T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NPR3 RS1173766 POLİMORFİZMİNİN HİPERTANSİYON İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sumaıa O.M TOUMI

Danışmanı	**Yrd. Doç. Dr. Asuman ÖZGÖZ**
Jüri Üyesi	**Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER**
Jüri Üyesi	**Yrd. Doç. Dr. Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK**

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KASTAMONU-2018

TEZ ONAYI

Sumaia O.M. TOUMİ tarafından hazırlanan **"NPR3 rs1173766 Polimorfizminin Hipertansiyon İle İlişkisinin Araştırılması"** adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği ile** Kastamonu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, **Biyoloji Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Yrd. Doç. Dr. Asuman ÖZGÖZ Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK Süleyman Demirel Üniversitesi	.....

09/01/2018

Enstitü Müdür V. Doç. Dr. Mehmet Altan KURNAZ .....

TAAHHÜTNAME

Bu tezde yer alan tüm bilgiler etik davranışlar ve Kastamonu Üniversitesi'nin akademik yönetmeliği uyarınca yazılmıştır; ek olarak bu çalışmada bana ait olmayan şeyler Kastamonu Üniversitesi'nin tez kurallarına uygun olarak hazırlanmış olup her türden beyan ve rapor yazımları bilgi ve taahhüt kaynakları tam olarak referans verilmiştir.

İmza
Sumaia O.M TOUMİ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

NPR3 RS1173766 POLİMORFİZMİNİN HİPERTANSİYON İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sumaia O.M TOUMİ

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Asuman ÖZGÖZ

Hipertansiyon tüm dünyada görülen en yaygın hastalıklardan bir tanesidir. Hipertansiyonun gerçekleşmesine katkısı olan pek çok çevresel ve genetik faktör bulunmaktadır. Natriüretik peptid reseptör 3 (NRP3) geni hipertansiyon ile ilişkilendirmesi olan genlerden bir tanesidir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) hipertansiyon ile ilişkili pek çok tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ortaya koymuş olup, rs117376 de bunlardan biridir. Mevcut çalışma, Türk popülasyonunda ilk kez, NPR3 geni rs117376 polimorfizmi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi incelemek için yürütülmüştür. Bu çalışmaya hipertansiyonu olan 43 hasta ile 30 kontrol grubu dahil edilmiş, Kompetitif Allelik-Spesifik PCR (KASP) yöntemi kullanılarak genotipleme gerçekleştirilmiştir. Mevcut çalışmada, olgu ile kontrol grupları arasında yaş, serum kreatinin, LDL, TG, TC, "SBP" ve "DBP" arasında anlamlı farklılıklar olduğu ortaya konmuş (tümü için $P<0.05$) ve T allelinin Türk popülasyonunda hipertansiyon için koruyucu bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, NPR3, rs1173766, Polimorfizm.

2018, 58 Sayfa
Bilim Kodu: 203

ABSTRACT

MSc. Thesis

INVESTIGATION OF THE RELATION BETWEEN NPR3 GENE RS1173766 POLYMORPHISM AND HYPERTENSION

Sumaia O.M TOUMİ

Kastamonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Asuman ÖZGÖZ

"Hypertension" is one of the most common diseases, all over the world. There are many environmental and genetic factors that contribute to the occurrence of "hypertension". The natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) gene is, one of genes that has association with "hypertension". There are several single nucleotide polymorphisms (SNPs) that associate with "hypertension" according to genome-wide association studies (GWAS). The current study was conducted to investigate the relation between the "rs1173766" polymorphism of "NPR3 gene" and "hypertension" for the first time in a Turkish population. This study included 43 patients with "hypertension" vs 30 controls; the participants` samples were genotyped using Kompetitive Allelic-Specific PCR (KASP) method. The current study`s results revealed that there was significant differences between HT case and control groups in terms of age, serum creatinine, LDL, TG, TC, "SBP" and "DBP" (all the $P<0.05$). Considering that T is the minor allele and it was observed that its frequency is low among the patients compared to the controls, it was concluded that T allele may be protective factor for "hypertension" in Turkish population.

Key Words: Hypertension, NPR 3, rs1173766, Polymorphism.

2018, 58 Pages
Science Code: 203

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana bu fırsatı verdiği için ülkeme (Libya) ve Tripoli Üniversitesi'ne şükranlarımı sunmak isterim.

Hayatım boyunca sağladıkları
destekten ötürü ebeveynlerim Omar ve Mona'ya ve okul dönemim boyunca bana yardımcı olan kocam Yousef'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca danışmanım Yrd. Doç. Dr. Asuman ÖZGÖZ'e sabrı, ilgisi, ve yüksek lisans tezimin hazırlığı boyunca verdiği faydalı tavsiyeler için teşekkür ederim.

Danışmanıma ek olarak, Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER'e laboratuvardaki yardımları, Prof. Dr. Serap Demir ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları AD., Nefroloji BD. öğretim üyelerine de, bu çalışmaya yönelik kan örneklerinin toplanmasındaki yardımları için teşekkür ederim.

Sumaia O.M TOUMİ
Kastamonu, Ocak, 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

SEMBOLLER VE KISALTMALAR x

ŞEKILLAR DİZİNİ xii

TABLOLAR DİZİNİ xiii

GRAFIKLAR DİZİNİ xiv

1. GİRİŞ 1

1.1. Hipertansiyon 1

1.1.1. Hipertansiyon Çeşitleri 2

1.1.1.1. *Birincil (esansiyel) hipertansiyon* 2

1.1.1.2. *İkincil hipertansiyon* 2

1.1.1.3. *Malign hipertansiyon* 2

1.1.1.4. *Gestasyonel hipertansiyon* 3

1.1.1.5. *Beyaz önlük hipertansiyonu* 3

1.1.2. Hipertansiyon İçin Risk Faktörleri 3

1.1.2.1. *Cinsiyet ve yaş* 3

1.1.2.2. *Etnisite* 4

1.1.2.3. *Aile geçmişi* 4

1.1.2.4. *Aşırı tuz tüketimi* 4

1.1.2.5. *Düşük diyetetik potasyum* 5

1.1.2.6. *Obezite ve fazla kilolu olmak* 6

1.1.2.7. *Yetersiz egzersiz* 6

1.1.2.8. *Aşırı alkol tüketimi* 7

1.1.2.9. *Sigara içmek* 7

1.1.2.10. *Psikolojik faktörler* 8

1.1.2.11. *Diyabet* 9

1.1.2.12. *Düşük doğum ağırlığı* 9

1.1.2.13. *Bebekler için hazır mama* 10
1.1.3. Hipertansiyonun Genetiği 10
1.1.3.1. *Anjiyotensin I-dönüştürücü enzim (ACE) geni* 11
1.1.3.2. *Anjiyotensinojen (AGT) geni* 11
1.1.3.3. *Nitrik oksit sentaz 3 (NOS3) geni* 12
1.1.3.4. *Natriüretik peptid reseptör 3 (NPR3) geni* 12
1.1.3.5. *Epitelyal sodyum kanalı b- alt birimi (B-EnaC) geni* 13
1.1.3.6. *WNK genleri* 13
1.2. Natriüretik Peptid Sistemi 13
1.2.1. Natriüretik Peptidler 13
1.2.2. Natriüretik Peptid Reseptörleri 14
1.2.3. Natriüretik Peptid Sisteminin Genleri 15
1.2.3.1. *Natriüretik peptidlerin genleri* 15
1.2.3.2. *Natriüretik peptid reseptörlerinin genleri* 16
1.2.3.3. *İnsan NPRC geninin yapısı ve polimorfizmleri* 18
1.2.4. Natriüretik Peptidlerin Fizyolojik Rolü 19
1.2.4.1. *Kan basıncı ve kan damarlarının hacmi* 19
1.2.4.2. *Enerji metabolizması* 20
1.2.4.3. *Natriüretik peptidlerin enzimatik bozulması* 20
1.2.4.4. *Kalp ve kan damarlarının yeniden modellenmesi* 21
1.2.5. Natriüretik Peptid Sisteminin Patofizyolojisi 22
1.2.5.1. *Natriüretik peptid sistemi ve kalp yetmezliği* 22
1.2.5.2. *Natriüretik peptid reseptör C geni ve hastalıklarla ilişkisi* 22
1.2.6. Natriüretik Peptid Reseptör C Geni rs1173766 Polimorfizm ve Hipertansiyon 24
2. LİTERATÜR TARAMASI 25
3. MATERYAL VE YÖNTEM 29
3.1. Çalışma Grupları 29
3.2. Ekipman 29
3.2.1. Kimyasal Maddeler 29
3.2.2. Araçlar ve Cihazlar 30
3.3. DNA İzolasyonu 31
3.4. KASP Genotipleme Reaksiyonu 32

3.5. İstatistiksel Analiz 36
4. SONUÇ 37
4.1. Olguların Özellikleri..... 37
4.2. Allelik ve Genotipik Frekans Karşılaştırmaları..... 42
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ 51
KAYNAKLAR 52
ÖZGEÇMİŞ 58

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
mmHg	Milimetre Civa
BK	Birleşik Krallık
KB	Kan Basıncı
İKH	İskemik Kalp Hastalığı
ACE	Anjiyotensin I- Dönüştürücü Enzim
AGT	Anjiyotensinojen
D	Delesyon mutasyonu
I	İnsersiyon mutasyonu
G	Guanin
A	Adenin
NOS3	Nitrik Oksit Sentaz 3
NPR 3	Natriüretik Peptid Reseptör 3
ENaC b-alt birimi	Epitelyal Sodyum Kanalı beta alt birimi
WKN	Lizin kinaz K olmadan
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
CNP	C-tipi Natriüretik Peptid
TNF	Tümör Nekroz Faktör
NP'ler	Natriüretik Peptidler
NPR-A	Natriüretik Peptid Reseptör A
NPR-B	Natriüretik Peptid Reseptör B
NPR-C	Natriüretik Peptid Reseptör C
GTF	Guanozin Trifosfat
CGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
UTR	Kodlanmayan Bölge
Kbç	Kilobaz çifti
mRNA	Haberci ribonükleik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
VNTR	Değişken sayıda ardışık tekrar
PCR-SSCP	Polimeraz Zincir Reaksiyonu - Tek Sarmal Konformasyon Polimorfizmi
MME	Membran metaloendopeptidaz
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
CI	Güven aralığı
p-değeri	Olasılık değeri
LD	Bağlantı dengesizliği
GWAS	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

KASP	Kompetitif Allel Spesifik PCR
FRET	Floresan Rezonans Enerji Transferi
HEX	Hekzakloro-Floresein
FAM	Floresein
TG	Trigliserit
TK	Toplam kolesterol
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Natriüretik peptidlerin birincil yapısı 14
Şekil 1.2. Natriüretik peptidler ve reseptörleri 15
Şekil 1.3. Natriüretik peptid sistemin konumu 17
Şekil 1.4. Natriüretik peptid reseptörlerin genlerinin yapısı 18
Şekil 1.5. Natriüretik peptid reseptör 3 geninin konumu 18
Şekil 3.1. KASP tekniği için assay bileşenleri 33
Şekil 3.2. PCR 1. aşama 33
Şekil 3.3. PCR 2. aşama 34
Şekil 3.4. PCR 3. aşama 34
Şekil 4.1. "rs1173766" CC genotipini gösteren HT 9 nolu hastaya ait mavi veri noktası 43
Şekil 4.2. "rs1173766" TC genotipini gösteren HT 41 nolu hastaya ait yeşil veri noktası 43
Şekil 4.3. "rs1173766" TT genotipini gösteren HT 3 nolu hastaya ait kırmızı veri noktası 44

