

**T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ADİYAMAN POPULASYONUNDA IL-6 GEN VARYANTLARI İLE
HİPERTANSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DANIŞMAN
YRD.DOÇ.DR. MERAL URHAN KÜÇÜK**

**HAZIRLAYAN
ESİN KARAMAN**

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ADİYAMAN
2013**

TEZ ONAYI

Esin Karaman tarafından hazırlanan “Adıyaman Popülasyonunda IL-6 Gen Varyantları İle Hipertansiyon Arasındaki İlişkinin Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Anabilim Dalı Adı) Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Meral Urhan Küçük

Jüri Üyeleri:

Adı Soyadı:Eyyüp Rencüzoğulları

İmza.....

Adıyaman Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı

Adı Soyadı: Yrd.Doç.Dr. Meral Urhan Küçük

İmza.....

Adıyaman Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı

Adı Soyadı: Yrd.Doç.Dr. Ahmet Genç

İmza.....

Adıyaman Üniversitesi, SHMYO

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Doç. Dr. Mustafa ÖZDEN

.....

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Adıyaman Populasyonunda IL-6 Gen Varyantları ile Hipertansiyon Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Adıyaman Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK

Hipertansiyon, kalp krizi, felç ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sorunlara yol açan Dünyada ve Türkiye’de önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda Adıyaman ilinde yaşayan hipertansiyonlu hastalarda IL-6 geni -572 G/C, -174 G/C polimorfizmlerinin, IL-6 seviyeleri ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra akraba olmayan, hipertansiyon tanısı konmuş 111 hasta ile 108 sağlıklı kişiden alınan kan örneklerinden DNA izole edildi. İlgili primerler kullanılarak -572 G/C, -174 G/C varyantlarını içeren IL-6 gen bölgeleri PCR ile çoğaltıldıktan sonra RFLP yapılmış. Aynı zaman da plazma IL-6 seviyeleri ve CRP düzeyleri ELİSA ile belirlenmiştir. Elde edilen veriler uygun istatistik yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında ne IL-6 -572 G/C ve -174 G/C polimorfizmleri ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,508$ ve $p=0.215$) IL-6 -572 G/C ve -174 G/C polimorfizmlerinin genotip frekansları ile serum IL6 ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Gruplarda genotip ve alel dağılımları Hardy Weinberg dengesindeydi.

Anahtar Kelimeler: IL-6, CRP, Hipertansiyon, Polimorfizm.

ABSTRACT

M.S. Thesis

Investigation of relationship IL-6 gene variants and hypertension in Adıyaman population.

Adıyaman University
Science and Letter Faculty
Department of Biology

Supervisor: Asist. Prof. Meral URHAN-KÜÇÜK

Hypertension is a seriously threatening common health problem in World and Turkey for society and individuals' healths as it causes stroke, hearth attack and renal failure. Previous studies suggested that Interleukin 6 has an important role in inflammation and immunity. These studies also observed that some gene polymorphism increases the risk of hypertension.

The aim of this study was to inversigate the relationship between IL-6 level and hypertension in IL-6 gene -572 G/C, -174 G/C polymorphism in Adıyaman population.

For this porpuse it was investigated 219 non related individuals, 111 hypertensive and diagnosis and 108 normotensive individuals. The samples was isolated their DNAs by using method of salting collapse and amplificated IL-6 gene -572 G/C, -174 G/C locus with spesific primers, after all peformed RFLP by using restriction enzymes. From the same blood samples' plasma we was investigated IL-6 levels by using ELISA kit in microplate reader. Findings were evaluated by appropriate statistical analysis.

There was significant difference in the distribution of neither IL-6 gene -572 G/C nor -174 G/C genotypes between patients and controls (p:0,508, p:0,215). The genotype frequency of IL-6 gene -572 G/C and -174 G/C was not associated with mean concentration of IL6 (p: 0,437) and mean concentration of C-reactive protein (p: 0,946). When we compared IL-6 gene -572 G/C and -174G/C polymorhisms with control and patient groups, we did not find a significant difference. Also, there was no significant difference between this polymorphisms and levels of serum IL-6 and CRP. The distribution of genotypes and alleles in all groups were in accordance with Hardy-Weinberg equations.

Key Words: : IL-6, CRP, Hipertension, Polimorphism.

TEŞEKKÜR

Engin bilgi ve tecrübeleriyle, yapıcı ve öğretici eleştirileriyle, tez çalışmalarım süresince bana ışık tutan, akademik çalışma azim ve kararlılığı veren, büyük desteğini gördüğüm danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Meral Urhan Küçük'e teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmem de pay sahibi olan Prof.Dr. Eyyüp Rencüzoğulları ve Doç.Dr. Yusuf Sevgiler ile diğer bütün hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamda zamanımı ayırarak tezime destek veren Yunus Küçük'ya da çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan ve eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen canım ablam Ebru Kurt'a ve yüksek lisans eğitimim esnasında desteğini esirgemeyen sevgili eşim Harun Karaman'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamıza maddi kaynak sağlayan Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne teşekkür ederim

Esin Karaman

2013

SİMGELER DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AKB	Arteriyal Kan Basıncı
CD	Clusters of Differentiation
CRP	C-Reaktif Protein
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Ethylenediaminetetraacetate
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntra Selluler Adezyon Molekülü
IFN	İnterferon
IFN- γ	İnterferon gama
IgA	İmmünoglobülin A
IL	İnterlökin
JNC	Birleşik Ulusal Komite
MCP	Monosit Kemoattractant Protein
NK	Natural Killer
NO	Nitrik oksit
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PGE	Prostaglandin E
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism (Reaksiyon fragment uzunluk polimorfizmi)
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SNP	Single Nucleotid Polimorphism(Tek nükleotid polimorfizmi)
TNF	Tümör Nekrosiz Faktör
TNF α	Tümör Nekrosiz Faktör Alfa
TNF β	Tümör Nekrosiz Faktör Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: IL-6 geni -572 C/G polimorfizmi agaroz jel görüntüsü.....	34
Şekil 4.1: IL-6 geni -174 C/G polimorfizmi agaroz jel görüntüsü.....	35

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. DSÖ ve Uluslararası Hipertansiyon Derneğinin 18 yaşın üstündeki erişkinlerde, AKB'ye göre Hipertansiyon tasnifi	5
Çizelge 2.2. Birleşik Ulusal Komitenin (JNC)'nin 18 yaşın üstündeki erişkinlerde, kan basıncının sınıflandırılması.....	5
Çizelge 2.3. İnterlökinlerin genel özellikleri ve fonksiyonları	17
Çizelge 4.1. Gruplar arasında kişisel özelliklerin karşılaştırılması 1.....	33
Çizelge 4. 2. Gruplar arasında kişisel özelliklerin karşılaştırılması 2.....	34
Çizelge 4.3. Gruplarda Gözlenen IL-6 geni -174 G/C ile -572 G/C polimorfizm genotip ve alel frekansı	36
Çizelge 4.4. Gruplarda gözlenen IL-6 düzeylerinin, IL-6 geni -572 G/C ile -174 G/C polimorfizmi genotiplerine göre ortalama değerleri.....	37
Çizelge 4.5. Gruplarda gözlenen CRP düzeylerinin IL-6 geni -572 G/C ile -174 G/C polimorfizmlerinin genotiplerine göre dağılımları	39
Çizelge 4. 6. Gruplarda gözlenen serum IL-6 ve CRP aktiviteleri	40

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1.GİRİŞ	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ.....	4
2.1 Hipertansiyonun tanımı, Dünya’da ve Türkiye de hipertansiyon.....	4
2.2 Nedenine göre hipertansiyon	8
2.2.1 Esansiyel hipertansiyon (Primer hipertansiyon).....	8
2.2.2 Sekonder hipertansiyon.....	13
2.3 Hipertansiyonda İnflamasyon.....	15
2.3.1 İnflamasyon.....	15
2.3.2. Sitokinler.....	15
2.3.3. IL-6 geni ve polimorfizmleri.....	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM	24
3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması.....	24
3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler.....	24
3.2.1 Aletler ve cihazlar.....	24
3.2.2 Kimyasal maddeler.....	25
3.2.3 Çözeltiler.....	26
3.3 Yöntem.....	28
3.3.1 DNA izolasyonu.....	28
3.3.2 Moleküler analiz.....	29
3.3.2.1 IL-6 gen varyantlarının belirlenmesi.....	29
3.3.3 IL-6 ve CRP düzeylerinin ölçülmesi.....	31
3.3.4 Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	32

4.BULGULAR.....	33
4.1 Gruplarda Gözlenen IL-6 -174 G/C ile -572G/C Polimorfizmlerinin Frekansı.....	34
4.2 Gruplar Arası IL-6 ve CRP Aktiviteleri ile Genotip İlişkisi.....	37
4.3 Gruplarda Gözlenen IL-6 ve CRP Aktiviteleri.....	40
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	53

1-GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) sürekli yüksek arteriyel kan basıncı ile kendini gösteren sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara yol açması ve toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (Özkeçeci 2007).

Önlenebilir kardiyovasküler hastalıkların başında gelen hipertansiyon, tedavi edilmez ise koroner, serebral ve renal vasküler hastalıklar için büyük bir risk faktörü olup yaşam süresini kısaltmaktadır (Özpancar ve Fesci 2008). Yüksek prevalansı ve yol açtığı hastalık riski artışına bağlı olarak, hipertansiyon tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu hastalık, mortalite risk faktörleri listesinin birinci sırasında yer almasının yanı sıra hastalık yüküne ilişkin risk faktörleri arasında da üçüncü sıradadır (Kearney vd. 2005, Çakmak vd. 2009). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geliştirmekte olan ülkelerde hipertansiyonun kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gelişen hastalık ve ölüm nedenlerinin başında geldiğini ve tüm ölümlerin yaklaşık olarak %20-50'sini kapsayan kalp-damar hastalığı ölümlerinin temel nedenlerinden biri olduğunu belirtmektedir (Özpancar ve Fesci 2008). Antihipertansif tedavinin esas amacı, ölümcül olan kardiyovasküler hastalıklar ile inme oluşumunu azaltmaktır (Boos ve Lip 2006).

2000 yılında dünyadaki erişkin nüfusun %26.4'ünde hipertansiyon bulunmakta iken 2025 yılında popülasyonun %29.2'sinin hipertansif olacağı öngörülmektedir (Çakmak vd. 2009, Yurdakul ve Aytekin 2010). Başka bir deyişle günümüzde yaklaşık 972 milyon hipertansif insan vardır ve 25 yıl sonra bu rakamın 1,5 milyarı aşacağı tahmin edilmektedir (Hacıhasanoğlu 2009). Her yıl yaklaşık olarak 7.1 milyon ölüm vakasının hipertansiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (Choanian vd. 2003, Müller ve Luft 2006, Arslantas vd. 2008, Çakmak vd. 2009, Kayıhan ve Ersöz 2009). Dünyadaki bu hipertansif bireylerin büyük çoğunluğu ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (Hacıhasanoğlu 2009).

Arteryel damarlardaki kan basıncı anlamına gelen tansiyonun üst (sistolik) ve bir de alt (diyastolik) sınırı vardır. Normalde diyastolik tansiyon 80 mmHg'nın, sistolik tansiyon da 120 mmHg'nin altındadır. Sistolik basınç 160 mmHg ve diastolik basınç 95 mmHg üstünde bulunduğu takdirde **hipertansiyon** olarak kabul edilir (Özkeçeci 2007).

Hipertansiyon (HT), genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda oluşan kalbi zorlayan kendini yüksek kan basıncı ile gösteren çok faktörlü kompleks bir hastalıktır (Yamada vd. 2006, Tabassum and Ahmad 2011). Hastalığın oluşumunda kalıtım, aşırı alkol tüketimi, sigara, şişmanlık ve tuz tüketiminin fazla olması gibi bazı etkenlerin rol oynadığı olduğu saptanmış olup, % 5-10 oranındaki hastada ise HT'nin altında başka bir hastalık bulunmaktadır (Ay 2007).

Hipertansiyon primer (esansiyel) ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Sekonder HT çeşitli bozukluğun veya hastalığın bir uzantısı olarak oluşurken, primer HT'un belirgin bir nedeni yoktur. Bununla birlikte primer HT zamanla sekonder HT'un oluşumuna öncülük etmektedir. HT'lu populasyonun büyük bir kısmını primer HT'lu hastalar oluşturmaktadır. Primer HT gen-gen ve gen-çevre etkileşimli olan poligenik bir hastalıktır (Akpolat ve Arık 1996).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipertansiyonun patogeneğinde inflamatuvar mekanizmaların da önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Sesso ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada, normotansif kadınlarda serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile hipertansiyonun ortaya çıkışı arasında pozitif ve güçlü korelasyon saptamışlardır. Serum İnterlökin-6 (IL-6) ve CRP düzeylerinin artışı endotelde nitrik oksit (NO) azalmasına, dolaylı olarak vazomotor regülasyonun bozulmasına ve hipertansiyonun ortaya çıkışına sebep olmaktadır. Yine Sesso ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları bir diğer çalışmada 400 normotansif kadında IL-6 ve CRP gibi iki önemli inflamasyon parametresinin hipertansiyonun ortaya çıkışındaki belirgin rolü ortaya koymuşlardır (Sesso vd. 2006, Yurdakul ve Aytekin 2010).

