypercapnia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 1;310(11):H1549-57.
51. Jankowski M, Hajjar F, Kawas, S., Mukaddam-Daher S, Hoffman G, McCann S, Rat heart: A site of oxytocin production and action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95:14558-14563.
52. Jones C, Barrera I, Brothers S, Ring R, Wahlestedt C. Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017; 19:193-201.
53. Kabakçı G. Güncel kılavuzlar eşliğinde hipertansiyon tedavisi ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin gelişen rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol*. 2013; 41 Suppl 5:1-9.
54. Kabilan A. Pharmacological Role of Oxytocin – A Short Review. *J. Pharm. Sci. & Res*. 2014; 6(4): 220-223.
55. Keech B, Crowe S, Hocking DR. Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 87: 9–19.
56. Kılıç M, Uzunçakmak T. Hipertansiyon Hakkındaki Eğitimin Hipertansiyon Kontrolüne Etkisi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2016; 1(1): 13-19.
57. Kocaman-Yıldırım N, Öztürk S. Kardiyovasküler Hastalıklarda Güncel Psikososyal Yaklaşımlar. *J Cardiovasc Nurs*. 2016; 7 Suppl 2:60-68.
58. Konukoğlu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 10.1007.

59. Kraaijenvanger E, He Y, Spencer H, Smith A, Bos P, Boks M. Epigenetic variability in the human oxytocin receptor (OXTR) gene: A possible pathway from early life experiences to psychopathologies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 96: 127–142.
60. Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(12): 700-709.
61. Lee CY, Burnett J. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev.* 2007; 12:131–142.
62. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Failure Clin.* 2018; 14:13–25.
63. Merz T, Lukaschewski B, Wigger D, Rupprecht A, Wepler M, Gröger M, Hartmann C, Whiteman M, Szabo C, Wang R, Waller C, Radermacher P, McCook O. Interaction of the hydrogen sulfide system with the oxytocin system in the injured mouse heart. *Intensive Care Med Exp.* 2018;19;6(1):41.
64. Moberg K, Prime D. Oxytocin effects in mothers and infants during breastfeeding. *Infant.* 2013; 9(6) : 201-206.
65. Modena MG. Hypertension in Postmenopausal Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014; doi: 10.1007
66. Moretti C, Lanzolla G, Moretti M, Gnessi L, Carmina E. Androgens and Hypertension in Men and Women: a Unifying View. *Curr Hypertens Rep* , 2017; 19:Suppl 44:1-8.
67. Morillo AFC, Gabriel MA, Fernandez IO, Rodriguez BM, Duque MD, Martinez AM. The Relationship of the Administration of Intrapartum Synthetic Oxytocin and Breastfeeding Initiation and Duration Rates. *Breastfeed Med.* 2017; 12(2):1-5.
68. Mukaddam-Daher S, Yin YL, Roy J, Gutkowska J, Cardinal, R. Negative Inotropic and Chronotropic Effects of Oxytocin. *Hypertension.* 2001; 38(2): 292-6.
69. Neumann ID, Bosch OJ, Toschi N, Torner L, Douglas AJ. No Stress Response of the Hypothalamo-Pituitary- Adrenal Axis in Parturient Rats: Lack of Involvement of Brain Oxytocin. *Endocrinology.* 2003; 144(6):2473–2479.
70. Nishina K, Takagishi H, Fermin A, Inoue-Murayama M, Takahashi H,