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. KASP genotipleme karışımı içinde bulunan reaksiyon hacimleri 35
Tablo 3.2. KASP genotipleme reaksiyonlarının PCR koşulları 35
Tablo 4.1. HT hastalarınınve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri 37
Tablo 4.2. rs1173766'nın HT ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımı..... 43

GRAFIKLAR DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama yaş değerleri 38
Grafik 4.2. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama serum kreatinin değerleri 38
Grafik 4.3. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama trigliserit değerleri 39
Grafik 4.4. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki toplam kolesterol ortalaması değerleri 39
Grafik 4.5. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki düşük yoğunluklu lipoprotein ortalaması değerleri 40
Grafik 4.6. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki yüksek yoğunluklu lipoprotein ortalaması değerleri 41
Grafik 4.7. HT ve kontrol grupları arasındaki sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması değerleri 41
Grafik 4.8. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki diastolik kan basıncı (DKB) ortalaması değerleri 42
Grafik 4.9. rs1173766'nın HT ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımı (%)... 45

1. GİRİŞ

1.1. Hipertansiyon

Kanı damarlar boyunca iten güce kan basıncı denir. Bu güç vücuttaki kan dolaşımını devam ettirmek için önemlidir. Kalp attığında, kalp kanı damarlara ve ardından tüm vücut sistemlerine iter. Kan basıncını ifade eden iki rakam vardır; üst rakam kalp kanı damarlar boyunca itecek şekilde kasılıp insanların nabzı hissetmesine sebep olduğu sistolik kan basıncını "SKB" ifade ederken; alt rakam ise kalp bir atış ile sonraki atış arasındaki rahatlama durumundayken gerçekleşen distolik kan basıncını "DKB" ifade etmektedir. Örneğin, 120/80mmHg. Bu örnekte 120 "SKB"yi ifade ederken 80 "DKB"yi ifade etmektedir. Kan basıncını ölçen birim ise milimetre civadır "mmHg". Hipertansiyon yüksek kan basıncının uzun süreli devamlılık halidir (Davis ve Press, 2005).

Dünyada hipertansiyonu olan bir milyara yakın insan vardır. Örneğin Amerika'da belli bir seviyede "hipertansiyonu" olan neredeyse 73 milyon insan bulunmaktadır. Yüksek kan basıncı, kalp krizi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, felç ve ölümün başlıca sebeplerindendir (Martin ve diğerleri, 2008).

Hipertansiyona sebep olan birden fazla faktör mevcut olup bunların bazıları çevresel, diğerleri ise genetik faktörlerdir (Sun ve diğerleri, 2015).

Kan basıncının normal seviyesi 120/80 milimetre civadan düşüktür. "SKB" 120 ila 139 mmHg arasında değiştiğinde veya "DKB" 80 ila 89 mmHg arasında değiştiğinde bu sağlık durumuna "prehipertansiyon" denir ve prehipertansiyonu olan insanlar hipertansiyon gelişimine daha yatkındırlar. "Hipertansiyon" 140/90 mmHg veya daha yüksek ölçümler olarak tanımlanmaktadır.

Hipertansiyonun iki devresi vardır:

İlk devrede 140 ila 159 mmHg "SKB" veya 90 ila 99 mmHg "DKB"si olan insanlar yer alır. İkinci devrede ise "SKB"si ≥ 160 mmHg veya "DKB"si ≥ 100 mmHg olan insanlar yer alır (Martin, 2008).

1.1.1. Hipertansiyon Çeşitleri

1.1.1.1. Birincil (esansiyel) hipertansiyon

Birleşik Krallık'ta hipertansiyonu olan yetişkinlerin yaklaşık %95'inin bu tür hipertansiyonu vardır. Bu türden hipertansiyon genetik yatkınlık, ek olarak da diğer çevresel faktörlerin (az egzersiz, aşırı kilolu olmak ve yüksek miktarlarda tuz tüketmek gibi) uzun süreli mevcudiyeti sebebiyle gerçekleşir. Birincil hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık 3'te 1'inin sadece yüksek "SKB"si vardır ve bu duruma "izole sistolik hipertansiyon" denir. Gelişmiş topluluklarda "SKB"nin yaş ile arttığı gözlenmiştir. Öte yandan ekonomik olarak standart altı düzeydeki topluluklarda çalışmalar yürütülmüş ve bu çalışmalar, bu toplumlardaki kan basıncının yaşamları boyunca yaklaşık 110/70 mmHG seviyesinde sabit kaldığını göstermiştir. Bu da yaşam tarzının, özellikle de gelişmiş topluluklarda, yüksek sistolik kan basıncı ile yaş arasındaki ilişkide önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir.

1.1.1.2. İkincil hipertansiyon

Bu türden hipertansiyon vücutta özellikle böbrek ve endokrin sistemiyle ilişkili diğer hastalıkların var olması ve dolaşım sisteminde anormal yapılanmalar sebebiyle gerçekleşir. İkincil hipertansiyon ayrıca mide ülseri ve depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi, bazı ilaçlardan dolayı oluşan komplikasyonlardan da kaynaklanır. Hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %5'nin bu türden bir hipertansiyonu bulunmaktadır.

1.1.1.3. Malign hipertansiyon

Birincil hipertansiyonu olan hastaların yüzde biri ve ikincil hipertansiyonu olan hastaların daha yüksek bir yüzdesi çok yüksek kan basıncına sahiptir. Malign

hipertansiyonda yüksek kan basıncı kalıcı organ hasarına yol açtığından, hastaların acil tedavi alması gerekmektedir (Davis ve Press, 2005).

1.1.1.4. Gestasyonel hipertansiyon

Bir kadın hamileyken bu türden bir hipertansiyona eğilimi olabilir. Genel olarak "gestasyonel hipertansiyon" doğumdan sonra normale döner. Eğer bir kadın hamileliği sırasında bu türden bir hipertansiyon geçirdiyse, sonrasında hipertansiyon geçirmeye daha yatkın olacaktır (Davis & Press, 2005).

1.1.1.5. Beyaz önlük hipertansiyonu

Bu tür, bağımsız bir hipertansiyon türüdür, hastane ve doktor korkusu olan kişilerde görülür. Bu sağlık probleminde kişinin kan basıncı başlangıçta normaldir, fakat doktor korkusuna sahip olduğu için, doktoru gördüğünde kan basıncı yükselir. Beyaz önlük hipertansiyona sahip hastalarda kalp ve kan damarlarına ilişkin hastalık riskinin artma olasılığı bulunmaktadır (Davis & Press, 2005).

1.1.2. Hipertansiyon İçin Risk Faktörleri

1.1.2.1. Cinsiyet ve yaş

Çin popülasyonuna dair bir çalışmada, hipertansiyonu olan kadınların oranının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır ve bu oranın yaş ile birlikte arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışma 35 ila 44 yaşları arasındaki erkeklerin kadınlara kıyasla daha yüksek "hipertansiyon" oranına sahip olduğu, fakat 45 yaşından büyük kadınların erkeklere kıyasla daha yüksek "hipertansiyon" oranına sahip olduğunu da göstermiştir (Wang ve diğerleri, 2014).

Öte yandan Birleşik Krallık'ta 16 ila 24 yaşları arasındaki insanlarda ve 75 yaş ile üstündeki insanlarda, "sistolik kan basıncı" oranında yaklaşık 20 mmHg civarında bir artış olduğu bulunmuştur (Davis ve Press, 2005).

1.1.2.2. Etnisite

Hipertansiyon prevalans oranı etnik gruplara göre değişiklik göstermektedir. Örneğin "hipertansiyon" siyahi Afrikalı erkek ve kadınlarda daha yaygınken, Bangladeş'li erkek ve kadınlarda daha az yaygındır. Etnik gruplar arasındaki "hipertansiyon" prevalans oranındaki bu farklılık, vücudun tuza verdiği tepkideki kalıtsal farklılıklar ve basıncı yöneten çeşitli hormonlar arasındaki farklılıklarla bağlantılıdır (Davis ve Press, 2005).

1.1.2.3. Aile geçmişi

Çoğu araştırmacı, genetik faktörlerin hipertansiyonun oluşmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Aile geçmişinde hipertansiyon olan insanlar hipertansiyon oluşumuna iki ila dört kat daha yatkındırlar.

Hipertansiyon prevalansının, bu hastalığı gösteren özellikle birinci dereceden fazla akraba sayısına sahip olunmasıyla, arttığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Ek olarak bazı çalışmalar maternal hipertansiyon geçmişinin, hipertansiyon prevalansı üzeride, paternal "hipertansiyon" geçmişinden daha büyük bir etkisi olduğunu göstermiştir (Miao Liu ve diğerleri, 2015).

Ulusal Bilimler Akademisi, Ulusal Araştırma Konseyi'ne göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde ikizler üzerine yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin gözlenen hipertansiyona %59'luk bir katkısı olduğunu, çevresel faktörlerin ise %41'lik bir katkısı olduğunu göstermiştir (Handler, 2011).

1.1.2.4. Aşırı tuz tüketimi

Tuz vücutta önemli bir kimyasal bileşendir. %40 sodyum ve %60 klorürden oluşmaktadır. Sodyum vücuttaki bazı organların düzgün bir şekilde çalışmasına yardımcı olur, vücuttaki su ve sıvı dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Öte yandan, diyette aşırı tuz alımı, böbrek gibi bazı organlarda sağlık problemlerine yol açar. Dolaşım sistemi diyette sodyum tüketiminin artışından hızlıca etkilenir ve böylece vücut "hipertansiyonun" gerçekleşmesine yatkın hale gelir (Ha, 2014).

Diyette tuz miktarı ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, araştırmacılar üç hafta boyunca yüksek kan basıncı olan altı hastayı incelemişler, her gün diyetleri ile aldıkları tuz miktarını ve idrarlarındaki tuz miktarını ölçmüşlerdir. Diyetteki tuz miktarı az olduğunda, protein miktarın yüksek olsa da, hastanın kan basıncının düşük olduğunu bulmuşlardır (Ha, 2014).

Öte yandan, diyet ile yüksek miktarda tuz alındığında idrardaki tuz miktarının azaldığını ve böylece diyetteki protein miktarı az olsa da, hastaların kan basıncında bir yükselme olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmada tuzun kan basıncını etkileyen ilk sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda tuzun, insanlarda yükselen kan basıncındaki artışta önemli bir faktör olduğunu belirten pek çok çalışma bulunmaktadır (Ha., 2014).

Çin Sağlık Bakanlığı her Çinlinin günde yaklaşık on beş gram veya daha az tuz tüketmesi tavsiyesinde bulunurken, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tavsiye edilen tuz miktarı günde yalnızca beş gramdır (Wang ve diğerleri, 2014).