Kan basıncıyla ilişkili olduğu gösterilen proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 geni, polimorfik bir gen olup kromozom 7p15.3 üzerine lokalizedir. IL-6 geninde birçok tek nükleotid polimorfizmi (SNP-Single nucleotid polimorphism) tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, -634 C/G -628 C/A, -598 G/A, -572 G/C, -174 G/C' dir. Yapılan çalışmalar IL6 polimorfizmleri ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Nakajima vd. 1999, Humphries vd. 2001, Jenny vd. 2002, Tanaka vd. 2005, Tonet vd. 2008, Timasheva vd. 2008, Sanders vd. 2009, Wypasek vd. 2010, Wang vd. 2011).

Bu çalışmamızda IL- 6 geni -572 G/C, -174 G/C polimorfizmlerinin IL-6 plazma seviyeleri ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Hipertansiyon (Yüksek Tansiyon)'un Tanımı, Dünya'da ve Türkiye de Hipertansiyon

Hipertansiyon, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda oluşan çok faktörlü kompleks bir kardiyovasküler hastalıktır (Futbolcu 2004). Kültürel, coğrafik, beslenme, demografik ve genetik faktörlerle ilişkili olarak prevalansı değişkenlik gösterir. Özellikle de gelişmiş ülkelerde en önemli halk sağlığı problemlerinden birisidir ve bazı kardiyovasküler hastalığın direkt sebebidir (Karamahmutoğlu 2007).

Tansiyon damarlardaki kan basıncı anlamına gelir ve genelde kan basıncı ölçümünde iki parametre kullanılır. Bunlardan birincisi, halk arasında büyük tansiyon olarak bilinen sistolik kan basıncı, ikincisi ise halk arasında küçük tansiyon olarak bilinen diastolik kan basıncıdır (Özpancar ve Fesci 2008). Kalbin kasılması sırasında ölçülen kan basıncı **sistolik kan basıncı**, kalbin gevşemesi esnasında ölçülen kan basıncı ise **diastolik kan basıncıdır** (Karadeniz 2008). Ölçülen arteriyel tansiyonun bir üst (sistolik) ve bir de alt (diastolik) sınırı olup, normalde diastolik tansiyon 80 mmHg'nin, sistolik tansiyon da 120 mmHg'nin altındadır (Özpancar ve Fesci 2008). Hipertansiyon tanısı için arteriyel sistolik veya diastolik kan basınçlarından birisinin normalden yüksek olması yeterlidir (Karadeniz 2008, Çelik ve Özdemir 2010).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği, 18 yaşın üstündeki erişkinlerde, arteriel kan basıncının 140/90 mmHg'nin üstüne çıkmasını hipertansiyon olarak kabul etmektedirler (Çizelge 2.1). Amerika Birleşik Milli Hipertansiyon Komitesi ise 130/85mmHg'nin üstünü hipertansiyon olarak kabul etmektedirler (Özcan 1995), (Sağlıker 1999), (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.1 DSÖ ve Uluslararası Hipertansiyon Derneğinin 18 yaş üstü erişkinlerde, arteriyel kan basıncına göre hipertansiyon sınıflandırılması (Özcan 1995)

AKB Sınıfı	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Normal	<140	Ve <90
Hafif HT	140-180	Ve /veya 90-105
Alt grup:		
Sınırdan HT	140-160	Ve/veya 90-95
Orta ve Ağır HT	≥180	Ve/veya ≥105
İzole sistolik HT	≥140	Ve <90
Alt grup		
Sınırdan izole sistolik HT	140-160	Ve <90

Çizelge 2.2. Birleşik Ulusal Komitenin 18 yaş üstü erişkinlerde, kan basıncı sınıflandırılması (Sağlıker 1999)

Sınıf	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Normal	<130	Ve <80
Yüksek normal	130-139	85-89
Hipertansiyon		
1.Evre	140-159	90-99
2.Evre	160-179	100-109
3.Evre	>180	>110

Hipertansiyon, dünyada önlenabilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür ve hastalık yüküne ilişkin risk faktörleri arasında da üçüncü sıradadır. Aynı zamanda dünyada en yaygın kardiyovasküler hastalık olup gelişmiş ülkelerdeki erişkin nüfusun %20-50'sini etkilemektedir (Çakmak vd. 2009). Kan basıncı yüksekliği, inme, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler veya başka

sistemik bir hastalığa yol açması nedeniyle ölüm riskini arttırmaktadır (Öven ve Akçiçek 2009).

DSÖ, hipertansiyonun gelişmekte olan ülkelerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gelişen hastalık ve ölüm nedenlerinin başında geldiğini ve tüm ölümlerin %20-50'sini kapsayan kalp-damar hastalığı ölümlerinin temel nedenlerinden biri olduğunu belirtmektedir. Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, aort diseksiyonu ve kronik böbrek yetmezliğinin en sık bilinen ve tedavi edilebilen nedeni olmasından dolayı HT, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (Mosterd vd. 1999, Arıoğul 2006). Yapılan bir çalışmada kan basıncı 180 mmHg ve üzerinde olan hastalarda, fatal inme riskinin 15 kat, iskemik kalp hastalıkları riskinin ise 7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (Mosterd vd. 1999, Arıoğul 2006). Casiglia ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma sonucunda özellikle yaşlılarda kardiyovasküler mortalite için hipertansiyonun büyük bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (Casiglia vd. 2002, Özpancar ve Fesci 2008).

65 yaşından küçüklerde görülen kaza dışı ölümlerin %40'ının nedenini hipertansiyon oluşturmaktadır (Middeke vd. 2009). Arıcı ve arkadaşları, 2000 yılı itibariyle dünyada erişkin nüfusun %26.4'sinin hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında %29.2'ye çıkacağını öngörmüşlerdir (Arıcı vd. <http://www.turkhipertansiyon.org> ,2004). DSÖ'ye göre 2000 yılında meydana gelen yaklaşık 55 milyon ölümün 7 milyonu hipertansiyona bağlı nedenlerden olmuştur (Öztürk vd. 2011). DSÖ'nün yapmış olduğu çalışmalarda her yıl hipertansiyon kaynaklı 7.6 milyon ölüm gerçekleşmekte ve bu da tüm ölümlerin 13.5'ini oluşturmaktadır (Campbell ve Chen 2010). Hipertansiyonlu bireylerin çoğu, ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta olup bu ülkelerde hipertansiyonun bu denli sık olması ve giderek artması "epidemiolojik geçiş" sürecine bağlanmaktadır (Arıcı vd. <http://www.turkhipertansiyon.org>, 2004).

Türk toplumu hipertansiyon açısından yüksek yaygınlık gösteren toplumlar arasındadır. Dünya genelindeki yaklaşık her 4 erişkinden birisinin hipertansiyonlu olduğu tahmin

edilmekte iken Türkiye de ise daha yüksek oranda görülmekte ve yaklaşık her 3 erişkinden birinin hipertansif olduğu saptanmıştır (Çelik ve Özdemir 2010, Öztürk vd., 2011). Hipertansiyonun ülkemizde görölme sıklığı yaklaşık %37 olup, tüm erişkin erkeklerin yaklaşık %30'u ve kadınların yaklaşık %35'inde yüksek tansiyon bulunmaktadır (Çelik ve Özdemir 2010).

Hipertansiyon ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda önemli bulgulara ulaşılmıştır. Sistolik kan basıncının endüstrileşmiş toplumlarda yaşayan bireylerde yaşla birlikte artmaya devam ettiği ve şayet birey uzun yaşarsa sistolik hipertansiyon geliştirme olasılığı yüzde yüze yakın olmaktadır. Bunun aksine kalori ve tuz tüketiminin sınırlı olduğu, yeterince sanayileşememiş toplumlarda kan basıncının düşük kaldığı ve yaşla birlikte yükselmediği gözlenmiştir (Arıoğul 2006).

Genel erişkin popülasyonda hipertansiyon prevalansı %25-30 arasında olmasına rağmen bu rakam 60 yaş üstü popülasyonda %60-70'lere ulaşmaktadır. HT'nin görölme sıklığı toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. ABD'de yapılan çalışmada en az 50 milyon insanın hipertansif olduğunu bildirmiştir. Bu ülkede erişkin yaş grubunun %15-20'si hipertansiftir. Bu ortalama değer bazı toplumlarda ve coğrafi bölgelerde %8'lere kadar inerken, bazı toplumlarda %30'lara kadar çıkmaktadır. Coğrafi özellik olarak, toplam kalori ve tuzun çok tüketildiği, fiziksel aktivitenin de az olduğu toplumlarda HT sık görölürken sosyal ve kültürel değişimin hızlı olduğu toplumlarda da HT sıklığı artmaktadır (Özcan 1995).

Cinsiyet HT'nin görölme sıklığı bakımından önemli rol oynamaktadır. Genç erişkinlerde ve erken dönem orta yaş grubunda, HT erkeklerde kadınlara göre daha sık görölür. Erken dönem orta yaş grubundan sonraki yaşlarda, kadınlarda erkeklerden daha sık görölür. Bu yaş grubundaki hipertansif kadın-erkek oranı 3/2 dolayındadır (Özcan 1995).

2.2. Nedenine göre hipertansiyon

Hipertansiyon, bireyin genetik yapısı ve çeşitli çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan çok faktörlü kompleks bir hastalıktır (Izawa vd. 2003).

Hipertansiyon, birincil (primer, idyopatik, esansiyel) HT ve ikincil (sekonder) HT olarak ikiye ayrılır. Birincil hipertansiyon, olguların yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Vakaların %5'lik bölümü ikincil hipertansiyondur ve bunun çoğunluğu böbrek hastalıkları kaynaklıdır (MacGregor 1998, Onusko 2003, Chiong vd 2007).

2.2.1. Esansiyel hipertansiyon (Primer hipertansiyon)

Hipertansif kişilerin %95'inden fazlasında “esansiyel hipertansiyon (primer hipertansiyon, idiopatik hipertansiyon)” söz konusudur. Esansiyel hipertansiyon, belirlenebilen organik bir sebep olmaksızın kan basıncının yükselmesi şeklinde tanımlanır. Diğer bir deyişle de esansiyel hipertansiyon, nedeni belli olmayan hipertansiyondur (Karadeniz 2008, Çelik ve Özdemir 2010). Esansiyel hipertansiyon (sessiz katil) klasik olarak 30-50 yaşları arasında ortaya çıkan çok şiddetli değilse de kendini kronik arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık (örneğin inme veya kalp krizi) olarak gösterene kadar asemptomatik kalan ilerleyici bir hastalıktır (MacGregor ve Norman 2001). Kan basıncı artmaya çocuklukta hatta bebeklikte başlar. Kan basıncı yüksekliği eğilimin ailesel olduğu bilinmektedir. Ancak artışın olmasında genetik faktörlerin yanında çevresel faktörler de kilit rol oynar (MacGregor ve Norman 2001, Middeke, vd. 2009).

Esansiyel hipertansiyonun oluşumundaki temel faktörler

- Genetik etmenler,
- Yaş,
- Aşırı kilo,

- Fiziksel aktivite azlığı,
- Aşırı alkol tüketimi,
- Sigara içme,
- Fazla tuz alımı,
- Stres,
- Çevre,
- Cinsiyet,
- Diyabet hastalığı

gibi etmenlerdir (MacGregor ve Norman 2001, Karamahmutoğlu 2007, Çelik ve Özdemir 2010).

Genetik etmenler

Yapılan çalışmalarda, genetik yatkınlığı olanlarda, yaşanan çevrenin de katkısı ile HT görülme sıklığı arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Özcan 1995).

Hipertansiyon bazı ailelerde birden fazla bireyde ortaya çıkar. Çoğunlukla ebeveynlerin birinde hatta bazen ikisinde birden görülür. Tıp dünyasında hipertansiyon hastalığının %50 oranında genetik geçişli olduğunu düşünülmektedir (Middeke vd. 2009). Monozigot ve dizigot olan ikizlerle yapılan kan basıncı karşılaştırma çalışmalarında, aralarında kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının yüksek olduğu bireylerin, çocuklarında hipertansif olma eğiliminin yüksek, kan basıncı dağılımın düşük olduğu bireylerde ise aynı oranda hipertansif olma eğiliminin düşük olduğu saptanmıştır (Babalık 2005).

Yaş

Hipertansiyon yaşlılarda gençlerden çok daha fazla görülen kronik bir hastalıktır (Anonymous 1994, Cingil vd. 2009). Batılı bireylerle yapılan çalışmalarda kardiyovasküler

hastalıklar 25-34 yaş arasında görülme sıklığı yaklaşık %1 iken, 65-74 yaşları arasında yaklaşık %30 olduğu tespit edilmiştir (Anonymous 1994). Türk populasyonunda yapılan prevalans çalışmasında da 40-70 yaşları arasında hipertansiyonun fazla görüldüğü saptanmıştır (Cingil vd. 2009). 60-65 yaşına kadar sistolik basınçta biraz daha belirgin olmak üzere hem sistolik hem de diastolik basınçta artış görülürken, yaş 65'i aşınca diastolik kan basıncında genellikle hafif bir düşüş görülmektedir. Bu düşüş bazen 15-20 mmHg'ye varabilmektedir. Sistolik basınç 65 yaşından sonra yükselmeye devam eder (Ekmekçi vd. 1987, Öven ve Akçiçek 2009). İleri yaşlarda görülen bu durumun sebebi, özellikle büyük damarların elastikiyetini yitirmiş olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Ekmekçi vd. 1987).