- Sakagami M. Association of the oxytocin receptor gene with attitudinal trust: role of amygdala volume. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2018; 1091–1097.
71. Oğuz A. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2009; 37 Suppl 6:4-12.
72. O'Shea P, Griffin T, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clinica Chimica Acta*. 2017;465:131-143.
73. Öksüz E. Hipertansiyonda Klinik Değerlendirme ve İlaç Dışı Tedavi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2004; Cilt 13, Sayı 3, 99-104.
74. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. *Circ Res*.2015; 116(6): 937-959.
75. Padmanabhan T, Dani S, Chaopra V, Guha S, Vasnawala H, Ammar, R. Prevalence of sympathetic overactivity in hypertensive patients e A pan India, non-interventional, cross sectional study. *Indian Heart J*. 2014; 66 , 686-690.
76. Pappachan J, Buch H. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Adv Exp Med Biol* . 2016; 956: 215-237.
77. Phie J, Haleagrahara N, Newton P, Constantinoiu C, Sarnyai, Z, Chilton L, Kinobe R. Prolonged Subcutaneous Administration of Oxytocin Accelerates Angiotensin II-Induced Hypertension and Renal Damage in Male Rats. *PLoS One*. 2015. 22;10(9):e0138048.
78. Pournajafi-Nazarloo H, Perry A, Partoo L, Papademetriou E, Azizi F, Carter CS, Cushing BS. Neonatal oxytocin treatment modulates oxytocin receptor, atrial natriuretic peptide, nitric oxide synthase and estrogen receptor mRNAs expression in rat heart. *Peptides*. 2007; 28(6):1170-7.
79. Rodriguez SM, Saslow LR, Garcia N, John, OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Psychological and Cognitive Sciences*. 2009; 106(50): 21437-21441.
80. Rosas-Peralta M, Jimenez-Genchib GM. New Challenges for Treatment in Hypertension. *Archives of Medical Research*. 2018; 49(8):548-557.

81. Say GN, Müjdeci M. Oksitosin ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 2016; 8(2):102-113.
82. Smarius LJCA, Strieder TGA, Doreleijers TAH, Vrijkotte TGM, Zafarmand MH, de Rooij SR. Common oxytocin polymorphisms interact with maternal verbal aggression in early infancy impacting blood pressure at age 5-6: The ABCD study. *PLoS One*. 2019; 24;14(6):e0216035.
83. Smith S, Rossignol P., Willis S, Zannad F, Mentz R, Pocock S, Neural modulation for hypertension and heart failure. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 320-330.
84. Szyllberg L, Michalski J, Maciejewska M, Marszalek A. Oxytocin and its role and effects – recent findings. *Arch Perinat Med*. 2013; 19(1): 43-49.
85. Takahashi H, Yoshika M, Komiyama Y, Nishimura M. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin–angiotensin–aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. *Hypertens Res*. 2011; 34: 1147–1160.
86. Taylor S, Gonzaga G, Klein L, Hu P, Greendale G, Seeman, T. Relation of Oxytocin to Psychological Stress Responses and Hypothalamic-Pituitary- Adrenocortical Axis Activity in Older Women. *Psychosom Med*. 2006; 68: 238–245.
87. Tostes R, Nigro D, Fortes Z, Carvalho M. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36: 1143-1158.
88. Truchet S. Physiology of Milk Secretion. *est Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017. 31(4): 367-384.
89. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. 2018.
90. Türkiye İstatistik Kurumu. Türk hipertansiyon prevalans çalışması. 2003.
91. Vargas-Martinez, F, Schanler R, Abrams S, Hawthorne K, Landers S, Guzman- Barcenas J, Oxytocin, a main breastfeeding hormone, prevents hypertension acquired in utero: A therapeutics preview. *BBA - General Subjects*. 2016; 1861(1): 3071-3084.
92. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S., . Endothelium-

- dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009; 157: 527–536.
93. Wehrwein E, Joyner M. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. E. Wehrwein, & M. Joyner içinde, *Handbook of Clinical Neurology.* East Lansing: Elsevier. 2013; 117: 89-102.
94. Wong P, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptid. *Adv Physiol Educ.* 2017; 41: 179–185.
95. Yang J, Shen J, Fuller PJ. A practical approach to diagnosing endocrine hypertension. *Nephrology (Carlton).* 2017; 22(9): 663-677.
96. Yeh T, Yang Y, Chiu N, Yao W, Yeh S, Wu J. Correlation Between Striatal Dopamine D2/D3 Receptor Binding and Cardiovascular Activity in Healthy Subjects. *AJH.* 2006; 19: 964–969.
97. Yeyğel Özcan Ç, Aluş Tokat M. Vajinal Dogumda Verilen Oksitosin İndüksiyonun Emzirmeye Etkisi: Literatür İncelemesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2015; 12 (3) :170-174.
98. Yılmaz Aydoğan H, Kurt Ö, Kurnaz Ö, Akadam Teker B, Küçük hüseyin Ö. Koroner kalp hastalığında peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) izoformları. *Turk Biyokim Derg.* 2013; 38 (4): 372–384.
99. Zimmermann , Deris N, Montag C, Reuter M, Felten A, Becker B, Weber B, Markett S. A common polymorphism on the oxytocin receptor gene (rs2268498) and resting state functional connectivity of amygdala subregions A genetic imaging study. *Neuroimage.* 2018 1 1 9 1 10.
100. Erişim adresi: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/consult/diagnosis>. Erişim tarihi: 26.07.2019.