1.1.2.5. Düşük diyetetik potasyum

Potasyum vücut için önemli bir beslenme öğesidir, hücre içindeki sıvıda en yoğun şekilde bulunan pozitif iyondur ve özellikle miyositler ile nöronlar gibi hücrelerin işlevlerini devam ettirmeleri için elzemdir (Stone ve diğerleri, 2016). Diyette potasyum miktarını arttırmak KB'nin azaltılmasında etkilidir (Aburrto ve diğerleri, 2013). Bunun aksine, diyette potasyum miktarını azaltmak "yüksek kan basıncı" ile ilişkilendirilmektedir (Davis & Press., 2005).

Diyette potasyum seviyesi ile kalp ve kan damarı hastalıklarının oluşması arasındaki korelasyonu belirlemek için bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma, felç geçirmiş olan bazı olgular, iskemik kalp hastalığı (İKH) olan olgular, kalp ve kan damarı hastalıkları olan olgular üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, diyetteki potasyum miktarı gün boyunca belirlenmiştir. Diyette yüksek miktarda potasyumun, düşük felç oranı ile ilişkili olduğu ve iskemik kalp

hastalığı ile tüm kalp ve kan damarı hastalıkları riskini de düşürebildiği gösterilmiştir (D'Elia ve diğerleri, 2011).

1.1.2.6. Obezite ve fazla kilolu olmak

Obezite ile yüksek kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon vardır ve her ikisi de yaygın ve başlıca sağlık riskleridir. Obezler, obez olmayanlara göre daha yüksek "hipertansiyon" prevalansına sahiptir ve hipertansiyonlu insanların büyük bir kısmı kilo almaktadır.

Obezite ve hipertansiyon hastalıklarının ikisine de sahip insanlar, obez olmayanlara göre daha yüksek iskemik kalp hastalığı (İKH) riski taşımaktadır. Ek olarak, ölüm oranları "hipertansiyon" ve obezitesi olan insanlarda, bu hastalıklardan yalnızca bir tanesine (hipertansiyon veya obezite) sahip olanlara kıyasla daha yüksektir.

Norveç'te 67.976 yetişkin erkek ve kadın üzerinde yürütülen bir çalışmada "SKB"de yaklaşık 3 mmHg'lik ve "DKB"de ise yaklaşık 2 mmHg'lik bir artış gözlenmiş ve bu artışın on kiloluk bir kilo artışına sebep olduğu belirlenmiştir (Chiang ve diğerleri, 1969).

"Hipertansiyon" geliştirme riski obez erkeklerde dört kat daha yüksekken, obez kadınlarda bu risk üç kat daha yüksek bulunmuştur (Davis ve Press., 2005).

1.1.2.7. Yetersiz egzersiz

Düzenli olarak egzersiz yapmayan kişiler (özellikle koşmak, dans etmek ve bisiklete binmek vs. gibi enerji üretmek için kaslara oksijen ve glikoz tükettiren egzersizler), "hipertansiyon" oluşması veya gelişmesine daha yatkındırlar (Davis ve Press., 2005).

Egzersizin ucuz ve aynı zamanda hipertansiyonu olan çoğu insan için oldukça güvenli bir seçenek olması da dâhil, pek çok faydası bulunmaktadır. Egzersiz aynı zamanda tavsiye ve rehberlere göre de 1. veya 2. evre hipertansiyonu olan insanlar için stratejik bir tedavidir.

Kan basıncı egzersiz ile yaklaşık 5-7 mmHg düşebilmekte böylece hipertansiyon hastalarının ilaç tedavisi ihtiyacı de azalabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Spor Hekimliği Okulu, prehipertansiyonu olan insanların korunması ve tedavisi için ilk çözüm olarak sportif faaliyetlerde artış tavsiyesinde bulunmuştur.

Egzersiz yapan hipertansiyonlu insanlar üzerinde yapılan otuz dokuz çalışma KB'de 13 ila 18 mmHg'lik düşüşler gerçekleştiğini ortaya çıkarmıştır. Egzersiz yapmanın pozitif sonuçları başlangıçtan on hafta sonra görülmüştür.

Buna ek olarak, hipertansif bireyler, yüksek yoğunluklu fiziksel aktivitelere kıyasla düşük yoğunluklu fiziksel aktiviteler yaptıklarında kan basınçlarındaki düşüş daha fazla olmuştur. (Petrella, 1998).

1.1.2.8. Aşırı alkol tüketimi

Düşük miktarda alkol tüketen insanların düşük kalp ve kan damar hastalıkları riski olup, aşırı alkol tüketimi, felç ve hipertansiyon için kesinlikle bir risk faktörüdür (Davis ve Press., 2005).

Bir Hint popülasyonunda yapılan bir çalışma, alkol tüketimi ile hipertansiyonun oluşumu arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hindistan'daki bu çalışma populasyonunun %14'ünün düzenli olarak alkol tükettiği ve %38.96'sından fazlasının hipertansif olduğu bulunmuştur (Wang ve diğerleri, 2014).

1.1.2.9. Sigara içmek

Sigara içmek, kalp damar sistemindeki çoğu sağlık probleminin ortaya çıkmasında bağımsız bir risk faktörüdür. Sigarada en toksik maddeler olan karbon monoksit ve nikotin de dahil olmak üzere 4000 zehirli madde tespit edilmiştir. Nikotin ve karbon monoksidin kardiyovasküler sistemde toksik bir etkisi vardır (Leone., 2015).

Sigara içen hipertansiyonlu hastalar malign ve renal hipertansiyon gibi akut hipertansiyon türleri geliştirmeye daha yatkındırlar (Virdis ve diğerleri, 2010).

Sigara içmek aterosklerozu hızlandırmakta ve sigarayı bıraktıktan on yıl sonra bile bu etki sürebilmektedir.

Günde on beş veya daha fazla sayıda sigara içen kişilerin "hipertansiyon" riski daha yüksektir (Bowman ve diğerleri, 2007). Ek olarak hipertansif bireylerin sigara içmesi ateroskleroz semptomlarını göstermeyen kişilerde, sol karıncığın etkili çalışmasını azaltmaktadır (Rosen ve diğerleri, 2006).

Yapılan bir çalışma, bir birey sigara içtiğinde KB'lerinin geçici olarak yükseldiğini ve bu artışın son sigarayı içtikten otuz dakika sonra ortadan kalkabileceğini göstermiştir. Öte yandan kan basıncındaki bu geçici yükselme, günün ilk sigarası içilirken en belirgindir, bu durum aynı zamanda sürekli sigara içen insanlarda ve hipertansiyonu olmayan sigara içicilerinde de meydana gelmektedir. İlk sigara içildikten sonra SKB'de yaklaşık 20 mmHg'lik bir yükselme gözlenmiştir (Groipelli ve diğerleri, 1992).

1.1.2.10. Psikolojik faktörler

Zaman zaman kan basıncı, anksiyete, öfke veya zihinsel baskı gibi psikolojik faktörler sebebiyle yükselir, fakat kan basıncındaki bu yükseliş stres faktörleri sona erdiğinde normale döner (Davis ve Press., 2005). Stres, kan damarlarının daralmasına sebep olan yüksek hormon seviyelerini etkilemek üzere sinir sistemini faaliyete geçirirken, hipertansiyona sebep olabilir ve böylece kan basıncında bir yükselme gerçekleşecektir.

Kan basıncını etkileyen çeşitli psikolojik faktörler vardır. Bunlar arasında, iş stresi, sosyal yaşam ve beyaz önlük hipertansiyonu yer alır. Ek olarak, risk faktörlerinden bir tanesi strese sebep olan diğer faktörler ile eşzamanlı gerçekleştiğinde, KB üzerindeki etki iki katına çıkmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalar, stresin hipertansiyon oluşumunda doğrudan etkili bir faktör olmadığını fakat hipertansiyon gelişimine yol açabileceğini ortaya koymuştur (Kulkarni ve diğerleri, 1998).

Kanada'da meslekleri zihinsel efor gerektiren 8395 kişinin katıldığı bir çalışmada, iş stresine maruz kalmanın, yedi buçuk yıl içerisinde kan basıncında yükselmeye sebep olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, aynı çalışmada, iş yerlerinde yeterli sosyal destek almayan işçilerin, diğerlerine göre daha fazla etkilendiği gözlenmiştir (Spruill., 2010).

1.1.2.11. Diyabet

Hipertansiyon, diyabeti olan insanlar arasında, diyabeti olmayan insanlara kıyasla aşırı kilolu olup olmamalarından bağımsız olarak daha yaygındır. Yine hipertansiyon, tip 2 diyabeti olan insanlar arasında tip 1 diyabeti olan insanlara göre daha yaygındır (Davis & Press., 2005).

1940'lardan önce hipertansiyonun diyabeti olan erkeklerde, diyabeti olan kadınlara nazaran daha yaygın olduğu gözlenmiştir. O yıllardan sonra hipertansiyon kadınlarda, erkeklere kıyasla daha yaygın hale gelmiştir. "SKB" ve "DKB"'nin tip 1 diyabetli ergenlerde, diyabeti olmayan kardeşlerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tip 1 ve tip 2 diyabetle eş zamanlı seyreden hipertansiyonun periferik vasküler direnç sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, diyabeti olan insanlarda KB patojenezi, artan değişebilir sodyum sebebiyle olabilmektedir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci, her ikisi de karbonhidrat metabolizması anomalilerindeki yüksek kan basıncının patojenezinde önemli rol oynamaktadır (Epstein ve Sowers., 1992).

1.1.2.12. Düşük doğum ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı sonucu, bir çocuğun yaşamının ilk yılındaki büyüme seviyelerinin düşük olması ile hipertansiyon arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bunun yanında, bir çocuğun özellikle yaşamının ilk aylarındaki hızlı büyümesi sonradan gelişen hipertansiyonun bir sebebi olabilir (Davis ve Press., 2005).

"Hipertansiyon" ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi açıklamak için hamile kadınların kortikosteroide maruz kalması da dahil, bazı olası sebepler öne

sürülmüştür (Reinisch ve diğerleri, 1978). Glukokortikoidlere yönelik artan hassasiyet ACE etkinliğini artırabilmekte ve kan basınç seviyelerini etkileyebilecek AGT II'nin artışına sebep olabilmektedir (Langley-Evans., 1999). Olası diğer sebep ise, küçük bebeklerde nefron sayısının daha az olmasıdır; intrauterin büyüme geriliği nefron sayısının azlığınının temel sebebi olabilir ve bu eksiklik ilaç zehirlenmesi sonucu da gelişebilir. Dolayısı ile bu durum, ilerleyen yaşlarda hipertansiyon dahil olmak üzere, sağlık problemlerinin gelişmesi olasılığını artırmaktadır (Merlet-Bénichou et al., 1993).

1.1.2.13. Bebekler için hazır mama

Emzirmenin yapay beslenmeden daha iyi olduğu kabul edilmiştir ve araştırmalar emzirilen bebeklerin, ticari bebek sütü ile beslenen bebeklere kıyasla daha düşük "SKB"si olduğunu olduğunu ortaya koymuştur. Bunun sebebi kesin olarak bilinmemekte birlikte sebep, ticari sütte anne sütüne kıyasla daha yüksek miktarda bulunan tuz olabilir (Davis ve Press., 2005).