Aşırı kilo

Artmış vücut ağırlığı sıklıkla artmış kan basıncı ile birlikte. Tüm dünyada özellikle de endüstri toplumlarında obezite ve hipertansiyon hızlı olarak artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır (Kaya 2003). Vücut yağ miktarının yüksekliği çocukluk çağından başlayarak yüksek kan basıncı için en önemli hazırlayıcı etmendir (Öksüz 2004). Obez populasyonda hipertansiyon prevalansı belirgin şekilde yüksek olduğu gibi, normal hipertansiyonlu obez kişilerde hipertansiyon insidansı vücut ağırlığı normal olanlara oranla daha yüksektir (Ekmekçi vd. 1987, Özcan 1995, Middeke vd. 2009). Suheil (2007)'in hipertansiyonla ilgili olarak yapmış olduğu bir çalışmada hipertansiyonun görülme oranı normal vücut ağırlığına sahip bireylerde, %3 normalin üstünde vücut ağırlığına sahip bireylerde, %15.9 ve obez bireylerde %33.3 oranında olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada HT ile kilo fazlalığı arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir (Suheil 2007).

Fiziksel aktivite azlığı

Herhangi bir fiziksel aktivitede bulunmayan kişilerde, hipertansiyon oluşma riski düzenli fiziksel aktivitesi olanlara oranla %20-50 daha fazladır. Düzenli olarak egzersiz yapan hipertansiflerde sistolik kan basıncında 4-8 mmHg düşme gözlenmektedir (Öksüz 2004, Gögen ve Özdemir 2005, Kaya vd. 2011).

Aşırı alkol tüketimi

Kronik alkol bağımlılığı, ağır bir hipertansiyona neden olabilir. Bu türden hastaların alkolden uzak durmalarıyla birlikte, tansiyonlarının da önemli ölçüde düştüğü, hatta tamamen normal düzeye indiği görülmüştür (Middeke vd. 2009). Düşük miktarlarda alkol alımının bile primer HT için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Özcan 1995).

Suheil (2007)'in hipertansiyonla ilişkili olarak yapmış olduğu çalışmada alkol alan bireylerde HT görülme oranı %13 iken, alkol almayan bireylerde bu oran %5.7 olarak bulunmuştur. Bu durum HT ile alkol alımı arasında doğru bir orantı olduğunu göstermektedir (Suheil 2007).

Sigara

Nikotin, nikotinic reseptörlere etki ederek adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınmasına neden olmaktadır. Bu etkiyle vazopressör cevap oluşur. Bunun sonunda tütün kullanan hipertansif hastalarda serebral kan akımında azalmalar oluşur bu durumda inme sıklığını artırır (Özcan 1995). Sigara içim sonrasında 15-30 dakika süren akut kan basıncı yükselmesi olur (Öksüz 2004). Suheil'in yaptığı bir çalışma bunu desteklemektedir. Suheil sigara içenlerde hipertansiyon oranını % 12.9, içmeyenlerde ise %2.7 olarak bildirmiştir. Bu durumda sigaranın HT için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Suheil 2007).

Fazla tuz alımı

Epidemiyolojik çalışmalar diyetle tuz alımının kan basıncında artışa ve hipertansiyon prevalansına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (MacGregor ve Norman 2001, Mancina vd. 2007, Peric vd. 2011). Aşırı tuz tüketiminin damar sertliğine neden olduğu yüz yıllardır bilinen bir gerçektir. Aşırı tuz miktarı kan üretim hacmini artırır ve damarların daralmasına neden olur. Her iki faktör de hipertansiyonun oluşumunu tetikler (Middeke vd. 2009). Tuza duyarlı hipertansiyon yüksek oranda genetik faktörlere bağlıdır (Zhang vd.2006).

Stres

Bugün artık hipertansiyonun ortaya çıkmasında psikolojik faktörlerin çok büyük bir rol oynadığı konusunda hiçbir şüphe kalmamıştır. Özellikle öfke ve korku, tansiyonun yükselmesinde etkili olmaktadır (Middeke vd. 2009). Yapılan bir çalışmada esansiyel hipertansiyon gelişimi ve psikolojik stres arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla 1972-2000 yılları arasında yayınlanmış olan 15 çalışmanın verilerini gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmaya göre hipertansiyonun gelişme riskinin psikolojik stres düzeyi yüksek olan kişilerde diğerlerine oranla sekiz kat daha fazla olduğu; öfke, anksiyete ve depresyon ile hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin fiziksel aktivite ve obezite gibi iyi tanımlanmış hipertansiyon diğer risk faktörleriyle kıyaslanabilir düzeyde olduğu saptanmıştır (Çelik ve Özdemir 2010).

Çevre

Hipertansiyon çevresel etmenlerle poligenik etmenlerin birbirleri ile etkileşmesinden kaynaklanan oldukça karmaşık, bireysel etiyojolojiye sahip bir hastalık olduğu yönündedir (Yalçın ve Yalçın 2004). Bu çevresel etmenler, çoğunlukla üzerinde etkide

bulunamayacağımız ya da değiştiremeyeceğimiz çevre koşullarıdır, hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır (Middeke vd. 2009).

Cinsiyet

30-44 yaş grubu kadınlarda sistolik kan basıncı düzeyleri, erkeklere göre tipik olarak daha düşüktür. Bununla birlikte, sistolik kan basıncı kadınlarda erkeklere göre yaşla birlikte daha keskin bir artış gösterir, 60 yaş ve üzerindeki kadınlarda hipertansiyon prevalansının ve kan basıncının daha yüksek olması anlamına gelmektedir (Mancia vd. 2007). Bunun muhtemel sebebi olarak daha erken yaşlardan beri hipertansiyonu bulunan erkeklerin ileri yaşlara ulaşamamış olmaları gösterilir (Ekmekçi vd. 1987). Kardiyovasküler hastalık ve kan basıncı arasındaki ilişki, yaşlılık öncesinde koroner hastalık insidansının kadınlarda daha düşük olması dışında, kadın ve erkeklerde benzerdir (Mancia vd.2007).

Diyabet

Diyabet hipertansiyon için potansiyel bir risk faktörüdür. Mikroalbuminürinin oluşumu erken dönemde risk artışının bir indikatörüdür (Anonymous 1994). Diyabet hastalarının %20-%60'nda yaygın olarak hipertansiyon görülür. Obezite, etnik köken ve yaş gibi faktörlerle kombine olarak ortaya çıkar (Carter 2004). Diyabet, toplumda en sık görülen metabolik bozukluktur. Hipertansiyon ise kardiyoasküler ve renal hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olup, diyabetik kişilerde görülme sıklığı 2 kat fazladır. Diyabetik hastaların %50'sinden fazlasında kan basıncı yüksekliği ortaya çıkar (Sağlıker 1999).

2.2.2. Sekonder hipertansiyon

Hipertansiyon vakalarının %5'lik kısmını sekonder hipertansiyon oluşturur (Karadeniz 2008). Yani bilinen bir nedenden veya başka bir hastalıktan kaynaklanmaktadır

(MacGregor ve Norman 2001). Sekonder HT'lerin çoğu, böbrek hastalığı veya renovasküler nedenlere ya da böbrek üstü bezi bozukluğuna bağlıdır (Ekmekçi vd. 1987, Karadeniz 2008). Endokrin sebepler ise diğer önemli bir nedenidir (Karadeniz 2008). Hipertansiyona neden olan hastalıklar tedavi edildiğinde tansiyon normale dönebilir (MacGregor ve Norman 2001).

Sekonder hipertansiyona neden olan böbrek hastalıkları

- Renovasküler
- Glomerülo nefrit
- Diyabetik nefropati
- Pyelonefrit
- Polikistik böbrek hastalığı
- Bağ dokusu hastalıkları

Sekonder hipertansiyonun diğer nedenleri; (Ekmekçi vd. 1987, MacGregor ve Norman 2001).

- Hormonal bozukluklar
- İlaçlar
- Aort koarktasyonu
- Uyku apnesi
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon
- Akut stres
- Nörolojik bozukluklar

(Ekmekçi vd. 1987, MacGregor ve Norman 2001).

2.3. Hipertansiyonda inflamasyon

İnflamasyon ve hipertansiyon birbirlerini çift yönlü olarak etkilemektedir. Kronik inflamasyon, daha ileri ki dönemlerde damar elastikiyetini bozmak ve damar kalınlaşmasını artırmak suretiyle hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Savoia ve Schiffrin 2006, Pauletto ve Rattazzi 2006, Boos ve Lip 2006).

Artmış kan basıncı pro-inflamatuvar yanıtı sebep olabilir. İnflamatuvar markırların ve aracılarının doku ekspresyonu ve plazma konsantrasyonları kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde artmaktadır (Savoia ve Schiffrin 2006, Boos ve Lip 2006). Hipertansiyonlu hastalarla yapılan birkaç çalışmada, pro-inflamatuvar markırların arttığı gösterilmiştir. Son zamanlarda kronik inflamasyonun damar hastalıklarının patogeneğinde rol aldığı ortaya konmuştur. Yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen verilerden aterosklerozun oluşumunda ve ilerlemesinde kronik inflamasyonun rolünün olduğu ortaya konmuştur. Birçok prospektif klinik çalışmada da sistemik kronik düşük-derece inflamasyonun kardiyovasküler hastalıkların ve bu nedenle oluşan ölüm riskini arttırdığı gözlenmiştir. Hipertansiyonlu hastalar arasında yapılan klinik çalışmalarda proinflamatuvar markerlerin (high sensitive C-reactive protein -hsCRP gibi) arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle CRP düzeyinin artışı hipertansiyon için bir marker olarak gösterilebilir. Hepatositler tarafından üretilen CRP düzeyi, IL-6, IL-1 β ve TNF- α , tarafından düzenlenmektedir (Boos ve Lip 2006).

2.3.1. İnflamasyon

İnflamasyon, mikrobiyal enfeksiyon veya doku hasarı gibi zararlı uyarıların yok edilmesine yönelik koruyucu yanıttır. Temel olarak akut inflamatuvar yanıt, plazma ve lökosit gibi kan bileşenlerinin enfeksiyon veya hasar yerine çekilmesinin koordinasyonundan oluşur. Normal inflamasyon süreci, etkenin tanınması, lökositlerin

infeksiyon yerinde toplanması, mikroorganizmanın ortadan kaldırılması, inflamasyonun ortamdan uzaklaştırılması ve homeostatik dengenin yeniden kurulmasını kapsar (Uyar 2009).

2.3.2 Sitokinler

Sitokinler, inflamatuvar cevabın birçok basamağında yer alan multifonksiyonel maddelerin bir grubunu temsil eder (Sacu ve Bildik 2009, Dursunoğlu ve Dursunoğlu 2011). Bu güne kadar 100 den fazla sitokin ailesi ve reseptörü tanımlanmıştır. Sitokinler, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller gibi hücreler tarafından üretilir ve salınır. Lokal ya da sistemik olarak görev yaparlar (Tuğlu ve Kara 2003, Dursunoğlu ve Dursunoğlu 2011). Glukoprotein yapısındaki bu mediatörlerden immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlara interlökinler ve lökosit kemotaksisini tetikleyenler de kemokinler olarak isimlendirilir (Kültürsay 2003).

B ve T lenfositler, doğal öldürücü hücreler tarafından sentez edilen ve salgılanan birçok protein vardır. Bunlar çeşitli hücrelerle etkileşime giren interlökinler olarak adlandırılan sitokinlerdir ve immün sistem hücrelerinin farklılaşmasını çoğaltımını uyarırlar (Tuncer ve Kılıç 2006), (Çizelge 2.3).

IL-1, IL-6, IL-8, interferon (IFN)- α ve TNF- α , IFN- γ patojenlerin hızlı eliminasyonuna yardım ederek immün yanıtın artırılmasında görev alanlar proinflamatuvar sitokinlerdir (Kronfol ve Remick 2000, Kültürsay 2003).

TNF- α , endotoksin ile karşılaşmış makrofajlar tarafından meydana getirilen ve salınan potent bir biyolojik madde olup kaşektin olarak da bilinir (Özoran vd. 1994).