EKLER

Ek 1. Özgeçmiş

Ek 2. Spiralli Tez Kontrol Formu

Ek 3. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Yazısı



Ek 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Begüm			Soyadı	DERMENCİ
Doğum Yeri	Çanakkale	Uyruğu	T.C.	Doğum Tarihi	30.07.1992
E-mail	bdermenci@yandex.com			Tel	0(533) 654 1996

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2015

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Farmakovijilans Uzman Yardımcısı	Onko-Koçsel İlaçları	Temmuz 2015- Mart 2016
2. Eczacı	Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi	Mart 2016-halen

Yabancı Dil Sınav Notu[#]

YÖKDİL	ÜDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE
90	-	80	-	-	-	-	-	-

A-Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Diğer:

İlgin, S., Kılıç, V., Baysal, M., Aydoğan-Kılıç, G., Uçarcan, Ş., **Dermenci, B.**, Atlı, Ö. "Evidence for Cardiotoxicity Associated with Sertraline in Rats", Toxicology Research 7(2), April 2018.

Dermenci, B., Hız, MM. "Bazı Deri-Türevi Peptitlerin Diabetes Mellitus'ta Terapötik Etkisinin Araştırılması", Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi, (19-22 Nisan 2018), İstanbul.

Hız, MM., Oymak, S., Akkuş, G., **Dermenci, B.** “The genotoxic effects of *Chrysanthemum cinerariifolium* extract on the human blood lymphocyte”, Joint ESENIAS and DIAS Scientific Conference and 8th ESENIAS Workshop, (26-28 Eylül 2018), Bükreş (Sözlü sunum).

Hız, MM., Büyük, B., **Dermenci, B.**, Kılıç, S. “Approaches to Enhance Bioavailability of Topical Application of Tacrolimus”, 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, (26-29 Nisan 2017), İstanbul.

Hız, MM., Büyük, B., **Dermenci, B.** “Importance of Cytochrome Oxidases in Pharmacogenetic Researches”, 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, (26-29 Nisan 2017), İstanbul.

Büyük, B., Hız, M.M., **Dermenci, B.** “CYP2D6 Polymorphism and Clomifen Citrate Concentration”, 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, (26-29 Nisan 2017), İstanbul.

Hız, MM, Akkus, G., **Dermenci, B.** "Evaluation of Chromosome Abnormalities in Human Blood Lymphocytes Caused by Extracts of *Rhamnus Catharticus*", Joint ESENIAS & DIAS Conference 9th ESENIAS Workshop, 2019, Ohrid.

Hız, MM, Akkus G., **Dermenci, B.**, "Evaluation of Chromosome Abnormalities in Human Blood Lymphocytes Induced by Various Ratios of *Chrysanthemum Cinerariifolium* and *Matricaria Recutita Extract*", Joint ESENIAS & DIAS Conference 9th ESENIAS Workshop, 2019, Ohrid.

B-Katıldığı Uluslararası ve ulusal konferans ve kongreler:

Temel İyi Klinik Uygulamaları Kursu, 04.07.2017-06.07.2017 Sertifika No: 26160-1.

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 13.11.2017- 24.11.2017, ÇOMÜDAM.

Klinik Nutrisyon Eğitimi, 05.02.2017-10.02.2017, Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği, Antalya.

Uluslararası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi, Nisan, 2018, İstanbul

C-Sertifikalar:

11. Ulusal Hasta Bilgilendirme Yarışması, 2014, Nisan, Türk Eczacıları Birliği.

McGill University Faculty of Medicine Continuing Health Professional Education, Eylül 2012.

P4 Predictive Preventive Personalized Participatory Medicine Meeting, Anadolu University, Eylül 2012, Eskişehir.

Uluslararası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi, Nisan, 2018, İstanbul

Olympus Mikroskopi Semineri, Nisan, 2018.

Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, (26-29 Nisan 2017), İstanbul.

Joint ESENIAS and DIAS Scientific Conference and 8th ESENIAS Workshop, (26-28 September 2018), Bucharest.