Emzirmiş olmak yaşamın ilerleyen zamanlarında "SKB"de küçük azalmalarla bağlantılıdır. Ek olarak gözlemsel verilerin meta-analizine göre, emzirme sonucunda sistolik kan basıncının 1.4 mmHg düştüğü görülmüştür (Robinson ve Fall, 2012).

1.1.3. Hipertansiyonun Genetiği

Hipertansiyonun oluşmasına sebep olan pek çok faktör bulunmaktadır; bunlardan bazıları kalıtsal faktörler iken diğerleri aşırı kilolu olmak, aşırı alkol ve tuz tüketimi gibi çevresel faktörlerdir. Popülasyonun kan basıncı değişkenliğinin yaklaşık %20-60'ı genetik olarak belirlenir (Khullar, 2010). Özellikle birincil hipertansiyon, tek bir gendeki değil birden fazla gendeki değişimler sebebiyle gerçekleşmektedir. Hipertansiyon, yetişkinlerin %25'ini etkilemektedir, endüstriyelleşmiş ülkelerde ölüme yol açan felç, renal yetmezlik ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların gelişiminin temel sebebidir (Lifton ve diğerleri, 2001).

1.1.3.1. Anjiyotensin I-dönüştürücü enzim (ACE) geni

ACE geni, delesyon/delesyon (D/D) polimorfizmine sahiptir. Bu polimorfizmin, çoğu popülasyondaki hipertansiyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

ACE'nin işlevlerinden biri anjiyotensin I'in kan damarlarında etkili bir hormon olan anjiyotensin II'ye dönüşmesidir. ACE geninin intron 16'sı, 287 baz çiftlik Alu tekrar dizisinin insersiyon (I) veya delesyonunu (D) içerebilmektedir.

Bir Güney Hindistan popülasyonu üzerine yapılan bir çalışma, ACE geninin DD genotipinin "birincil hipertansiyon" ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bunun yanında, farklı popülasyonlar üzerine yapılan çalışmalar ACE geninin D/D genotipinin yüksek kan basıncının daha sık gerçekleşmesi ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmış, farklı popülasyonlar üzerine yapılan diğer çalışmalar ise I/D genotipinin birincil hipertansiyon ile ilişkili olmadığını göstermiştir (Krishnan ve diğerleri, 2016). D/D genotipi olan hastalarda plazma lipoproteinin konsantrasyonunun, D/I ve I/I genotipleri olan hastalardaki plazma lipoprotein konsantrasyonundan daha yüksek olduğu bulunmuştur (Berg ve Berg, 1997). Bu yüksek plazma lipoproteini konsantrasyonları, kalp ve kan damarı hastalıkları riskinde artışa katkıda bulunabilir (Van Buuren ve diğerleri, 2017).

1.1.3.2. Anjiyotensinojen (AGT) geni

Bu genin birçok polimorfizmi vardır, örnek olarak M235T rs699 polimorfizmi, Fransız Beyaz ırkı (Caucasian) ve Utah'taki bir popülasyonda, hipertansiyon hastalarında, normal kontrol grubuna göre çok daha yaygındır. Ek olarak, M235T rs699 polimorfizmi, Japonlarda ve Beyaz ırkta iskemik kalp hastalığı için bir genetik risk faktörü olarak düşünülmektedir (Jeunemaitre ve diğerleri, 1997).

M235T rs699 polimorfizminin, bir kişiyi hipertrofik kardiyomiyopatide, kalbin hipertrofisine yatkın kılan faktör olması gerçeğine ek olarak, M235T rs699 polimorfizmli insanların bu hastalığa yakalanma riski iki kat yüksektir (Ishanov ve diğerleri, 1997).

M235T rs699 polimorfizmi, Japon popülasyonunda anjiyotensinojenin promotör element 1'inin -20 ila -18 pozisyonundaki genetik varyantlar ile bağlantılıdır ve birincil hipertansiyon ile ilişkilidir (Sato ve diğerleri, 1997). Anjiyotensinojen geninde başka bir polimorfizm T174M rs4762 polimorfizmi, bir Tayvanlı popülasyonunda birincil hipertansiyon ile ilişkili bulunmamıştır (Chiang ve diğerleri, 1997). Öte yandan, T174M rs4762 polimorfizminin "birincil hipertansiyon" ile ilişkili olup, M235T rs699 polimorfizminin ilişkili olmadığını ortaya koyan, bir Japon populasyonu çalışması da mevcuttur. Bu durum bu allellerin hipertansiyon üzerindeki etkisinin etnik farklılıklara göre değişiklik gösterdiğini akla getirmektedir (Morise ve diğerleri, 1995).

1.1.3.3. Nitrik oksit sentaz 3 (NOS3) geni

Nitrik oksit sentaz 3 genindeki Glu298ASP rs1799983 polimorfizminin "birincil hipertansiyon" ile güçlü bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Kyoto'dan iki Japon kohort üzerine yapılan bir çalışmada, Glu298Asp polimorfizminin allel frekansları "hipertansiyonlu" hastalarda, normal kontrol grubundakilere kıyasla oldukça yüksek bulunmuş ve bu da Glu298Asp polimorfizminin "birincil hipertansiyonda" genetik bir risk faktörü olabileceğini işaret etmiştir (Miyamoto ve diğerleri, 1998).

1.1.3.4. Natriüretik peptid reseptör 3 geni (NPR3 geni)

Natriüretik peptid reseptör 3 geni, natriüretik peptid reseptör C adı verilen bir proteini kodlar. Bu genin, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının meta-analizine bağlı olarak, Avrupalı ve Asyalı popülasyonlarda hipertansiyon oluşumu ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. İki çalışmada, natriüretik peptid reseptör C geninin hipertansiyon ile bir korelasyonu olduğu bulunsa da, bu anlamlı ilişki tüm etnik gruplarda bulunmamıştur; bu da "hipertansiyon" gibi bazı hastalıkların etkisinin, popülasyonların etnik farklılıkları ve coğrafi koşullara bağlı olarak farklılık gösterdiğine işaret etmektedir (Sun ve diğerleri, 2015).

1.1.3.5. Epitelyal sodyum kanalı B- alt birimi (B-EnaC) geni

Bu gende T594M adı verilen bir mutasyon mevcuttur. Bu mutasyonun frekansının, hipertansiyonu olan Londra'daki siyahilerde hipertansiyonu olmayan siyahilere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla %8.3, %2.1). Plazma renin faaliyeti, T594M mutasyonu ve hipertansiyonu olan insanlarda, hipertansiyonu olup T594 mutasyonu olmayan insanlara kıyasla oldukça düşüktür (Baker ve diğerleri, 1998).

1.1.3.6. WNK genleri

WNK gen ailesine ait iki gen WNK 1 ve WNK 4 serin/treonin kinazların WNK ailesinin üyelerini kodlarlar. WNK 1 ve WNK4'teki mutasyonlar, semptomları içerisinde "hipertansiyon", tuzun böbrekte aşırı yeniden emilimi, plazmada yüksek potasyum seviyeleri ve H+ ve K+ salgılamada azalmayla kendisini gösteren nadir bir kalıtsal hastalık olan, psödohipoaldosteronizm tip II gibi, bazı hastalıklara sebep olabilmektedir (Wilson ve diğerleri, 2001).

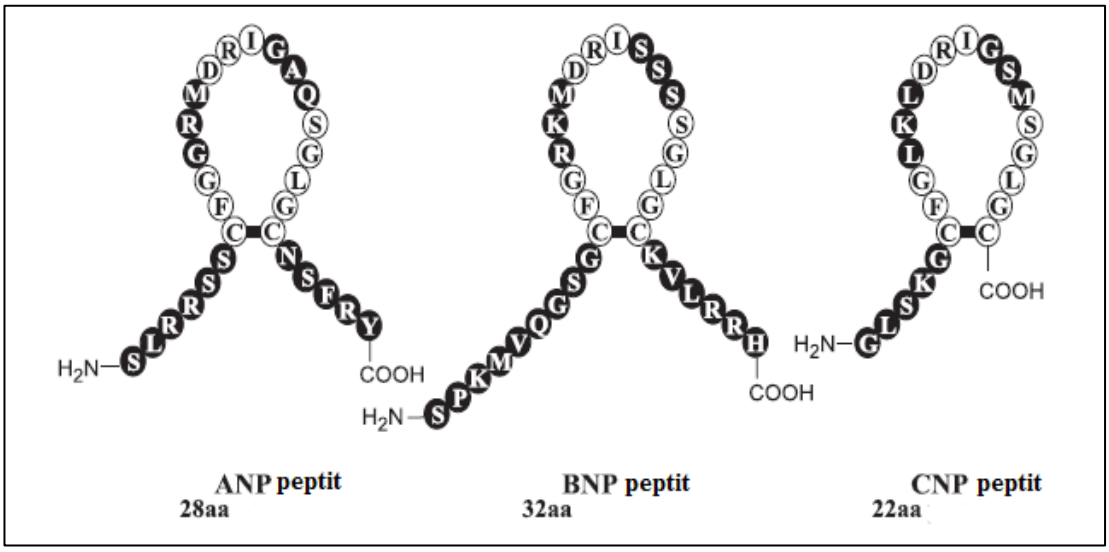
1.2. Natriüretik Peptid Sistemi

1.2.1. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptid sistemi kardiyovasküler homeostazı sürdürmek için gerekli bir sistemdir. Bu sistem, otokrin sistemi (Volpe, 2014) (yani hormonları aynı hücre üzerindeki otokrin reseptörlere bağlanmaktadır) (http:// cnx.org/ content/ col11496/ 1.8), parakrin sistem (Volpe, 2014), (yani hormonları endokrin hücrelerden salınmaktadır ve hedef hücreler aynı doku veya organdadır) (http:// cnx.org/ content/ col11496/ 1.8) ve endokrin sistemini (Volpe, 2014), (yani hormonları kana veya lenfe doğrudan salınmakta ve ardından vücut boyunca uzaktaki hedef organlara ulaşmaktadır) (http://cnx.org/content/col11496/1.8) içermektedir.

Bu sistem üç tip peptid içerir: İlk tipin adı atriyal natriüretik peptid (ANP) olup çoğu zaman kalbin üst kısmında (atrium) üretilir ve atriumun esnemesine yanıt olarak salınır. Natriüretik peptidlerin ikinci tipine beyin natriüretik peptid (BNP) adı verilir;

bu tür, karıncıkların kardiyomiyositlerinin esnemesine yanıt olarak sentezlenir ve salınırlar. Natriüretik peptidlerin üçüncü türüne C-tipi natriüretik peptid adı verilir (CNP); bu tür peptidler tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1 gibi bazı sitokinler ve asetilkolin gibi bazı kimyasal maddeler tarafından, stimülasyona yanıt olarak vasküler endotelyum tarafından üretilmektedir. Normal durumda C-tipi natriüretik peptidin ve beyin natriüretik peptidin seviyeleri düşüktür. ANP, BNP ve CNP'nin, tümü disülfit bağı ile oluşturulan ortak bir 17 amino asitlik halka yapısından oluşmaktadır. Bu halka yapısı reseptöre bağlanmak için gereklidir ve natriüretik peptid ailesinde ve türler arasında da korunmuştur (Volpe, 2014).