İnterlökin 1 (IL-1)

Aralarında monosit, B hücreleri, keratinositler, mesangial hücreler ve endotelin de bulunduğu birçok hücre tipi tarafından meydana getirilebilmektedir. IL-1'in metabolik etkileri olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı, tromboksan A oluşumu, prostaglandin sentezinde artma, lipoprotein lipaz inhibisyonu, sodyum atılımında artma ve albümin sentezinde azalma sayılabilir (Özoran vd. 1994, Baykal vd. 1998). 2 çeşit IL-1 tanımlanmıştır: IL-1 α ve IL-1 β 'dir. Bunlar benzer fonksiyonel etkileri olduğu görülmekle beraber, son zamanlardaki çalışmalara göre bellek T-hücreleri, IL-1 α 'yı sentez ve sekrete ederken, IL-1 β 'yı sentez etmemektedir (Özoran vd. 1994, Baykal vd. 1998).

IL-1 proliferasyonu, Prostaglandin E2 (PGE2) ve Prostatiklin üretimini, nötrofil yapışkanlığını, prokoagülan aktiviteyi ve ayrıca antijenin bulunduğu ortamda proliferasyonu artırır (Özoran vd. 1994).

Çizelge-2.3 İnterlökinlerin genel özellikleri ve fonksiyonları (Önder ve Keskin 2006)

İnterlökin	Temel hücre kaynakları	Biyolojik Etkileri
IL-1	Makrofajlar, keratinositler, fibroblastlar, T ve B lenfositler	T ve B lenfosit farklılaşması, yangı ve kan hücrelerinin yapımı, ateş, akut faz proteinlerinin sentezi, sitokin sentezini uyarma
IL-2	T lenfositler	T ve Natural Killer (NK) hücrelerin aktivasyonu, T ve B lenfosit gelişim faktörü
IL-3	T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri	Hematopoetik büyüme faktörü, ilk myeloid hücrelerin gelişimini artırma, mast hücrelerinin aktivasyonu ve histamin sentezi.
IL-4	Yardımcı T lenfositler	T ve B hücre büyüme faktörü, IgE reaksiyonlarının artırılması

IL-5	Yardımcı T lenfositler, mast hücreleri, B lenfositler	B hücre ve eozinofillerin uyarılması, IgA ve IgE üretiminin artırılması
IL-6	Fibroblastlar, monositler	B hücre büyüme faktörü, poliklonal immunoglobülin üretimi, yangının artırılması
IL-7	Stroma hücreleri, dalak ve böbrek hücreleri	T ve B lenfosit gelişim faktörü, timosit çoğalması ve sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırma
IL-9	T lenfositler	Lenfoid ve megakaryositik hücrelerin gelişimi, immunoglobülin sentezi, alerji
IL-10	T lenfositler, mast hücreleri	Sitokin üretiminin inhibisyonu, NK hücre aktivasyonu, immunoglobülin sentezi
IL-11	Kemik iliği stroma hücreleri	Hemopoetik hücrelerin gelişimi, akut faz proteinlerinin sentezi, kemik rezorpsiyonu, nöron farklılaşması
IL-12	Monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler	T lenfositlerin çoğalması, NK hücre sitotoksitesi ve IFN- γ üretimini artırma
IL-13	T lenfositler	IgA ve IgE sentezi
IL-15	Aktif monosit, kemik iliği stroma hücreleri	IFN- γ üretimi, B lenfositlerin çoğalma ve farklılaşması
IL-16	T lenfositler	CD4+ lökositler, eozinofiller ve monositler için kemoatraktant ve CD4+ hücreler için büyüme faktörü
IL-17	T Lenfositler	Sitokin üretimini artırma
IL-18	Monosit, makrofajlar	IFN- γ üretimini artırma

Çizelge-2.3 İnterlökinlerin genel özellikleri ve fonksiyonları (Önder ve Keskin 2006)(devam)

Tümör nekroz faktör (TNF- α)

TNF- α rezorpsiyonu azaltır, IL-1 yapımını ve prokoagülan aktivasyonunu artırır, IL-1 değerinde artma ve proliferasyonda azalma meydana gelir, T ve B hücre aktivasyonunda rol alır, İntra Sellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1)'i uyarır (Özoran vd. 1994),(Çizelge 2.3).

C-reaktif protein (CRP)

C-Reaktif Protein, infeksiyon ve doku zedelenmesine cevap olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır ve sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir (Dursunoğlu ve Dursunoğlu 2011).

İnflamasyon ve hipertansiyon ortak patofizyolojik mekanizmaları kullanmaları nedeniyle birbirlerini çift yönlü etkilemektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, CRP sitokinler, TNF- α ve IL-6 kemokinler, monosit kemoatraktant protein (MCP)-1 ve adezyon molekülleri, P-selektin ve ICAM-1 gibi inflamasyon markırlarının plazmadaki seviyelerinin, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda arttığı gözlenmiştir (Pauletto ve Rattazzi 2006, Savoia ve Schiffrin 2006, Boos ve Lip 2006).

Hepatositler tarafından üretilen CRP, IL-6, IL-1 β ve TNF- α , tarafından düzenlenmektedir. (Boos ve Lip 2006). Bu nedenle CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerin plazma seviyelerindeki artışı, hipertansiyon da dahil kardiyovasküler hastalıklar için bir marker olarak gösterilebileceği ortaya konmuştur (Pauletto ve Rattazzi 2006, Boos ve Lip 2006).

İnterlökin 8 (IL-8)

Periferik kan mononükleer hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür.

İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasında hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (Baykal vd. 1998).

İnterlökin 10 (IL-10)

Anti-inflamatuvar etkiye sahip sitokinlerden en kuvvetlisi IL-10'dur (İşgör 2008). IL-10, T ve B hücreleri dentrik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve NK hücreleri tarafından üretilirler (Kubo ve Motomura 2012).

Salınımı PGE-2 tarafından uyarılan IL-10 düzeyinin çok yükselmesi sitokinler arasındaki dengenin ciddi şekilde bozulmasına yol açar (İşgör 2008).

IL-10'nun üretimi, immüno regülatörler ile inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıt arasındaki denge ile belirlenir (Ramezani vd. 2012).

İnterlökin 6 (IL-6)

İnsanda 26 kd molekül ağırlığında bir protein olan IL-6, T hücreleri, lenfositler, fibroblastlar, adipositler, makrofajlar ve endotelyal hücreler tarafından üretilen pleotropik bir sitokindir (Losito vd. 2003, Ferrari vd. 2004, Boos ve Lip 2006.). IL-6, aktif B-hücreleri tarafından antikor salınımı uyarmasından dolayı başlangıçta B-hücre farklılaşma faktörü

olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda IL-6'nın sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve farklılaşma sağlayıcı etkilerin yanı sıra, hepatik akut faz proteinlerinin ve plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının uyarılmasını, pro-inflamatuar yanıtlar ve sito-protektif fonksiyonlara aracılığı içeren çok farklı fizyolojik rolleri vardır (Özoran vd. 1994, Ertuğrul vd. 2005, Boos ve Lip 2006).

IL-6, CRP, serum amiloyid-A, fibrinojen, TNF- α ve IL-1 β gibi birkaç akut faz reaksiyon proteinlerinin sentezini uyarır. IL-6'nın artışı endotelial bozuklulara, bu da periferel vasküler direnç artışı ile hipertansiyona yol açar (Boos ve Lip 2006).

2.3.3 IL-6 geni ve polimorfizmleri

IL-6 geni kromozom 7p15.3 üzerine lokalize olmuştur (Nakajima vd. 1999, Humphries vd. 2001, Jenny vd. 2002, Tanaka vd. 2005, Tonet vd. 2008, Timasheva vd. 2008, Sanders vd. 2009, Wypasek vd. 2010, Wang vd. 2011).

IL-6 polimorfik bir gendir.Yani kalıtsal olarak belirlenen bir özelliğın iki ya da daha fazla farklı form ya da biçiminin oluşması ile birbirinden farklı birkaç fenotip aynı anda ortaya çıkar (Nakajima vd. 1999, Humphries vd. 2001, Jenny vd. 2002, Tanaka vd. 2005, Tonet vd. 2008, Timasheva vd. 2008, Sanders vd. 2009, Wypasek vd. 2010, Wang vd. 2011).

Polimorfizm, bir populusyonda ve populusyonlar arasında, bir genin allelleri ya da bir kromozomun homologlarıyla birleşen çeşitli fenotipik formların varlığı yani bir lokusta bir allelden fazlasının bulunmasıdır (Devrim ve Kaya 2004). Diğer bir deyişle de; toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitlilik tipi ya da gen seçenekleri polimorfizm olarak adlandırılır (Ekmekçi vd. 1987).

Diğer bir tanımla da fenotipik değişikliğe yol açmayan bölgelerdeki bu tip DNA değişikliklerine "polimorfizm" veya "allel varyant" olarak isimlendirilir. DNA sekanslarında oluşan bu değişiklikler her insanın DNA'sını bir diğerinden farklı olmasını sağlar. Aslında polimorfik değişiklik de bir tip mutasyondur, tek farkı fenotipik değişikliğe (hastalığa) yol açmamasıdır. Polimorfik değişiklikler tıpkı parmak izi gibi olup insanların birbirinden ayrılmasını sağlar. Bu değişiklikler toplumda yaygın olarak gördüğümüz değişikliklerdir (Arısoy 2004).

Polimorfizmlerin çoğu, genlerdeki tek bir nükleotidin bir diğeri ile değişmesi sonucunda oluşur ve tek nokta polimorfizmi (TNP) -single nucleotide polymorphisms (SNP) olarak adlandırılır. Mutasyon ise proteinin yapısında bir aminoasit değişikliği ile sonuçlanabilir. Bunun dışında yeni bir nükleotidin gene eklenmesi, bir nükleotidin genden atılması veya gen içinde tekrarlanması sonucunda da eksprese edilen proteinde değişiklik oluşabilmektedir (Genç ve Özer 2010).

Polimorfizmleri etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler ve populasyonlarda yaygın olarak görülür. Bazı durumda genin kodladığı proteinin fonksiyonu ya da enzim aktivitesi değişikliklerden önemli ölçüde etkilenebilir. Hücre metabolizması için büyük bir önem taşıyan proteinlerin fonksiyonunun bozulması çeşitli hastalıklara yol açmakta ya da bazı hastalıklar için riski artırmaktadır (Deligezer vd.2004).

Gen polimorfizmleri tıpta bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkları belirlenmesini sağlar. Bazı gen polimorfizmleri (alleller) bir hastalık riskini arttırırken bazıları azaltabilmektedir (Ekmekçi vd. 1987). Bireyler birbirinden ortalama olarak her 300-1500 nükleotidde bir farklılık göstermektedir. İnsan genomundaki bu kişisel farklılıklar hastalık risklerini etkileyebilir (İnce ve Ertem 2008).

IL-6 geninde tanımlanmış 6 tane tek nükleotid polimorfizmi (SNP-Single nucleotide polymorphism) tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, -634 C/G -628 C/A, -598 G/A, -572 G/C, -174 G/C' dir. Yapılan çalışmalar sonucu, IL6'nın polimorfizmleri ile hipertansiyon

arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (Nakajima vd. 1999, Jenny vd. 2002, Tonet vd. 2008, Wypasek vd. 2010, Tanaka vd. 2005, Sanders vd. 2009, Humphries vd. 2001, Timasheva vd. 2008, Wang vd. 2011).

IL-6 geninin promoter bölgesinde birkaç allelik varyant belirlenmiştir. Bunlardan yaygın olanlarından bir tanesi -174 pozisyonunda G /C polimorfizmidir. Diğeride daha nadir olan -572 pozisyonunda G /C polimorfizmidir (Ferrari vd.2004).

IL-6 promotorundaki bu iki 2 allelik varyant -572 ve -174 G-C, invitro ve invivo olarak IL-6'nın aktivasyonunu kombine olarak etkilediği ortaya konmuştur (Ferrari vd.2004).

Bir çok çalışmada IL-6 genindeki bu alelik varyantlar (-572 ve -174 G-C) plazmadaki IL-6 seviyesini etkilediği ve IL-6 aktivasyonunun da CRP seviyelerini etkilediği ortaya konmuştur (Losito vd.2003, Ferrari vd. 2004).

Yine birçok çalışmada IL-6 gen varyantlarının kan basıncıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tanaka vd. 2005).

3-MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması

Bu çalışmada, Adıyaman 82. yıl Devlet Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, hipertansiyon tanısı konmuş, akraba olmayan 80’i kadın 31’i erkek olmak üzere toplam 111 hasta ile kendisinde ve ailesinde herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan 43’ü kadın 65’i erkek toplam 108 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Adıyaman Üniversitesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulun’dan B.30.2.ADY.0.20.00-600/14 nolu onay alınarak, gerekli bilgilendirme ve hasta onamı alındıktan sonra kan örnekleri alındı.(serum/plazma). Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $56,111\pm 11,090$ iken, hasta grubunda ise yaş ortalaması $56,878\pm 10,528$ olarak belirlendi.