SPİRALLİ TEZ KONTROL FORMU

	Evet	Hayır
1) Amblem renkli ve 2x2 cm boyutunda olmalıdır.		
2) Kapakta sadece başlık bold ve 14 punto, diğer yazılar normal renkte ve 12 punto yazılmalıdır.		
3) Tez savunma sınavında kabul edilmiş tezler için, tezin sırtı tez yazım kılavuzuna uygun olarak düzenlenmiş olmalıdır.		
4) Kabul edilmiş tez konusu ile tezin baş sayfasındaki tez konusu aynı olmalıdır.		
5) Beyan eksiksiz ve imzalı olarak Tez Yazım Kılavuzundaki gibi konmalıdır.		
6) Özet ve Summary 250'şer kelimeyi aşmamalıdır. (1 sayfa)		
7) Anahtar kelimeler (en fazla) 5 adet olmalıdır.		
8) İngilizce özetin başında konu başlığı yazılmalıdır.		
9) Metin ve kaynakların tümü 1,5 aralıklı olmalıdır.		
10) Tezde yazım karakteri olarak "Times New Roman" kullanılmalıdır.		
11) Web sayfa kaynakları metin içinde de geçmelidir (parantez içinde güncelleme tarihi ile birlikte). Kaynaklar bölümünde de cümlelerin en sonunda Erişim adresi ve Erişim tarihi sırasıyla verilmelidir.		
12) Çalışmanın Etik Kurul onayı, varsa kurum onayı tezin en arkasına konmalıdır.		

Tarih: ... / ... / 20...	Tarih: ... / ... / 20...
Öğrenci Adı ve Soyadı,	Danışmanın Adı ve Soyadı,
İmza	İmza

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ SİRALLİ/CİLTİ TEZ YAZIM KONTROL
LİSTESİ

KONTROL BAŞLIĞI	ÖĞRENCİ	DANIŞMAN
Tez yazımında kullanılan yazı tipi	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfa kenar boşlukları	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kapak sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İç kapak sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Onay sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Beyan sayfası içeriği ve düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İçindekiler sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Teşekkür sayfası	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Türkçe özet	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İngilizce özet	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Simgeler ve kısaltmalar dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekiller dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tablolar dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin ön sayfalarının sıralaması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ön sayfaların numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfalarının numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Başlıklarının numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekil, resim ve tablo numaralandırması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Yöntem ve Gereç	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Bulgular	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tartışma	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sonuç ve Öneriler	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kaynaklar	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Atıflar (alıntı ve göndermeler)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ekler (etik kurul onayı, vs)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tez planı	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Dil (anlatım, yazım –imla)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kâğıt ve baskı özelliği	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin son şeklinin elektronik kopyası	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tarih: ... / ... / 20...	Tarih: ... / ... / 20...	
Öğrenci Adı ve Soyadı,	Danışmanın Adı ve Soyadı,	
İmza	İmza	



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 18920478-050.04.04-E.1800150897
Konu : Başvuru İncelemesi

18/10/2018

Sayın Doç. Dr. Meliha Merve HIZ

Yürüttüclüğünü yapmış olduğunuz “Oksitosin Reseptör Gen Polimorfizmleri ile Hipertansiyon Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması“ başlıklı 2011-KAEK-27/2018- E.1800104977 no’lu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 10.10.2018 tarih ve 17-01 no’lu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi:10.10.2018

Karar No: 2018-17

Karar01)2011-KAEK-27/2018-E.1800104977 no’lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Doç. Dr. Meliha Merve HIZ’ın çalışması Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş olup; yapılan oylamada “**ETİK KURUL ONAYINI ALIR**” kararı verilmiştir. (Ecz. Begüm DERMENCİ projede yeraldığından dolayı bu araştırma önerisi için oy kullanmamıştır.)

e-imzalıdır

Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

[Belge Doğrulamak İçin: https://ubys.comu.edu.tr/ERMS/Record/ConfirmationPage/Index](https://ubys.comu.edu.tr/ERMS/Record/ConfirmationPage/Index) adresinden EFEAMFA kodu girerek belgeyi doğrulayabilirsiniz.

Adres : Onsekiz Mart Üniversitesi Terzioğlu Yerleşkesi Bilgi İçin İrtibat : Faize Oturan - Sekreter

Çanakkale

Telefon :

Belgegeçer No :

İnternet Adresi :

e-posta : faizeoturan@comu.edu.tr