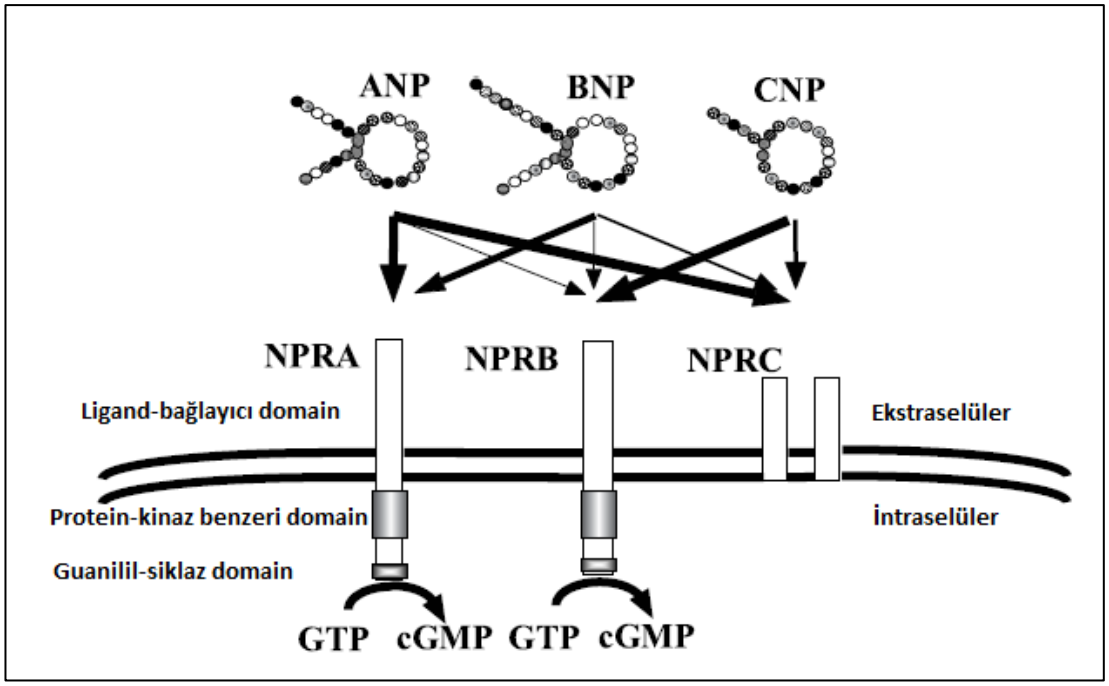
Şekil 1.1. Natriüretik peptidlerin birincil yapısı (Scotland ve diğerleri, 2005)

1.2.2. Natriüretik Peptid Reseptörler

Natriüretik peptidler atriyal natriüretik peptid reseptörü A (NPR-A), beyin natriüretik peptid reseptörü B (NPR-B) ve natriüretik peptid reseptörü C (NPR-C)'yi içeren üç tür reseptörü bağlar. Bu reseptörler plazma membranında mevcuttur. Natriüretik peptid reseptörü A (NPR-A) ve natriüretik peptid reseptörü B (NPR-B)'nin her ikisi de guanilat siklaz reseptörü iken, natriüretik peptid reseptörü C (NPR-C) ise guanilat olmayan siklaz reseptörüdür (Volpe, 2014).

Buna ek olarak NPR-C, inhibitör guanin nükleotid düzenleyici protein (Gi) aracılığı ile adenilat siklaz inhibisyonu veya fosfolipaz C aktivasyonu ile

ilişkilendirilmektedir. Natriüretik peptidleri NPR-A veya NPR-B'ye bağlarken, guanilat siklaz isimli spesifik bir enzimi de etkinleştirmektedir. Guanliat siklazın etkinleştirilmesi, Guanozin trifosfatın (GTF) siklik guanozin monofosfata (GMF) ve pirofosfata dönüşmesine yol açar; hücre içi siklik GMF ise kan basıncını, bağırsak sıvısı salgılamasını ve kardiyak hipertrofiyi düzenleyen bir ikincil mesajcıdır (Volpe, 2014).



Şekil 1.2. Natriüretik peptidler ve reseptörleri (Nakayama, 2005)

1.2.3. Natriüretik Peptid Sisteminin Genleri

1.2.3.1. Natriüretik peptidlerin genleri

Natriüretik peptidlerin atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve C-tipi natriüretik peptidi kodlayan üç geni vardır. Bu genler farklı lokuslarda bulunmaktadır. ANP ve BNP birbirinin arkasında yer alır ve her ikisi de 5' bölgesinden, 8 kbç'lik bölge ile ayrılmıştır, CNP geni ise 2q24 ile 2q bölgesi arasında bulunmaktadır (Nakayama, 2005).

İnsanlarda ANP geni üç ekson ve iki introndan oluşmaktadır. Ekson 1 ilk on altı aminoasiti kodlarken, ekson 2 amino asit dizisinin geri kalanı boyunca C-terminal tirozin harici kodlama yapar. Ekson 3 ise, bu tek aminoasidi kodlarken, bunu hRNA'nın 3' kodlanmayan bölgesi (UTR) takip eder. BNP geni üç ekson ve iki introndan oluşmaktadır. Ekson 1, 5' kodlanmayan bölgeyi ve pre-pro BNP'nin bir kısmını kodlar; ekson 2, 25'ten 129'a kadar olan amino asitleri kodlar, son ekson ise 5' terminal amino asit ve 3' kodlanmayan bölgelerini kodlar (Vassalle ve Andreassi, 2009).

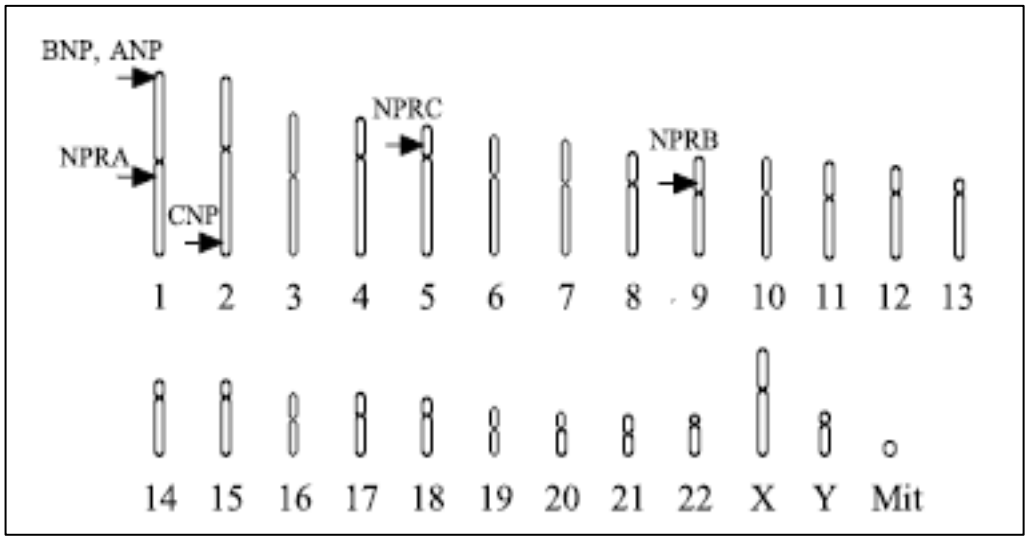
CNP geni 2q24 ile 2q bölgesi arasında yer alır (Nakayama, 2005), C-tipi natriüretik peptidi (CNP) kodlar (Sellitti ve diğerleri, 2011).

İnsanlarda CNP geni üç eksondan oluşur; birici ve ikinci eksonlar C-tipi natriüretik peptidin iki aktif formunun dahil olduğu 126 amino asitlik pre-pro peptidi kodlarlar. İlk forma CNP-22 adı verilir ve 22 amino asitten oluşmaktadır; ikinci formun adı ise CNP-53'tür ve 53 aminoasitten oluşur. Ekson 1 ve ekson 2 tarafından kodlanan üçüncü bir peptid ise, NT-pro CNP'dir ve pre-pro peptidin N-terminalini oluşturur (Sellitti ve diğerleri, 2011).

Natriüretik peptidlerin genlerinde eksonlar ile intronlar arasındaki korelasyon korunmaktadır. NP ailesinin, evrim sırasında genlerin duplikasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. ANP, BNP ve CNP genleri mRNA'ya transkribe olur, bundan sonra ise, özel öncülleri üretmek için translasyona uğrar ve ardından peptidin N-terminal kısımları kesilir ve olgun hormonlar oluşturulup hücrelerden salınır (Nakayama, 2005).

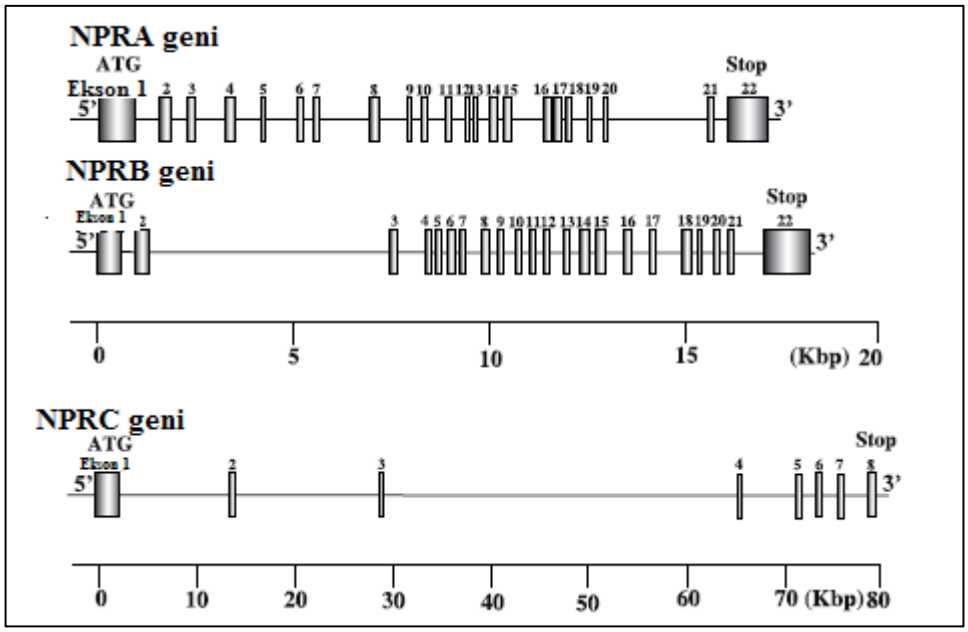
1.2.3.2. Natriüretik peptid reseptörlerinin genleri

Natriüretik Peptid Reseptörleri kodlayan üç gen vardır. NP reseptörlerinin genleri kromozomlarda farklı yerlerde mevcuttur: ilk gene natriüretik peptid reseptörü A (NPRA) geni adı verilir, bu gen 1q21-22'de yer alır; ikinci gene natriüretik peptid reseptörü B (NPRB) geni adı verilir, bu gen 9p21-p12'de yer alır ve üçüncü gene ise natriüretik peptid reseptörü C (NPRC) geni adı verilir ve bu gen 5p14-p13'te yer alır (Nakayama, 2005).