3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

3.2.1 Aletler ve cihazlar

- Elektroforez tankı (EC Midicell EC 350, 20x20cm)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo scientific-EC 1000 XL)
- Jel Görüntüleme Sistemi (Vilber Lourmat Marne La Vallée, France)
- Manyetik karıştırıcı (Wisd-MSH-20A)
- Mikrodalga Fırın (Beko)
- Hassas terazi (OHAUS/Pioneer)
- Mikrosantrifüj (Hermle, Z160M)
- Vorteks (VELP)
- Santrifüj (Nüve NF 800)
- Mikropipet Seti (Gilson)
- Derin Dondurucu (Beko)
- Etüv (Nüve EN-500)

- Otoklav (Vise Clave)
- Buzdolabı (Vestel)
- Saf su cihazı (Centra ELGA)
- PH metre (Thermo scientific)
- Gradient PCR (Applied Biosystems Veriti)
- Mikroplaka okuyucu (Epic)

3.2.2 Kimyasal maddeler

- 100 bp DNA ladder GeneRuler marker (MBI, # SM 0241)
- 10X Taq Buffer with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Fermentas)
- 2 mM dNTP Mix (Fermentas)
- 25 mM MgCl_2 (Fermentas)
- 5M Sodyum Perklorat
- Agarose Plus (Seakem/LE agarose)
- Bidistile Su (Fluka-Analytical-95304 Watter Wasser)
- Borik Asit (Sigma B 6768)
- Etanol (Merck KGaA 64271)
- Ethidium Bromide (Sigma E-8751-1G)
- Na_2EDTA (Sigma E-5134)
- Orange G (Sigma O-3756)
- Primerler
- Proteinaz-K (Sigma P-2308)
- Sodyum Dodesil Sülfat, SDS (Sigma L-5750)
- Sodyum Klorür (Merck KGaA 64271)
- Sodyum Perklorat (Sigma S-3546)
- Taq DNA Polimeraz (Fermentas, EP0402)
- Tris-Hidroklorid (Sigma T-5941)

- Trizma Base (Sigma T-1503)
- 6 X DNA Loading (Fermantas R 0611)

3.2.3 Çözeltiler

Nuklei Lizis Tamponu

Tris-HCl.....1.576 gr

NaCl.....23.4 gr

Na₂EDTA.....0.7 gr

1 lt distile suya tamamlanıp çözdükten sonra, otoklavda sterillendi ve + 4 °C’de saklandı.

10 mg/ml Proteinaz K Çözeltisi

100 mg Proteinaz K, 10 ml steril distile su ile çözümlenerek hazırlandı ve – 20 °C’de saklandı.

5M Sodyum Perklorat Solüsyonu

61.2 gr sodyum perklorat (NaClO₄) 1 lt’ye distile suyla tamamlanıp, çözdükten sonra otoklavda sterillendi ve + 4 °C’de saklandı.

% 10 SDS Solüsyonu

10 gr SDS 100 ml distile suda çözüldü.

6 M NaCl Solüsyonu

35,5 gr NaCl 100 ml distile suda çözüldü.

TE (Tris-HCl) Tamponu

Tris-HCl.....0.394 gr

Na₂EDTA.....0.093 gr

250 ml distile suya tamamlanıp çözdükten sonra, otoklavda steril edildi ve +4°C'de saklandı.

10XTBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu

Trizma Base.....108 gr

Borik asit54.8 gr

EDTA.....5.44 gr

Distile su ile 1lt'ye tamamlanarak çözüldü.

Orange G çözültisi

Na₂EDTA.....2,232 gr

Orange G.....200 mg

60 ml Gliserol ve 40 ml distile sudan oluşan solüsyon içerisinde çözüldü.

Elektroforez Yürütme Tamponu

10X TBE tamponundan distile su ile seyreltilerek hazırlanmış olan 1X TBE içerisine 0.5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde ethidium bromide (EtBr) konularak hazırlandı.

% 3'lük Agaroz Jel Solüsyonu

140 ml 1X TBE tamponu içerisinde 4.2 gr agaroz (Agarose plus) mikrodalga fırında eritildikten sonra 0.5 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde EtBr eklenerek hazırlandı.

3.3. Yöntem

3.3.1. DNA izolasyonu

Hastalardan ve kontrol grubundaki bireylerden DNA izolasyonu için 7-8 ml venöz kan alınarak 1 ml % 2'lik etilendimetil tetra asetik asit (EDTA) içeren, 15 ml'lik santrifüj tüplerine konuldu. Bu kanlardan tuz çöktürme yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı. Yöntemin esası, lökositlerde bulunan DNA dışındaki tüm yapıların bozularak parçalanması, yoğun bir tuz çözeltisi ile çöktürülmesi ve üstte kalan sıvı kısımda bulunan DNA'nın etil alkol yardımı ile yoğunlaşması sağlanarak izole edilmesidir.

1.gün

1. İçinde yaklaşık 7-8 ml kan bulunan 15 ml'lik santrifüj tüpü üzerine soğuk steril distile su ilave edilerek yaklaşık 13 ml'ye tamamlandı.
2. Karışım 2-3 dk. hızlı olarak aşağı yukarı karıştırıldı.
3. 10 dk. 2000 rpm'de oda ısısında santrifüj edildi.

4. Supernatant atıldıktan sonra peletin üzerine soğuk steril distile su ilave edilerek yaklaşık 13 ml'ye tamamlandı.
5. 10 dk. 2000 rpm'de santrifüj edildi ve supernatant atıldı.
6. Bu işlem yaklaşık 4-5 kez tekrarlandı.
7. Pelet üzerine 3 ml lizis buffer eklendi.
8. 50µl proteinaz K (10mg/ml), 500µl 5M sodyum perklorat ve 200µl %10 SDS eklendi.
9. Tüp aşağı yukarı alt üst edilerek bir gece 37 °C'de etüvde inkübe edildi.

2. gün

10. 2 ml amonyum asetat ilave edilip hızlıca yaklaşık 20 defa aşağı yukarı karıştırıldı.
11. Oda ısısında 10 dk bırakıldı ve 15 dk 3500 rpm'de santrifüj edildi.
12. Supernatant başka bir tüpe alınarak ve 2 katı oranında soğuk absolü etanol eklendi.
Dikkatli olarak karıştırıldı ve DNA otomatik pipet ucuyla çekmeden uca sarılarak alındı.
13. 500 µl TE içeren tüpe alındı ve oda ısısında çözüldü (24 saat oda ısısında tutuldu).
14. DNase inaktivasyonu için 80 °C'de 10 dk tutuldu.

3.3.2 Moleküler analiz

3.3.2.1. IL-6 gen varyantlarının belirlenmesi

IL- 6 geni polimorfik bir gen olup en yaygın polimorfizmlerden -174 G/C ile IL-6 geni -572 G/C'nin belirlenmesi için; kontrol ve hasta bireylerden alınan venöz kan örneklerinden elde edilen DNA'lar kullanıldı. IL-6 geni -174 G/C bölgesi için Primer F: 5'-TTGTCAAGACATGCCAAGTGCT-3'primer R: CCTCAGAGACATCTCCAGTCC-3',

IL-6 -572 G/C bölgesi için ise Primer F:5'-GGAGACGCCTTGAAGTAACTGC-3', Primer R: 5'- GAGTTTCCTCTGAC TCCATCGCAG-3' kullanılarak PCR yapıldı.

PCR ortamı

Distile su	17 µl
10x PCR Buffer (NH ₂ (SO ₄))	2,5 µl
2 mM dNTP Mix	2,5 µl
Primer F	0,5 µl
Primer R	0,5 µl
25 mM MgCl ₂	1,5 µl
Taq DNA Polimeraz	0,2 µl
Genomik DNA	1 µl

PCR reaksiyon karışımı her bir örnek için final hacim 25 µl olacak şekilde hazırlandı.

PCR şartları

94 °C de	7 dk	ilk denatürasyon	
-----			1x
94 °C de	40 sn	denatürasyon	
55 °C/ 59 °C de	40 sn	bağlanma	
72 °C de	40 sn	uzama	
-----			35x
72 °C de	7 dk	son uzama	
-----			1x
4 °C de bekleme			

IL-6 (-174) G/C polimorfizmi için bağlanma sıcaklığı 55 °C iken, IL-6 (-572) G/C polimorfizmi için bağlanma sıcaklığı 59 °C olarak düzenlenmiştir. Elde edilen PCR ürünleri her bir örnek için 10 U/mikrolitre olacak şekilde IL 6 (-572) G/C polimorfizmi için Mbi endonükleaz restriksiyon enziminin izoşizomeri olan BsrBI (Fermantes) endonükleaz restriksiyon enzimi ve Buffer R ile 37 °C de 1 gece inkübe edildi. IL 6 (-174) G/C polimorfizmi için NlaIII (Fermantes) endonükleaz restriksiyon enzimi ile 37 °C de 1 gece inkübe edildi.

Daha sonra PCR ürünleri, % 2'lik agaroz jelde 120 V elektrik akımı kullanılarak elektroforez işlemi yapıldı ve görüntüleme cihazı kullanılarak oluşan PCR ürünleri değerlendirildi.

IL-6 -174 G/C polimorfizmi için yapılan restriksiyon enzimi kesim sonrası oluşan fragment uzunlukları; C aleli için 229, 122, 51 ve 29 bp'lik fragment gözlenirken, G aleli için 229, 173 ve 29 bp fragment gözlenmiştir.

IL-6 -572 G/C polimorfizmi için yapılan restriksiyon enzimi kesim sonrası oluşan fragment uzunlukları C aleli için 163 bp, G aleli için 101 ve 63 bp'dir.

3.3.3 IL-6 ve CRP düzeylerinin ölçülmesi

Hasta ve kontrol grubu bireylerine ait serum örneklerinden IL-6 ELİSA kiti (DIAsource IL-6 EASIA) kullanılarak prosedüre uygun olarak, ELISA reader (Eporc) cihazı aracılığıyla serum IL-6 düzeyleri belirlendi. CRP düzeyleri için ise HT hasta ve kontrol bireylerin rutin tetkiklerinde türbidimetrik ölçüm metodu ile belirlenmiş CRP ölçümleri kullanılmıştır.

3.3.4 Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Verileri değerlendirirken; gruplar arasındaki farklılıkları bulmak ve tanıtıcı istatistikleri belirlemek için SPSS 18 ve Med cal C paket program kullanılarak, ki-kare, lojistik regresyon, student t ve Kruskal-Wallis testleri uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda gruptaki bireylerin kişisel özellikleri Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplar arasında kişisel özelliklerin karşılaştırılması-1

	Hipertansiyon n(%)	Kontrol n(%)	P
Cinsiyet			
Kadın	80 (72,07)	43 (39,8)	0,00*
Erkek	31(27,93)	65 (60,2)	
Sigara kullanımı			
Kullanan	13 (11,81)	7 (6,5)	0,02
Kullanmayan	98 (88,19)	101 (93,5)	
Alkol kullanımı			
Kullanan	4(3,6)	5(4,6)	0,674
Kullanmayan	107 (96,4)	103(95,4)	
Diyabet			
Var	22(19,81)	6(5,6)	0,00*
Yok	89(80,19)	102(94,4)	
Kalp krizi			
Daha önce geçirmiş	11 (9,90)	2(1,8)	0,00*
Hiç Geçirmemiş	100(90,1)	106(98,2)	
İnme			
Daha önce geçirmiş	4 (%3,6)	0 (%0)	0,077
Hiç Geçirmemiş	107(%96,4)	108 (%100)	

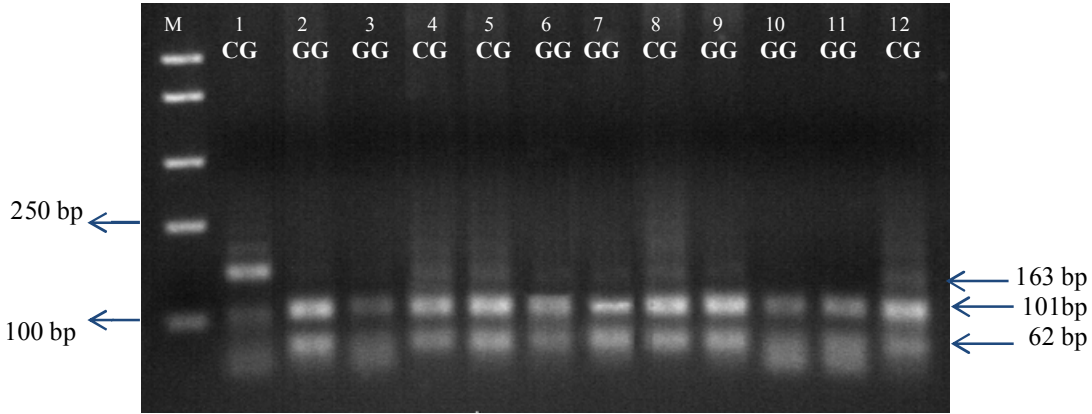
Bireysel özellikler bakımından grupları karşılaştırılmıştır. Cinsiyet (p=0,00), sigara kullanımı (p=0,02), alkol kullanımı (p=0,674), diyabet (p=0,00), daha önce kalp krizi geçirmiş olma (p=0,00), daha önceden inme geçirmiş olma (p=0,077) BMI(p=0,00), HD (0,04)L, Sistolik (p=0,00) ve diastolik kan basıncı (p=0,00) hipertansiyon ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Çizelge 4. 2. Gruplar arasında kişisel özelliklerin karşılaştırılması-2

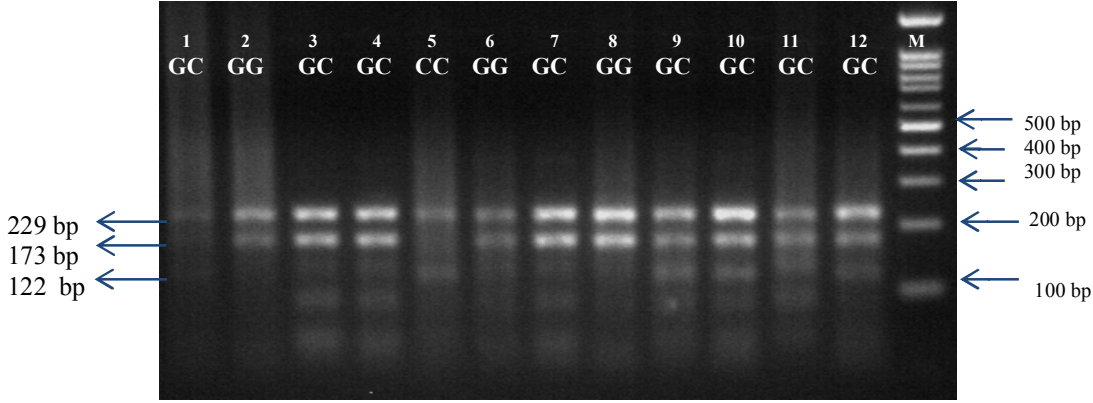
	Kontrol Ortalama±std hata	HT Ortalama±std hata	p
Yaş	56,111±11,090	56,878±10,528	0,579
BMI	26,863±3,741	30,099±4,432	0,00*
Sistolik	124,351±11,562	143,635±17,494	0,00*
Diastolik	78,222±9,512	87,785±9,237	0,00*
Total Koll	197,055±36,970	192,308±39,423	0,335
HDL	46,5648148±13,297	42,242±10,306	0,04*
LDL	118,487±40,812	115,630±36,239	0,561
Triglise	181,527±112,071	205,975±149,938	0,158

4.1 Gruplarda Gözlenen IL-6 -174 G/C ile -572 G/C Polimorfizmlerinin Frekansı

Gruplarda IL-6 -174 G/C ile -572 G/C polimorfizmlerinin genotip ve allellerinin frekansları **Çizelge 4.3'**te verilmiştir.



Şekil 4.1: IL-6 geni -572 C/G polimorfizmi agaroz jel görüntüsü. M: Marker; 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11 nolu örnekler GG genotipi, 1, 4, 5, 8, 12 nolu örnekler CG genotipi olarak değerlendirilmiştir



Şekil 4.2: IL-6 geni -174 C/G polimorfizmi agaroz jel görüntüsü. M: Marker; 2, 6, 8 nolu örnekler GG, 1, 3, 4, 7, 9, 10,11, 12 nolu örnekler GC, 5 nolu örnek CC genotipi olarak değerlendirilmiştir

Grupları IL-6 geni -572 G/C polimorfizmi ve allel frekansları bakımından karşılaştırılmıştır. -572 G/C polimorfizmi genotipleri dağılımı kontrol grubu bireylerinde, toplam 108 kişiden 86 kişi (%76,6) GG, 22 kişi (%20,4) GC genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda hiçbir bireyde CC genotipine rastlanılmamıştır. Hipertansiyon tanısı almış, toplam 111 bireyden 86 kişi (% 77,5) GG, 24 kişi (% 21,6) GC ve 1 (%0,9) kişi CC genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda IL-6 -572 G/C polimorfizminin G allel frekansı %89,82 (194 allel), C aleli frekansı ise % 10,18 (22 alel) olarak belirlenirken hipertansiyon grubu bireylerinde, G aleli frekansı %89 (196 alel), C aleli frekansı ise % 11 (26 alel) olarak belirlenmiştir (**Çizelge 4.3**). Kontrol ve hasta gruplarında IL-6 -572 GG, GC ve CC polimorfizmlerinin frekansları Hardy Weinberg dengesindedir [kontrol grubu (p=0,238) ve hasta grubu (p=0,261)]. Hipertansiyon hasta ile kontrol grubu genotip ve allel frekansları bakımından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir [(sırasıyla (p=0,508), (p=0,698)].

Çizelge 4.3. Kontrol ve HT gruplarda gözlenen IL-6 geni -174 G/C ile -572 G/C polimorfizm genotip ve alel frekansları

	Kontrol (n=108)	HT (n=111)	p	OR(%95 güven Aralığı)
IL-6 -572 Genotip				
GG	86 (%76,6)	86(%77,5)		1
GC	22(%20,4)	24 (%21,6)	0,508	0,000(0,000-0,000)
CC	0(%0)	1 (%0,9)		0,000(0,000-0,000)
IL-6 -572 Alel				
G	194 (%89,82)	196 (%89)	0,698	0,880 (0,461-1,679)
C	22 (%10,18)	26 (%11)		
IL-6 -174 Genotip				
GG	69 (%63,9)	58 (%52,3)		1
GC	34 (%31,5)	47 (%42,3)	0,215	0,682 (0,196-2,371)
CC	5 (%4,6)	6 (%5,4)		
IL-6 -174 Alel				
G	172(%79,63)	163 (%73,42)	0,573	1,100 (0,308-3,936)
C	44(%20,37)	59 (%26,58)		

IL-6 -174 G/C polimorfizmi kontrol grubunda, toplam 108 kişiden 69 kişi (% 63,9) GG, 34 kişi (%31,5) GC ve 5 kişi (%4,6) CC genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Hipertansiyon grubunda ise toplam 111 bireyde, 58 kişi (% 52,3) GG genotipi, 47 kişi (% 42,3) GC genotipi ve 6 (%5,4) kişi CC genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. IL-6 -174 G/C polimorfizmi alel frekansları bakımından değerlendirildiğinde ise, kontrol grubunda G alleli frekansı % 79,63 (172 allel), C alleli frekansı ise % 20,37 (44 allel) olarak belirlenirken, hipertansiyon grubu bireylerinde, G alleli frekansı %73,42 (163 allel), C alleli frekansı ise % 26,58 (59 allel) olarak belirlenmiştir (**Çizelge 4.3**).

Kontrol ve hasta gruplarında IL-6 geni -174 GG, GC, CC genotip frekansları Hardy Weinberg dengesindedir [(kontrol grubu (p=0,758) hasta grubu (p=0,370)]. Hipertansiyon

hasta ile kontrol grubu IL-6 geni -174 G/C polimorfizmi ve allel frekansları bakımından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir [(sırasıyla (p=0,215), (p=0,573)].

4.2 Gruplar Arası IL -6 ve CRP Aktiviteleri ile Genotip İlişkisi

Gruplar arası IL-6 aktivitesi ile IL-6 geni -572 ve -174 genotipleri karşılaştırılmıştır. IL-6 serum düzeylerini -572 polimorfizmi genotipleri ile karşılaştırdığımızda sağlıklı kontrol grubunda bulunan GG genotipine sahip bireylerde IL-6 aktivitesi $0,125\pm 0,200$ pg/L, GC genotipine sahip bireylerde $0,092\pm 0,018$ pg/L olarak belirlenirken, hipertansiyon hasta grubunda GG genotipine sahip bireylerde, IL-6 aktivitesi $0,12\pm 0,175$ pg/L, GC genotipine sahip bireylerde $0,177\pm 0,424$ pg/L, CC genotipine sahip bireylerde $0,080$ pg/L, olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu bireylerinde -572 CC genotipine rastlanmadığından dolayı IL-6 aktivitesi değerlendirilememiştir (**Çizelge 4.4**). IL-6 serum düzeyleri -572 polimorfizmi genotipleri ile karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (kontrol p= 0,437, HT p=0,614).

Çizelge 4.4. Gruplarda Gözlenen IL-6 düzeylerinin, IL-6 geni -572 G/C ile -174 G/C polimorfizmlerinin genotiplerine göre ortalama değerleri.

	Kontrol IL-6 (pg/l)		HT IL-6 (pg/l)	
	n	ort±std.hata	n	ort±std.hata
IL-6 -572 Genotip				
GG	86	$0,125\pm 0,200$	86	$0,120\pm 0,175$
GC	22	$0,092\pm 0,018$	24	$0,177\pm 0,424$
CC	0	-	1	$0,080$
p		0,437		0,614
IL-6 -174 Genotip				
GG	69	$0,122\pm 0,219$	58	$0,130\pm 0,191$
GC	34	$0,110\pm 0,066$	47	$0,159\pm 0,351$
CC	5	$0,125\pm 0,074$	6	$0,097\pm 0,031$
p		0,946		0,749

IL-6 serum düzeyleri -174 polimorfizmi genotipleri ile karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda bulunan GG genotipine sahip bireylerde, IL-6 aktivitesi $0,122\pm0,219$ pg/L, GC genotipine sahip bireylerde $0,110\pm0,066$ pg/L, CC genotipine sahip bireylerde $0,125\pm0,074$ pg/L olarak belirlenirken, hipertansiyon hasta grubunda GG genotipine sahip bireylerde, IL-6 aktivitesi $0,130\pm0,191$ pg/L, GC genotipine sahip bireylerde $0,159\pm0,351$ pg/L, CC genotipine sahip bireylerde $0,097\pm0,031$ pg/L olarak belirlendi (**Çizelge 4.4**). IL-6 serum düzeyleri -174 polimorfizmi genotipleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Kontrol $p= 0,946$, HT $p=0,749$).

Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir indikatör olan serum CRP seviyelerini de aynı şekilde IL-6 -572 ve -174 polimorfizmleri ile karşılaştırılmıştır. CRP serum düzeyleri -572 polimorfizmi genotipleri ile karşılaştırdığımızda sağlıklı kontrol grubu bireylerinden GG genotipine sahip bireylerde, CRP aktivitesi $8,00\pm20,40$ mg/L, GC genotipine sahip bireylerde $2,17\pm2,30$ mg/L olarak belirlenirken, hipertansiyon hasta grubunda GG genotipine sahip bireylerde, CRP aktivitesi $5,15\pm9,51$ mg/L, GC genotipine sahip bireylerde $7,70\pm11,42$ mg/L CC genotipe sahip bireylerde $12,72\pm0$ mg/L olarak belirlenmiştir (**Çizelge 4.5**). CRP serum düzeylerini -572 polimorfizmi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Kontrol $p= 0,186$, HT $p=0,346$).

Çizelge 4.5. Gruplarda gözlenen CRP düzeylerinin IL-6 geni -572 G/C ile -174 G/C polimorfizmlerinin genotiplerine göre dağılımları

	CRP (mg/l)			
	Kontrol		HT	
IL-6 -572 Genotip	n	(ort±std.hata)	n	(ort±std.hata)
GG	86	8,00±20,40	86	5,15±9,51
GC	22	2,17±2,30	24	7,70±11,42
CC	0		1	12,72±0
p		0,186		0,346
IL-6 -174 Genotip				
GG	69	4,52±10,94	58	6,72±11,92
GC	34	10,01±27,10	47	3,81±4,30
CC	5	16,58±25,07	6	10,67±13,58
p		0,173		0,126

CRP serum düzeyleri -174 polimorfizmi genotipleri ile karşılaştırdığımızda sağlıklı kontrol grubunda bulunan GG genotipine sahip bireylerde, serum CRP düzeyi 4,52±10,94 mg/L, GC genotipine sahip bireylerde 10,01±27,10 mg/L, CC genotipine sahip bireylerde 16,58±25,07 mg/L olarak belirlenirken, hipertansiyon hasta grubunda GG genotipine sahip bireylerde, serum CRP düzeyi 6,72±11,92 mg/L, GC genotipine sahip bireylerde 3,81±4,30 mg/L CC genotipine sahip bireylerde 10,67±13,58 mg/L olarak belirlenmiştir (**Çizelge 4.5**). Gruplar arası CRP serum düzeylerini -174 polimorfizmi genotipleri ile karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (kontrol ve ht sırasıyla p= 0,173, p= 0,126).

4.3. Gruplarda Gözlenen IL -6 ve CRP Aktiviteleri

IL-6 aktivitesi bakımından, sağlıklı kontrol grubu bireylerde serum IL-6 aktivitesi ortalama $0,118 \pm 0,179$ pg/L, hipertansiyon hasta grubunda ise ortalama $0,139 \pm 0,257$ pg/L olarak belirlenmiştir (**Çizelge 4.6**). Gruplar arasında IL-6 aktivitesi düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,471$).

Gruplar arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldı. CRP aktivitesi bakımından, sağlıklı kontrol grubu bireylerde serum CRP aktivitesi ortalama $6,815 \pm 18,364$ mg/L, hipertansiyon hasta grubunda ise ortalama $5,830 \pm 10,010$ mg/L olarak belirlenmiştir (**Çizelge 4.6**). Gruplar arasında CRP aktivitesi düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.590$).