Şekil 1.3. Natriüretik peptid sistemin konumu (Nakayama, 2005)

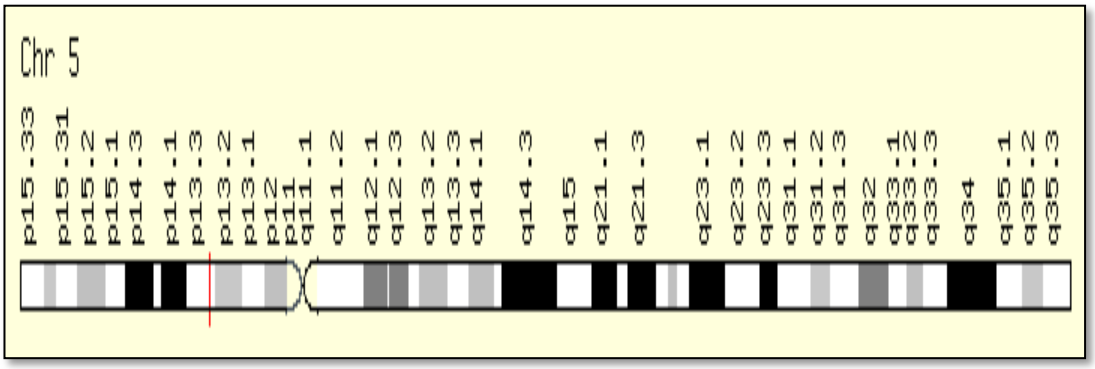
NPRA ve NPRB genleri arasında büyük bir benzerlik vardır; her ikisi de yaklaşık 16 kbç'tir ve 22 ekson içerir. NPRA genindeki ilk ekson, başlangıç kodonundan itibaren 721 baz çifti içerir, fakat NPRA ve NPRB genleri arasında uzunluk olarak az bir farklılık vardır; NPRB geni daha uzundur. NPRA ve NPRB genleri paralog genler olarak değerlendirilmiş ve ortak bir ata geninden köken aldıkları düşünülmüştür. İnsanda natriüretik peptid reseptör C geni, kromozom 5'in kısa kolu üzerinde yer alır (5p14-p13). Bu gen, natriüretik peptid reseptör C'yi kodlar ve guanilat siklaz C geni ve NPR3 geni gibi diğer bazı isimleri vardır. NPR3 geni, yedi intron ve sekiz eksona sahiptir ve yaklaşık 70 kilo baz çifti (kbç) uzunluğundadır. Araştırmacılar, insanda natriüretik peptid reseptör C geni ile sığırlardaki natriüretik peptid reseptör C geni arasında bir benzerlik olduğunu, çünkü her ikisinin de sekiz ekson içerdiğini ve yaklaşık 70 kbç uzunluğunda olduğunu bildirmişlerdir (Nakayama, 2005).



Şekil 1.4. Natriüretik peptid reseptörlerin genlerinin yapısı (Nakayama, 2005)

1.2.3.3. İnsan NPRC geninin yapısı ve polimorfizmleri

İnsanda NPR3 geni, guanilat siklaz C ve atriyonatriüretik peptid reseptör C gibi diğer isimleri olan natriüretik peptid reseptör 3'ü kodlar. Bu gen 5. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır (5p14-p13). NPR3 geni yaklaşık 70 kbç uzunluğundadır ve yedi intron ile sekiz eksondan meydana gelir.



Şekil 1.5. Natriüretik peptid reseptör 3 geninin konumu (http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NPR3&keywords=NPR,3,gene)

Bilim adamları, NPR3 geninin promoterinde gerçekleşen C(-55)A polimorfizmi de dahil olmak üzere natriüretik peptid reseptör C geninde pek çok polimorfizm tespit etmişlerdir. "NPR3 geninde" değişken sayıda ardışık tekrarlar (VNTR) adı verilen

diğer bir polimorfizm bulunmaktadır. Bu polimorfizm altı nükleotidlik bir tekrardır, "natriüretik peptid reseptör C geninin" 5' bölgesinde ana transkripsiyon bölgesinin dört baz çifti yukarısındadır.

Araştırmacılar her iki polimorfizmin de "hipertansiyon" ile ilişkili olduğunu ve "hipertansiyonun" obezite ile bağlantılı olduğunu bulmuştur. Ek olarak C(-55)A, düşük seviye atrium natriüretik peptid ve yüksek seviye SKB ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar, C(-55)A allelinin, natriüretik peptidin düşük düzeyleri ve SKB nin düşük düzeyi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. NPR3 geninin bir alleli, aileler arası kalıtsallıkla ilişkilidir (Vassalle ve Andreassi, 2009). Yapılan bir çalışma, NPR3 geninin bazı ekson ve intronlarında transisyonun gerçekleştiğini ortaya çıkarmıştır. Örneğin, intron1'de C'den T'ye; ekson 2'de A'dan C'ye ve ekson 5'te C'den T'ye transisyon gerçekleşmiştir. Bu çalışmada, insan NPR3 geninin tüm bu polimorfizmleri, PCR-tek sarmal konformasyon polimorfizmi (PCR-SSCP) ile tespit edilmiştir (Rahmutula ve diğerleri, 2002). İnsan NPR-3 geninin polimorfizmlerine diğer bir örnek ise rs1173766 polimorfizmidir. Bu polimorfizm, NPR3 geninin 3' ucundaki bağlantı dengesizliği bloğuna yakındır ve üç genotip seçeneğe sahiptir: CC, CT ve TT. Çin'deki Dai halkının dahil edildiği bir çalışmada "rs1173766 polimorfizminin" TT genotipinin, resesif kalıtım modelinde "hipertansiyon" görülmesi ile bağlantılı olduğu ortaya çıkmıştır (Sun ve diğerleri, 2015).

1.2.4. Natriüretik Peptidlerin Fizyolojik Rolü

1.2.4.1. Kan basıncı ve kan damarlarının hacmi

Natriüretik peptidler, kan basıncı ve kan damarlarının hacminin korunmasında önemli bir rol oynar. Kan basıncının kontrolü, kan damarlarındaki düz kas hücrelerinin gevşemesinde natriüretik peptidlerin etkisiyle, kan damarlarının hareketlerinin düzenlenmesi ile gerçekleştirilebilir (Boerrigter ve Burnett, 2004).

Ek olarak, natriüretik peptidler, renin anjiyotensin aldosteron sistemini kontrol ederek, kan damarlarının kasılmasında görevli peptidlerin ve preproendotelin-1'in salınımını bastırarak ve de sempatetik tonusu azaltarak, kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olurlar. Natriüretik peptidler, böbreklerde sodyumun

yeniden emilmesi sürecini bastırarak, idrarla sodyum atılmasına ve ürinasyon artışına yol açarlar, böylelikle kan basıncı ve kan damarlarının hacmi azalır. Atriyal ve beyin natriüretik peptidleri böbreklerdeki kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını artırarak, böbreğin performansını arttırırlar. Kan damarlarında ANP, endotelyal hücrelerin geçirgenliğini artırmakta ve bu da kan hacminde azalmaya sebep olmaktadır (Volpe, 2014).

1.2.4.2. Enerji metabolizması

Natriüretik peptidler vücuttaki enerji dengesinin düzenlenmesinde önemi bir rol oynar ve karbonhidratlar ile yağların metabolizmasını kontrol etmek üzere böbrek, pankreas, iskelet kası ve yağ dokusu da dahil olmak üzere çeşitli organ ve dokular ile etkileşime geçerler (Moro ve Lafontan, 2012).

ANP ve BNP, NPR-A'yı stimüle ettiğinde ve ardından hücre içi siklik guanozin monofosfatı etkinleştirdiğinde, bu adım yağların parçalanmasını ve yağ hücrelerinde serbest yağ asitlerinin hareketini stimüle eder. Buna ek olarak, ANP ve BNP, insüline karşı duyarlı hale getirme özelliğine sahip bir adipokinin olan adiponektinin, ekspresyonunu ve salınımını stimüle eder. Ayrıca, pankreasta mevcut B-hücre kütlesinin artışı ile alınan uyarıyla, atrium natriüretik peptid/siklik guanozin monofosfat tarafından insülin salınımı gerçekleştirilir (Volpe, 2014).

1.2.4.3. Natriüretik peptidlerin enzimatik bozulması

Natriüretik peptidler membran metaloendopeptidaz (MME) adı verilen bir enzim tarafından, enzimatik bozulma ile kan dolaşımından ayrılırlar. Bu enzim, özellikle böbreklerde ekprese olur (Rademaker ve Richards, 2005).

MME tarafından parçalanmaya en yatkın olan natriüretik peptid türleri arasında ANP ve CNP yer alırken, BNP'nin yatkınlığı düşüktür (Kenny ve diğerleri, 1993). MME aynı zamanda kan damarlarındaki diğer etkili peptidleri de parçalar; bu peptidler bradikinin gibi kan damarlarının genişlemesinde etkili olan peptidler ve anjiyotensin II, endotelin-1 gibi kan damarlarının kasılmasında görev alan peptidlerdir (Abassi ve diğerleri, 1992). Böylece MME'nin fizyolojik etkileri, kan damarlarını genişleten

peptidler ile, kan damarlarını daraltan peptidlere olan etkileri arasındaki dengeye bağlı olur. Genel olarak natriüretik peptidlerin faydalı fizyolojik etkileri, kardiyovasküler homeostazın korunmasında hayati bir rol oynar. Bu nedenle kalp ve kan damarlarının sağlığını geliştirmek için, natriüretik peptid sistemin vücudun önemli kısımları üzerindeki pozitif etkisi üzerinde durulmalıdır. Natriüretik peptid sistemi, vücutta bir koruma mekanizması olarak değerlendirilmektedir çünkü; renin, anjiyotensin, aldosteron ve sempatetik sinir sistemlerinin hiperaktivitesinden kaynaklanan zararlı etkileri engellemeye yardımcı olmaktadır (Volpe, 2014).

1.2.4.4. Kalp ve kan damarlarının yeniden modellenmesi

Natriüretik peptidlerin kan basıncına ve kan damarları hacmine pozitif etkisi vardır, bu etki endokrin aktivitelerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Ek olarak, natriüretik peptidlerin otokrin ve parakrin aktiviteleri olup, aynı zamanda kalp ve böbreğin sağlığının gelişmesinde rol alırlar (Rubattu ve diğerleri, 2008).

Kalp ve kan damarlarının yeniden modellenmesiyle, kronik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kalp ve böbrekle ilgili hastalıkların patojenezine dahil olurlar (Briet ve Burns, 2012). Natriüretik peptidlerin, inflamasyon, fibröz ve hipertrofi gibi yeniden modellemede yer alan süreçlerin zayıflatılmasında önemli bir role sahip olduklarına dair pek çok ipucu vardır (Calvieri ve diğerleri, 2012). ANP'nin kardiyak kas hücrelerinin hipertrofisini bastırabileceğini gösteren veriler mevcuttur, bu hipertrofi endotelin-1 veya anjiyotensin II sebebiyle olup, her ikisi de kardiyo-renal sistem üzerinde, siklik guanozin monofosfata bağlı süreçler üzerinden negatif etkisi olan vazoaktif peptidlerdir. Ayrıca BNP'nin antifibrotik etkilerinin olduğunu gösteren *in vivo* deneyler yapılmıştır, BNP kalpteki fibroblastın fibrozundan kaynaklanan, büyüme faktörü β'nın transformasyonunu inhibe eder. Bunlara ek olarak CNP'nin kardiyak kas hücrelerinin hipertrofisini ve ayrıca anjiyotensin II aracılığıyla, miyokardiyal interstiyelde gerçekleşen fibrozu da engellediğine dair *in vivo* veri bulunmuştur.