Çizelge 4. 6. Gruplarda Gözlenen Serum IL-6 ve CRP Aktiviteleri

	Kontrol (Ortalama \pm std hata)	HT (Ortalama \pm std hata)	p
IL-6	$0,118 \pm 0,179$	$0,139 \pm 0,257$	0,471
CRP	$6,815 \pm 18,364$	$5,830 \pm 10,010$	0,590

5-TARTIŞMA ve SONUÇ

Hipertansiyon, sürekli yüksek arteriyel kan basıncı ile kendini gösteren sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara yol açması ve toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (Özkeçeci 2007).

Hipertansiyon %90-95'in üzerinde genetik faktörlerin de içinde olduğu bireysel farklılıklara ve yaşadığı çevre koşullarına ait birden fazla faktörün bir arada bulunmasıyla meydana gelir. Hastalığın oluşumunda kalıtım, aşırı alkol tüketimi, sigara içilmesi, şişmanlık ve tuz tüketiminin fazla olması gibi bazı etkenlerin rolü olduğu saptanmıştır. %5-10 hastada ise HT başka bir hastalığa bağlıdır (Ay 2007).

Çalışmamızda elde edilen veriler, 108 kişiden oluşan sağlıklı grup ile hipertansiyon tanısı konmuş 111 kişiden oluşan hasta grubu arasında karşılaştırarak 4 başlık altında değerlendirilmiştir.

İlk olarak, çalışmamıza dahil edilen bireylerin kişisel özellikleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır (**Çizelge.4.1. ve 4.2**). Buna göre cinsiyet (kadın olma erkeğe göre), sigara kullanımı, diyabet olma, daha önce kalp krizi geçirmiş olma, vücut kitle indeksinin yüksek olması, HDL'nin düşük olması, sistolik ve diastolik kan basıncının yüksek olması hipertansiyonun oluşmasına katkı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.

HT'nin görülme sıklığı bakımından cinsiyet önemli rol oynamaktadır. Genç erişkinlerde ve erken dönem orta yaş grubunda, HT erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Erken dönem orta yaş grubundan sonraki yaşlarda, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Bu yaş grubundaki hipertansif kadın-erkek oranı 3/2 dolayındadır (Özcan 1995). Mancia ve arkadaşları (2007), sistolik kan basıncının kadınlarda erkeklere göre yaşla birlikte daha keskin bir artış gösterdiğini ve bunun 60 yaş ve üzerindeki kadınlarda hipertansiyon

prevalansının ve kan basıncının daha yüksek olması anlamına geldiğini ortaya koymuşlardır.

Öksüz (2004) ve Suheil (2007) yaptıkları çalışmalarda, sigaranın HT için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun sigara içim sonrasında 15-30 dakika süren akut kan basıncı yükselmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Suheil (2007) 'in hipertansiyonla ilgili olarak yapmış olduğu çalışmada normal vücut ağırlığına sahip bireylerde hipertansiyonun görülme oranı yaklaşık %3, normalin üstünde vücut ağırlığına sahip bireylerde bu oran %15.9 ve obez bireylerde ise %33.3 oranında olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmanın sonucu HT ile kilo fazlalığı arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir (Suheil 2007).

Diyabet hipertansiyon için potansiyel bir risk faktörüdür. Diyabet hastalarının %20-%60'ın da yaygın olarak hipertansiyon görülür. Sık sık obezite, etnik köken ve yaş gibi faktörlerle kombine olarak ortaya çıkar (Carter 2004).

IL-6 polimorfik bir genidir. Yani kalıtsal olarak belirlenen bir özelliğin iki ya da daha fazla farklı form ya da biçiminin oluşması ile birbirinden farklı birkaç fenotip aynı anda ortaya çıkar (Nakajima vd. 1999, Humphries vd. 2001, Jenny vd. 2002, Tanaka vd. 2005, Tonet vd. 2008, Timasheva vd. 2008, Sanders vd. 2009, Wypasek vd. 2010, Wang vd. 2011). Polimorfizm denen ve fenotipik değişikliğe yol açmayan bölgelerdeki bu tip DNA değişiklikleri, her insanın DNA'sını bir diğerinden farklı olmasını sağlar (Arısoy 2004).

IL-6 geninin promoter bölgesinde yaygın olarak gözlenen -174 pozisyonunda G >C polimorfizmi ile daha nadir olan -572 pozisyonunda G >C polimorfizmleri' nin hipertansiyon ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bizim de bu çalışmamızda Adıyaman popülasyonunda bu iki polimorfizm (IL-6 -174 G/C ile -572 G/C) genotipleri ile frekanslarının hipertansiyon ile bir ilişkisi olup olmadığını ortaya koymak amacıyla; gruplar arasında IL-6 geni -572 G/C ile -174 G/C polimorfizmlerinin genotip ve alellerinin

frekans dağılımlarının hipertansiyon oluşturma bakımından kontrol grup ile karşılaştırdık (**Çizelge 4.3**). Ancak gruplar arasında hasta ve kontrol bireylerin IL-6 geni -572 genotipleri (GG, GC, CC) ile alel frekansları (G, C) bakımından karşılaştırıldığında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Aynı şekilde IL-6 geni -174 genotipleri (GG, GC, CC) ile alel frekansları (G,C) bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

IL-6 -174 G/C polimorfizminin kan basıncıyla ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda IL-6 -174 G/C polimorfizminin sistolik ve diastolik kan basıncına önemli bir etkisi olduğunu dolayısıyla hipertansiyonun oluşumuna bir katkısı olduğunu öne sürmüşlerdir (Humphries vd. 2001, Losito vd. 2003, Tanaka vd. 2005).

Buna karşılık Timasheva ve arkadaşları (2008), yapmış oldukları çalışmada IL-6 polimorfizminin hipertansiyon hastaları ile hipertansiyon hastası olmayan bireyler arasında önemli bir farklılık göstermediğini, Pola ve arkadaşları (2002) yetişkin İtalyan bireylerde ise IL-6 -174 G/C polimorfizminin esansiyel hipertansiyonun oluşumuna katkı sağlamadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmalardaki sonuçlar bizim bu açıdan bulgularımızı desteklemektedir.

Humphries ve arkadaşları (2001), IL-6 -174 G/C polimorfizminin kan basıncına etkisi olduğunu gözlemesine karşın -572 G/C polimorfizminin kan basıncına önemli bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Wong ve arkadaşları da (2007) yaptıkları çalışmada -572 C/G polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalar da bu bakımdan bulgularımızı desteklemektedir.

Gruplar arası IL-6 aktivitesi ile IL-6 geni -572 ve -174 genotipleri karşılaştırdığımızda her iki polimorfizmin de genotiplerinin IL-6 serum düzeylerini etkilemediği gözlenmiştir (**Çizelge 4.4**). Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir indikatör olan serum CRP seviyeleri de aynı şekilde IL-6 geni -572 ve -174 genotipleri ile karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözleyemedik (**Çizelge 4.5**).

Losito ve arkadaşları (2003), Wong ve arkadaşları (2007), IL-6 -174 G/C polimorfizminin IL-6'nın plazmadaki seviyesini etkilediğini ve sağlıklı bireylerde hipertansiyon hastalara göre daha düşük seviyelerde sentezlettiğini ileri sürmüşlerdir. Ferrari ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada IL-6 genindeki -572 ve -174 G/C alelik varyantların plazmadaki IL-6 seviyesini etkilediği ve IL-6 aktivasyonunun da CRP seviyelerini etkilediği ortaya konmuştur.

Wong ve arkadaşları (2007), her iki polimorfizmin de CRP'nin plazmadaki seviyesinin artışı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Jeny ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada -174 G/C polimorfizmi ile CRP arasında bir ilişki bulunmasına karşın IL-6 düzeyleri arasında bir ilişkinin gözlenmediğini bildirmişlerdir.

IL-6, CRP, serum amiloyid-A, fibrinojen, TNF- α ve IL-1 β gibi birkaç akut faz reaksiyon proteinin sentezini uyarır. IL-6'nın artışı endotelial bozuklulara, bu da periferik vasküler direnç artışı ile hipertansiyona yol açmaktadır (Boos ve Lip 2006). Bu nedenle gruplar arasında serum IL-6 ve CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır (**Çizelge.4.6**). Gruplar arasında IL-6 ve CRP aktiviteleri bakımından önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

Bautista ve arkadaşları (2005) yapmış oldukları çalışmada IL-6 seviyelerinin hipertansiyon prevalans artışıyla önemli derecede ilişkili olduğunu tespit etmelerine karşın CRP ile hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki bulamamışlardır. Bunun tam zıttı olarak Sesso ve arkadaşları (2006) yapmış olduğu çalışmada hipertansiyon ile IL-6 arasında zayıf bir ilişki gözlerken CRP ile hipertansiyon arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Sesso ve arkadaşları (2006) aynı çalışmada hipertansiyonda IL-6 ile CRP arasında önemli bir etkileşimin olmadığını ortaya sürmüşlerdir.

Görüldüğü gibi bazı çalışmalar hipertansiyon ile IL-6 gen varyantlar, IL-6 ve/veya CRP arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyarken bazı çalışmalar önemli bir ilişki olmadığını yönünde ortaya koymuştur.

Gen polimorfizmleri etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler, bazı populasyonlarda yaygın olarak görülürken bazılarında çok nadir görülmektedir (Deligezer vd.2004). Bu nedenle bu polimorfik genlerin kodladığı protein sentezinde bir artış, azalış olmakta yada etkilenmemektedir. Bu da bireysel farklılıklara neden olmaktadır.

Hipertansiyon hem çevresel hem de genetik etmenleri barındıran ve bunların etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır. Bununla birlikte hipertansiyonu etkileyen aday genlerden bazılarının polimorfik olması nedeniyle bireysel farklılıkların da hastalığın oluşumuna ve seyrine katkıda bulunarak hastalığı daha da karmaşık hale getirmektedir.

Sonuç olarak, Adıyaman populasyonunda bulunan hipertansif bireylerde IL-6 polimorfizmlerinin hipertansiyon oluşumunda, serum IL-6 ve CRP düzeyleriyle bir ilişkisi olup olmadığını belirlemek için yapılan bu çalışmada, gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Aynı amaçla yapılan çalışmaların bazılarının bizi desteklemesi bazılarının sonuçlarımıza zıt olarak, IL-6 gen polimorfizmleri ile hipertansiyon, serum IL-6 ve CRP düzeyleri arasında ilişki bulmaları, çalışma gruplarındaki populasyon farklılığından dolayısıyla bireysel farklılıklardan kaynaklanmış olabileceğini düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Akpolat T. ve Arık N. 1996. Nefroloji El Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, 336 s., Ankara.
- Anonymous 1994. Mild hypertension : A summary of the 1993 World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH) guidelines for the management of mild hypertension Memorandum from a WHO/ISH meeting. Journal of Internal Medicine 235 (1994)21-29.
- Arıcı, M., Altun, B., Erdem, Y., Derici, Ü., Nergizoğlu, G., Turgan, Ç., Sindel, Ş., Erbay, B., Karatan, O., Hasanoğlu, E. ve Çağlar, Ş. 2004. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması, <http://www.turkhipertansiyon.org.>, Erişim Tarihi:10.10.2012.
- Arioğul S. 2006. Geriatri ve gerontoloji. Medikal-Nobel Yayıncılık, Ankara
- Arısoy, Ö. 2004. Psikiyatrik Genetik. Düşünen Adam, 17(2),109-125.
- Arslantas, D., Ayrançi, U., Unsal, A. and Tozun, M. 2008. Prevalence of hypertension among individual aged 50 years and over and its impact on health related quality of life in a semi-rural area of western Turkey, Chin Med J, 121(16), 1524-1531.
- Ay, A. 2007. Hipertansiyonlu hastalarda anjiyotensinojen M235T/T174M gen polimorfizminin araştırılması. Yüksek lisans tezi. Trakya Üniversitesi 1s., Edirne.
- Babalık, E. 2005. Hipertansiyon Patofizyolojisi. Klinik Gelişim 18(2), 25-32.
- Bautista, LE., Vera, LM., Arenas, IA. and Gamarra, G. 2005. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. Journal of Human Hypertension, 19, 149-154.
- Baykal, Y., Karaayvaz, M. ve Kutlu, M. 1998. İnterlökinler. T. Klin J. Med. Sci., 18.
- Boos, C.J. and Lip, G.Y.H. 2006. İs hypertension an inflammatory process. Current Pharmaceutical Design, 12, 1623-1635.
- Campbell, N.R.C. and Chen, G. 2010. Canadian efforts to prevent and control hypertension. Can J Cardiol, 26 (2010), 14-17.
- Carter, B.L. 2004. İmplementing the new guidelines for hypertension:JNC 7, ADA, WHO-ISH. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy, 10(5), 18-25.
- Casiglia, E., Mazza, A.,Tikhonoff, V, Scarpa, R., Guglielmi, F., Pessina, A.C. 2002. Arterial Hypertension and Mortality in the Elderly, 15, 958-966.