1.2.5. Natriüretik Peptid Sisteminin Patofizyolojisi

1.2.5.1. Natriüretik peptid sistemi ve kalp yetmezliği

Natriüretik sistem vücut için gerekli bir sistemdir, çünkü kardiyovasküler homeostazı korumaktadır, bu sistemde anomali gerçekleşmesi, hastalıkların mevcudiyetine dair erken bir kanıttır. NP sistemi ile ilişkilendirilen hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı gibi pek çok hastalık bulunmaktadır (Volpe, 2014).

Kronik kalp yetmezliği konusunda araştırmacılar, varlıkları kronik kalp yetmezliğini tahmin etmede kanıt olarak değerlendirilen, yüksek seviyede beyin natriüretik peptid ve amino terminal probeyin natriüretik peptidin (NT-proBNP) bulunduğunu gözlemişlerdir (Masson ve diğerleri, 2006). Bu durum, aynı zamanda diğer kardiyovasküler hastalık durumlarında da geçerlidir. Yüksek seviyede beyin natriüretik peptidi, kardiyo-embolik felç, kalp krizi ve atrium fibrilasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Buna ek olarak, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte, kronik kalp yetmezliği olan kişilerde, inaktif öncül N-terminal proBNP seviyesindeki azalmaların, düzelmiş kardiyovasküler sonuçlarla bağlantısı bulunmuştur (Volpe, 2014).

ANP ve BNP seviyeleri kronik kalp yetmezliğinde yüksek olduğundan, natriüretik peptid sistem, kronik kalp yetmezliğinin teşhisinde rol oynamaktadır fakat; diyastolik kalp yetmezliği ve sistolik kalp yetmezliği arasındaki farkı belirlemeye yardımcı olamamaktadır (Volpe ve diğerleri, 2014).

1.2.5.2. Natriüretik peptid reseptör C geni ve hastalıklarla ilişkisi

Natriüretik peptid reseptör C geni promotör SNP'si ile, erken iskemik felç arasındaki ilişkiyi incelemek üzere bir grup İtalyan üzerinde bir çalışma yürütülmüştür. Yaş, diyabet, kanda yüksek kolesterol, hipertansiyon ve sigara içimi, bu çalışmaya katılan İtalyanların erken iskemik felç geçirmesinde ana risk faktörleri olsa da, bu çalışmanın sonuçları aynı zamanda "NPR3" geni promotörünün -55C > A SNP'sinin aditif ve resesif genetik biçimlere göre, iskemik felcin erken gerçekleşmesiyle

bağlantılı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Dahası bu çalışma, "NPR3" geni, promotör polimorfizminin, iskemik felcin gerçekleşmesine, buna sebep olan diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Tek değişkenli bir lojistik regresyon analizi kullanıldığında, AA genotipinin iskemik felç riskini 2.7 (%95 CI: 1.1-6.4, P= 0.026) risk oranıyla artırdığı gözlenirken; iskemik felcini bağımlı değişken ve diğer faktörler ile polimorfizmi bağımsız faktörler olarak değerlendiren çok değişkenli bir lojistik regresyon analizinde ise, AA genotipinin iskemik felç rölatif riskini 3.2 (%95 GA: 1.2–8.3, P= 0.016) risk oranıyla artırdığı gözlenmiştir (Rubattu ve diğerleri, 2013).

Çin'deki bir Han etnik grubunda yapılan bir çalışma "NPR3 geni" polimorfizmlerinin iskemik felç ve "hipertansiyon" ile korelasyonunu incelemiştir. Bu çalışmada, "NPR3 geninin" intron 3'ünde yer alan rs16890208 ve rs700925 polimorfizmlerinin her ikisinin de, hipertansiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. "rs16890208" ve "rs700925" polimorfizmlerinden kaynaklanan AT haplotipine ek olarak, sırasıyla "rs16890208" ve "rs700925" polimorfizmlerinde, A ve T alleli hipertansiyon" riskini artırmıştır. Bu çalışmada, araştırmacılar "rs11745562" ve "rs2270915" polimorfizmleri ile hipertansiyonun ilişkisini gözlemişlerdir. Sırasıyla "rs11745562" ve "rs2270915"te yer alan, A ve G allellerin her ikisi de, "hipertansiyon" riskini artırmıştır. Bunun sonucu olarak araştırmacılar, natriüretik peptid reseptör C geninin haplotip veya polimorfizmlerinin, Çin'deki Han etnik grubunda "hipertansiyon" veya iskemik felç riskini muhtemelen birbirinden bağımsız olarak etkilediğini düşündüren kanıtlar bulmuşlardır (Liu ve diğerleri, 2012).

"Natriüretik peptid reseptör C geninin" 5' ucuna komşu bölgesinde yeni genetik varyantlar bulmak, esansiyel hipertansiyon, obeziteyle ilişkili hipertansiyon ve polimorfizmler arasındaki olası ilişkiyi belirlemek amacıyla bir çalışma yürütülmüştür. Araştırmacılar, ana transkripsiyon başlangıç bölgesinin dört baz çifti yukarısında bulunan, yeni bir altı nükleotidlik tekrar polimorfizmi bulmuşlardır. Bu çalışma, esansiyel hipertansiyonu olan 242 ve hipertansiyonu bulunmayan 212 kişi üzerinde yürütülmüştür. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalar ile "hipertansiyonu" olmayan kişiler arasında, VNTR frekansında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Esansiyel hipertansiyonu ve 5/6 genotipi olan obez insanlarda kan basıncı

seviyelerinin oldukça yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da, NPR3 geninin 5' ucuna komşu bölgedeki değişken sayıda sıralı tekrarların obeziteyle ilişkili hipertansiyonda, kan basıncı seviyelerini etkilediğini göstermektedir (Norika ve diğerleri, 2004).

1.2.6. Natriüretik Peptid Reseptör C Geni rs1173766 Polimorfizm ve Hipertansiyon

Natriüretik peptid reseptör C geninin pek çok SNP'si ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi bulmak için Çin'deki Dai ve Moğol etnik grupları üzerinde bir çalışma yürütülmüştür. Hipertansiyona sebep olan genetik mutasyonlar mevcut olsa da, bu mutasyonların etnik farklılıklar ve çevresel faktörlere göre, popülasyonlar üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada araştırmacılar, Dai halkından 450 kan örneği toplamışlar ("hipertansiyonu" olan 235 hasta ve "hipertansiyonu" olmayan 215 kişi), buna ek olarak Moğol etnik grubundan da 484 kan örneği toplamışlardır (hipertansiyonu olan 211 kişi ve "hipertansiyonu" olmayan 273 kişi). Bu çalışmanın sonucunda, rs1173766 T allelin, Çin'deki Dai halkında koruyucu olması gerektiğini ve "natriüretik peptid reseptör C geninin ekspresyonunu değiştirebilen "natriüretik peptid reseptör C geninin" son beş eksonunda veya 3' UTR bölgesinde bir mutasyon varlığının olasılığını göstermişlerdir. Öte yandan Çinli Moğollarda, bu SNP'ler ile hipertansiyon oluşumu arasında hiçbir korelasyon bulunmamıştır. Bu da, hipertansiyona sebep olan genetik faktörlerin farklı etnik gruplara göre farklı etkilerinin olabileceğini göstermektedir (Sun ve diğerleri, 2015).

2. LİTERATÜR TARAMASI

Sun ve diğerleri (2015), NPR3 genindeki üç lokusa ek olarak, hipertansiyon ile ilişkili olan NPR3 genindeki rs1173766 SNP'sini incelemişlerdir. Bu gen, Doğu Asya popülasyonunun bir Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması'nda, hipertansiyon insidansında rolü olan genlerden biri olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, bu çalışmayı Çin'deki 450 Dai etnik grubu üyesi (hipertansif 235 hasta ve normotansif 215 kişi) ve 484 Çinli Moğol birey (hipertansif 211 hasta ve normotansif 273 kişi) üzerinde gerçekleştirmiştir. rs1173766 polimorfizminin T allelinin Çin'deki Dai halkında koruyucu olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (Sun ve diğerleri, 2015). Doğu Asya popülasyonunda, bu genin 3' terminal bölgesine yakın bir bağlantı dengesizliği değerlendirildiğinde, araştırmacılar "NPRC geninin" son beş eksonunda veya kodlanmayan bölgesinde (UTR) yer alan bir mutasyonla bağlantılı olabileceğini tahmin etmişler ve bu mutasyonun, bu genin yapısı veya ekspresyonunu değiştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Öte yandan bu araştırmacılar, bu SNP'ler ile Çinli Moğol popülasyonundaki "hipertansiyon" oluşumu arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır, bu da hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunan genetik faktörlerin homojen olmadığına işaret etmektedir (Sun ve diğerleri, 2015).

Liu ve diğerleri (2012), Çin Han popülasyonunda, iskemik felç ve "hipertansiyonu" olan hastalara dair bir çalışma yürütmüş ve NPR3 geninin polimorfizmlerinin iskemik felç ve hipertansiyonla korelasyonunu incelemek üzere bu popülasyonu, normal insanlarla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, intron 2'de bulunan rs696831 polimorfizminin iskemik felç ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak intron 3'te, birbiri ile bağlantı dengesizliği olan "rs16890208" ve "rs700925" polimorfizmlerinin hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Sırasıyla "rs16890208" ve "rs700925"in, A ve T allelleri, ve "rs16890208" ve "rs700925" kökenli AT haplotipi; hipertansiyon riskini, A allel için 1.74, T allel için 1.72 ve AT haplotipi için 1.54 risk oranıyla artırmıştır. Dahası, intron 5 ve ekson 8'de birbiri ile bağlantı dengesizliği olan "rs11745562" ve "rs2270915"in, "hipertansiyon" ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. rs11745562'nin A alleli ve rs2270915'in G alleli, yüksek kan basıncı riskini A alleli için 1.53 ve G allel için 1.55 risk oranıyla

arttırmıştır. Böylece, bir Çin popülasyonunda NPRC genindeki polimorfizm veya haplotipin, bağımsız olarak "hipertansiyon" veya iskemik felç riskini etkileyebileceği kanıtını sunmuşlardır (Liu ve diğerleri, 2012).

Rubattu ve diğerleri (2013), bir grup İtalyan üzerinde "NPRC geni" promotörünün 55 C>A SNP'si ile, erken başlayan iskemik felç arasındaki korelasyonu incelemişlerdir. Bu araştırmacılar çalışmalarını, bir İtalyan kohortda, 368 hasta ve 335 kişilik kontrol grubu üzerinde yürütmüşler ve -55 AA genotipinin 3.2 (%95 CI: 1.2-8.3, p=0.016) risk oranıyla, felç ile anlamlı bir ilişkisi olduğu kanaatine varmışlardır. Ek olarak, NPRC geninin promotöründeki SNP'nin, bu İtalyan kohorttaki erken başlayan iskemik felcin gerçekleşmesindeki, potansiyel katkısını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada "NPRC geni" promotör SNP'sinin, felç üzerine etkisinin, felce yönelik diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olduğu bulunmuştur (Rubattu ve diğerleri, 2013).