- Chiong, J.R., Aronow, W.S., Khan, I.A., Nair, C.K., Vijayaraghavan, K., Dart, R.A., Behrenbeck, T.R. and Geraci, S.A. 2007. Secondary hypertension: Current diagnosis and treatment. *International Journal of Cardiology*.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jones, D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright, J.T. and Roccella E.J. 2003. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *American Heart Association*, 42, 1206-1252.
- Cingil, D., Delen, S. ve Aksuoğlu, A. 2009. Karaman il merkezinde yaşayan hipertansiyon hastalarının ilaç kullanım durumlarının ve bilgilerinin incelenmesi. *Türk Kardiyol Dern. Arş.* 37(8), 551-556.
- Çakmak, H.A., Arslan, E. ve Erdine, S. 2009. Hipertansiyonda karşılanmamış gereksinimler. *Türkiye Kardiyoloji Dn. Arş.*, 37(7), 1-4.
- Çelik, C. ve Özdemir, B. 2010. Esansiyel hipertansiyonda psikolojik etmenler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(1), 52-65.
- Deligezer, U., Akışık, E.E. ve Dalay, N. 2004. Gen polimorfizm analizinde light cyclus floresan PCR tekniğinin kullanılması: Myeloid lösemili çocuk ve yetişkin hastalarda MTHFR C677T gen polimorfizm dağılımının belirlenmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 19(4).
- Devrim, K. ve Kaya, N. 2004. Genetik polimorfizm ve mikrosatellitler. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 10(2), 215-220.
- Dursunoğlu, D., Dursunoğlu, N. 2011. Uyku apnesinin klinik uygulamasında kardiyovasküler biyobelirteçler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 59(4), 402-408.
- Ekmekçi, A., Ertem, G., Gürçay, A.A. Haberal, M., Nalbantgil, İ., Saatiçi, Ü., Telatar, F., Sağlık, Y., Yasavul, Ü., Koylan, N. ve Aybastı, N. 1987. Hipertansiyon Nedenleri ve Tedavi Prensipleri, Semih Yayıncılık, Ankara.
- Ertuğrul, Ö., Ertuğrul, M.B., Yilmabaşar, A., Ayabakan, H. B., Kızılırmak, S. ve Türkmen, S. 2005. Travma nedeniyle acil cerrahi yoğun bakım biriminde yatan hastalarda hastane kökenli infeksiyonun erken tanısında serum interlekin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*, 18(2), 63-66.
- Ferrari, S.L., Karasik, D., Liu, J., Karamohamed, S., Herbert, A.G., Cupples, L.A. and Kiel, D.P. 2004. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the framingham osteoporosis study. *Journal Of Bone and Mineral Research*, 19(4).

- Futbolcu, H. 2004. Esansiyel hipertansiyon hastalarında diüurnal kan basıncı ritminin aortun elastik özellikleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık Tezi. Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 8 s., İstanbul.
- Genç, E. ve Özer, M. 2010. İku, 24.
- Gögen, S. ve Özdemir, Y. 2005. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında hipertansif hastaların takibi. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 4 (1), 9s.
- Hacıhasanoğlu, R. 2009. Hipertansiyon yönetiminde hemşirenin sorumlulukları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 4(12), 154s.
- Humphries, S. E., Luong, L. A., Ogg, M. S., Hawe, E. and Miller, G. J. 2001. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphisms associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *European Heart Journal* 22, 2243-2252.
- Izawa, H., Yamada, Y., Okada, T., Tanaka, M., Hirayama, H. and Yokota, M. 2003. Prediction of Genetic Risk for Hypertension. *Hypertension*, 41, 1035-1040.
- İnce, E.Ü. ve Ertem, M. 2008. Akut lenfoblastik löseminin farmakogenetiği. 2(4), 6-16.
- İşgör, A. 2008. Minimal invazif cerrahi ve infeksiyon. *Ankem Dergisi*, 22, 211-236.
- Jenny, N.C., Tracy, R.P., Ogg, M.S., Luong, L. A., Kuller, L.H., Arnold, A.M., Sharrett, A.R. and Humphries, S. E. 2002. Interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biology*, 22, 2066-2071.
- Karadeniz, G. 2008. İç hastalıkları hemşireliğinde teoriden uygulamaya temel yaklaşımlar, Göktuğ yayıncılık, Amasya.
- Karamahmutoğlu, F. 2007. Dirençli hipertansiyonun vücut kitle indeksi ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1 s., İstanbul.
- Kaya, A. 2003. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2, 13-21.
- Kaya, A., Gedik, V.T., Bayram, F. Ve Bahçeci, M. 2011. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi, Bayt, Ankara.
- Kayıhan, G. ve Ersöz, G. 2009. Hipertansiyon ve Egzersiz. *Sportmetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 7(3), 93-101.
- Kearney, P.M., Whelton M., Reynolds, K., Muntner, P., and Whelton, P. K. 2005. He J.:Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Journal of Hypertension* 22(1), 21s.
- Kronfol, Z. and Remick, D.G. 2000. Cytokines and the brain implications for clinical psychiatry. *Psychiatry*, 157, 683-694.

- Kubo, M. and Motomura, Y. 2012. Transcriptional regulation the Anti-inflammatory cytokine IL-10 in acquired immune cells. *frontiers in IMMUNOLOGY*, 3 (275).
- Kültürsay, N. 2003. Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı-perinetal beyin ve zedelenmesi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46, 299-307.
- Losito, A., Kalidas, K., Santoni, S. and Jeffery, S. 2003. Association of interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney International*, 64, 616-622.
- MacGregor, G.A. 1998. Salt: Blood Pressure, The Kidney, and Other Harmful effects. *Nephrol Dial Transplant*, 13, 2471-2479.
- MacGregor, G. ve Norman, M. 2001. *Hipertansiyon*, Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- Mancia, G., Backer, G.D., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Boudier, S and Zanchetti, A. 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 28, 1462-1536.
- Middeke, M., Pospisil, E. ve Völker, K. 2009. *Hipertansiyon-KontrolSizde . Çetin Ofset, Gelecek atölyesi*, İstanbul.
- Mosterd, A., Agostino, R., Silbershatz, H., Sytkowski P.A., Kannel W.B., Grobbee D.E. and Levy D. 1999. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *The New England Journal of Medicine*, 340 (16).
- Müller, D.N. and Luft, F.C. 2006. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1, 221-228.
- Nakajima, T., Ota, N., Yoshida, H., Watanabe, T. and Emi, M. 1999. Allelic variants in the interleukin-6 gene and essential hypertension in Japanese women. *Genes and Immunity* 1, 115–119.
- Onusko, E. 2003. Diagnosing Secondary Hypertension. *American Family Physician*, 67(1), 67s.
- Öksüz, E. 2004. Hipertansiyonda klinik değerlendirme ve ilaç dışı tedavi. *Sted* 13(3), 103s.
- Önder, F. ve Keskin, E. 2006. İnterlökinlerin biyolojik etkileri, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(1), 127-138.
- Öven, B. ve Akçiçek, F. 2009. Yaşlıda hipertansiyon. *Akad Geriatri*, 1, 13-19.
- Özcan, N. 1995. *Hipertansiyon, İdeal Matbaacılık*, Ankara.
- Özkeçeci, E. 2007. Hipertansiyon ile G proteini $\beta 3$ alt ünitesi C825T polimorfizmi arasındaki ilişki. Yüksek lisans tezi. *Trakya Üniversitesi*, 3s., Edirne.

- Özoran, K., Tülek, N. ve Düzgün, N.1994. Romatoid artrit (RA) ve sitokinler: interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ). Ankara Tıp Mecmuası, 47, 495-504.
- Özpancar, N. ve Fesci, H. 2008. Hipertansiyon ve yaşam kalitesi. Bilim, Eğitim ve Düşünce Dergisi, 8(4),3.
- Öztürk, A., Aykut, M., Günay, O., Gün, İ., Özdemir, M., Çıtıl, R., Öztürk, Y. 2011. Kayseri ilinde 30 yaş ve üzeri yaş grubunda hipertansiyon prevalansı ve etkileyen faktörler. Erciyes Tıp Dergisi, 33(3), 219-228.
- Pauletto, P. and Rattazzi, M. 2006. İnflammation and hypertension. Nephrol Dial Transplant 21, 850-853.
- Peric, I.D., Jelakovic, B., Lombard, J.H., Kunert, M.P., Kibel, A., Gros, M. 2011.High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. Kidney Blood Press Res., 34, 1-11.
- Pola, R., Flex, A., Gaetani, E., Pola, P. and Bernabei, R. 2002. -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and essential hypertension in an elderly Italian population. Journal of Human Hypertension, 16, 637-640.
- Ramezani, A., Banifaz, M., Mamishi, S., Sofian, M., Eslamifar, A., Aghakhani, A. 2012. The influence of human leukocyte antigen and IL-10 gene polymorphisms on hepatitis B virus outcome. Hepatitis Monthly, 12(5), 320-325.
- Sacu, D. ve Bildik, A. 2009. Deneysel olarak fibrosarkoma oluşturan ratların serumlarında interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrosis faktör - α düzeylerinin belirlenmesi, Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg., 15(5), 681-686.
- Sağlıker, Y. 1999. 3.Milenyumda Hipertansiyon ve Modern Tedavisi. Akgün Matbaası, Adana.
- Sanders, J., Hawe, E., Brull, D. J., Hubbart, C., Lowe, G.D.O., Rumley, A., Humphries S. E. and Montgomery, H. E. 2009. Higher IL-6 levels but not IL6 -174G>C or -572G> C genotype are associated with post-operative complication following coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Atherosclerosis, 204, 196-201.
- Savoia, C. and Schiffrin, E. L. 2006. İnflammation in hypertension. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 15, 152-158.
- Sesso, HD., Buring, J.E., Rifai, N., Blake, G.J., Gaziano, J.M. and Ridker, P.M. 2003. C-reaktif protein and the risk of developing hypertension. Jama, 290(22), 2945-2951.
- Sesso, H.D., Wang, L., Buring, J.E., Ridker, P.M. and Gaziano, J.M. 2006. Comparison of interleukin-6 and c-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. Hypertension, 49, 304-310.

- Suheil, S.J. 2007. Risk factors for hypertension among urban males in Mombasa Kenya. Official Publication of the Tanzania Medical Students' Association, 8.
- Tabassum, N. and Ahmad, F.2011. Role of natural herbs in the treatment of hypertension. *Pharmacognosy Review*, 5(9), 30-40.
- Tanaka, C., Mannami, T., Kamide, K., Takiuchi, S., Kokubo, Y., Katsuya, T., Kawano, Y., Miyata, T., Ogiwara, T. and Tomoiike, H. 2005. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res.*, 28, 35-41.
- Timasheva, Y. R., Nasibullin, T. R., Zakirova, A. N. and Mustafina, O. E. 2008. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochem Genet*, 46, 64–74.
- Tonet, A.C., Karnikowski, M., Moraes, C.F., Gomes, L., Karnikowski, M.G.O., Córdova, C. and Nóbregal, O.T. 2008. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41, 47-53.
- Tuğlu, C. ve Kara, S.H. 2003. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 13, 142-150.
- Tuncer, E. ve Kılıç, Ş. Yenidoğanın immün sistemi, *Güncel Pediatri* 3, 92-95.
- Uyar, F.A. 2009. Doğal İmmun Sistem: Erken İnflamatuar Yanıtın Kontrolü. *Klinik Gelişim*.
- Wang, L. Manson, J. E., Gaziano, J. M., Liu, S., Cochrane, B., Cook N.R., Ridker, P. M., Rifai, N. and Sesso, H. D. 2011. Circulating inflammatory and endothelial markers and risk of hypertension in white and black postmenopausal women. *Clinical Chemistry*, 57(5), 729–736.
- Wong, LYF., Leung, RYH., Ong, KL and Cheung, BMY. 2007. *Journal of Human Hypertension*, 21, 875-882.
- Wypasek, E., Undas, A., Maciejewska, M.S., Kapelak, B., Plicner, D., Stepień, E. and Sadowski, J. 2010. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6 -174G>C gene polymorphism. *Annals of Clinical Biochemistry*, 47, 343–349.
- Yalçın, M. ve Yalçın, E. 2004. Esansiyel hipertansiyonda genetik etmenler. *Sted*, 13(1), 9-11.
- Yamada, Y., Matsuo, H., Segawa, T., Watanabe, S., Kato, K., Hibino, T., Yokoi, K., Ichihara S., Metoki, N., Yoshida, H., Satoh, K. and Nozawa, Y. 2006. Assessment of the Genetic Component of Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 19 1158-1165.

- Yurdakul, S. ve Aytakin, S. 2010. Kadınlarda hipertansiyon. Türk Kardiyoloji Dern. Arş., 38(1), 25-26.
- Zhang, L., Miyaki, K., Araki, J., Song, Y., Kimura, T., Omae, K. and Muramatsu, M. 2006. İnteraction of angiotensin 1-converting enzyme insertion-deletion polymorphism and daily salt intake influences hypertension in Japanese men. Hypertens Res., 29, 751-758.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Esin Karaman

Doğum Yeri: Ceyhan

Doğum tarihi: 10.10.1980

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dil: KPDS-51

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: Ceyhan Lisesi, 1993 – 1996

Lisans: Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, 1998 – 2002

Yüksek Lisans: Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Tezsiz Yüksek Lisansı, 2002-2004

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Milli Eğitim Müdürlüğü-2004-2005

Emniyet Müdürlüğü-2006-.....