Saulnier ve diğerleri (2011) NPRC geninin dokuz SNP'sini çalışmışlardır. Bu çalışmayı iki popülasyon üzerinde yürütmüşler ve ilk popülasyonda tip 2 diyabeti, "hipertansiyonu" olan, mikroalbüminürisi, kardiyovasküler hastalıkları olan ve Ramipril (DIABHYCAR) kullanan 3126 Fransız hasta yer almıştır. İkinci popülasyonda ise, 2452 hasta (2043 beyaz ırk ve 409 beyaz olmayan ırk) yer almış; bu hastalar DIABete de type 2, NEPHROpathie ve GENEtigue, (D2NG) veya SURvie, DIAbete de type 2 ve genetique (SDG) isimli gruplar olarak, çalışmaya kabul edilmişlerdir. İkinci gruptakilerin yer aldığı çalışma, tip 2 diyabeti olan insanlarla yapılan çok merkezli bir vaka kontrol çalışması olup, diyabetik nefropatinin genetik belirleyicilerini tip 2 diyabette ve SDG'de (Fransa'daki Poitiers Üniversite Hastanesi'nde diyabet bölümüne düzenli olarak gelen, tip 2 diyabeti olan bir grup) belirlemek üzere tasarlanmış bir Fransız çalışması olduğu için, araştırmacılar D2NG ve SDG'yi ifade etmek amacıyla Fransızca terimler kullanmışlardır (Saulnier ve diğerleri, 2011).

Bu çalışmada, araştırmacılar ilk popülasyondaki (DIABHYCAR hastaları) üç SNP'nin ("rs6889608", "rs1173773" ve "rs2270915"), SKB ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunu, diğer altı SNP'nin ise SKB ile ilişkisinin olmadığını bulmuşlardır. İkinci

popülasyonda sedece "Rs2270915" polimorfizminin SKB ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu; her iki populasyondaAA homozigotlarının G alleli taşıyıcılarına göre daha düşük "SKB" ile ilişkilendirilmesine ek olarak (137.4 ± 19.1 vs 140.0 ± 20.2 mmHg), AA homozigot olan hastaların, G alleli taşıyıcılara kıyasla tuz alımında azalma sonrasında "SKB"lerinde daha büyük düşüşler olduğu (AA genotipi için -43 ila -8 vs. G taşıyıcılar için -20 ila +7) bulunmuştur (Saulnier ve diğerleri, 2011).

Sarzani ve diğerleri (2004) "NPR3 geninin" C(-55)A polimorfizminin kan basıncı, kilo alımı/obezite ve vücuttaki yağ ile korelasyonunu bir İtalyan popülasyonunda çalışmışlardır. Çalışmalarını tedavi görmemiş 787 erkek üzerinde yürütmüşler, bu katılımcılardan bazıları (365 kişi) 1975 yılında yapılan bir çalışmada da yer almışlardır. Çalışmada İtalyan olgulara ilişkin, kan basıncı, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. "NPR3 geninin" C(-55)A polimorfizmi, PCR ve Hgal restriksiyon enzimi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, tüm çalışma popülasyonunda, genotiplerle; biyokimyasal prametreler, kan basıncı ve vücut kütle indeksi arasında bir farklılık olmadığını gözlemişlerdir. A(-55) allelinin resesif kalıtım modeli gösterdiği düşünüldüğünde, AA genotipi olan bireylerin, CC ve CA genotipine sahip bireylere göre, daha düşük bel çevresi ve vücut kütle indeksine sahip olduklarını ayrıca; daha düşük kilo alım oranı, obezite ve abdominal obezite gösterdikleri tespit edilmiştir. 1975 yılında incelenmiş olan alt grupta, AA genotipi olan bireylerin halihazırda düşük vücut kitle indeksine sahip oldukları ve yirmi yıl içindeki kilo alımı ve obezitenin CC ve CA genotipi olan bireylerle karşılaştırıldığında düşük olduğunu gözlemişlerdir. Hipertansiyon konusunda ise bu çalışmada, iki grup arasında hipertansiyon oranında hiçbir farklılık gözlenmemiştir (Sarzani ve diğerleri, 2004).

Norika ve diğerleri (2004) "NPR3 genin, 5' flanking bölgesinde yeni genetik belirteçler belirlemek ve obez hastalarda "birincil hipertansiyonun" değişkenleri ve fenotipleri arasındaki korelasyonu belirlemekistemişlerdir. PCR-SSCP yöntemi kullanarak, ana transkripsiyonel başlangıç bölgesinin 4 bç yukarısında yer alan yeni bir, altı nükleotidlik tekrar polimorfizmi keşfetmişlerdir. PCR-SSCP yöntemiyle, "birincil hipertansiyonu" olan 242 hasta ve "hipertansiyonu" olmayan 212 kişide, VNTR ilişkilendirme analizi gerçekleştirmişler ve 5/6 genotipi olan birincil

hipertansiyon hastalarının KB seviyesinin, obez hastalarda oldukça yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç, "NPR3 geninin" 5' flanking bölgesindeki VNTR polimorfizminin, obez hipertansiflerde KB seviyelerini etkilediğini göstermiştir (Norika ve diğerleri, 2004).

Hu ve diğerleri (2016) bir Çinli Han popülasyonda gerçekleştirdikleri bir çalışmada, Shandong grubunda 200 kişide GWAS çalışması, ve bir Şangay grubunda (iskemik kalp hastalığı (İKH) olan 293 hasta ve 293 kişilik kontrol) pathway temelli aday gen çalışması yürüterek, bu gruplarda iskemik kalp hastalığı için büyük yatkınlık oluşturan "NPR3 geninin" durumunu değerlendirmeyi amaçlamışlardır (Hu ve diğerleri, 2016).

Bu gruplar arasında, iskemik kalp hastalığı ile ilişkilendirilen 13 SNP bulunmuş ve İKH'si olan ilave 3363 birey ve 3148 kontrol grubu bireyinde tekrar çalışmalar yürütülmüştür. NPR3 genininde yeni tespit edilen rs700926, Hubei ve Shandong gruplarında bulunmuştur. Bunu takiben, "rs700926" ve diğer dokuz SNP genotiplemesi, Çin'deki dört ayrı yerdeki (Hubei, Shandong, Sichuan ve Shaanxi) dört grupta yapılmış ve altı SNP ("rs2270915", "rs696831", "rs1833529", "rs3792758", "rs17541471" ve "rs700926") iskemik kalp hastalığı ile güçlü bir ilişki göstermiştir. rs2270915'i ve on adet SNP'yi Han Çinlilerinde genotiplendirmiş; "rs10066436" ve "rs12697273"ü İKH ile bağlantılı SNP'ler olarak belirlemişlerdir. Son olarak, iskemik kalp hastalığının klasik risk faktörleri için ayarlamalardan sonra bile, hastalıkla birliktelik gösteren SNP'lerin, İKH üzerinde etkisi olmaya devam ettiğini bulmuşlardır. Bu durum, "NPR3 geninin" SNP'lerinin Çinli Han popülasyonunun iskemik kalp hastalığına yatkınlığında, önemli bir etkisi olduğunu işaret etmektedir (Hu ve diğerleri, 2016).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmanın etik onayı, Mersin Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından "NPR 3 geni rs1173766 polimorfizmi ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılması" başlıklı mevcut tez çalışması için 25/05/2017 tarihi ve 2017/156 sayı ile verildi. Bu çalışmada, Türk popülasyonunun "hipertansiyonu bulunan ve normotansif olan kontrol grubu bireyleri, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları AD., Nefroloji BD. Polikliniğine başvuran olgulardı. Bu çalışmada, toplam katılımcı sayısı yetmiş üç olup, bunlardan kırk üç tanesi "hipertansiyonu" olan hastalarken, otuz tanesi normotansiftir. Tüm bu olgulara ait; kan basıncı, vücut kütle indeksi (VKİ), serum kreatinin, trigliserit, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerleri ve olgulara ilişkin diğer klinik, demografik bilgiler, "hasta ve kontrol grubu sorgulama kriterleri formu"na işlenmiş ve sonrasında DNA izolasyonunda kullanılmak üzere, olgulardan 1'er adet EDTA'lı tüpe kan örneği alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgular, bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını imzalamış ve çalışmaya katılmayı kabul etmişlerdir.

3.2. Ekipman

3.2.1. Kimyasal Maddeler

- % 96-100 Etanol
- DNA izolasyon kiti içeriği (Norgen Biotek Corp):
    - Proteinaz K
    - Lisiz solüsyonu
    - Primer yıkama buffer
    - İkinci yıkama buffer
    - Elüsyon buffer

- KASP Master Mix (LGC-KASP V 4.0 2x master mix) içeriği:

    - FAM boya
    - HEX boya
    - Succinimidyl ester (ROX) pasif referans boya
    - Taq polimeraz
    - Serbest nükleotidler
    - $MgCl_2$

- KASP Assay Mix (LGC) içeriği:

    - Forward primer 1 (primer allel FAM) [GTGGCTTCATTCTTGAATTCAGCG]

    - Forward primer 2 (primer allel HEX) [CTGTGGCTTCATTCTTGAATTCAGCA]

    - Reverse primer (ortak primer) [ATTTCTTCTGGTGGATTCATGGTCT]

3.2.2. Araçlar ve Cihazlar

- Santrifüj (Wisespin CF_10)
- Mikropipettor (10-100 µl ve 100-1000)-(Microlit)
- Mikropipet uçları (100 µl ve 1000 µl)-(Biologix)
- Elüsyon tüpü (Norgen Biotek Corp)
- Eppendorf tüpü (Isolab)
- Spin kolonları (Norgen Biotek Corp)
- Otoklav (Daihan WiseClave®)
- Su banyosu (Miprolab)
- Vorteks (Dragonlab MX-F)
- Eldivenler (Beybi)
- Parafilm (Parafilm M)

- FRET plaka okuyucu (BMG Omega Plaka okuyucu)
- Optik plaka kapatıcı (K-SEAL yarı otomatik termal kapatıcı)
- Thermocycler (LGC HydroCycler 4)
- PCR mikrotitrasyon plakası (Pro384)

3.3. DNA İzolasyonu

1. Pipet, tüp, pipet uçları ve tezgah gibi yer ve ekipmanlar iş adımlarına başlamadan önce uygun şekilde sterilize ve dezenfekte edildi.
2. 20 µl proteinaz K Eppendorf tüpe eklendi ve vorteks ile birkaç saniye karıştırıldı.
3. 100 µl'ye varan kan örneği pipet ile çekildi ve ardından proteinaz K'yi içeren Eppendorf tüpüne eklendi.
4. 300 µl lisiz solusyonu Eppendorf tüpe eklendi ve ardından bu tüp vorteks ile on saniye karıştırdı.
5. Eppendorf tüp cidarındaki damlaları toplamak için birkaç saniyeliğine santrifüj edildi.
6. Eppendorf tüpü on dakika boyunca 55Cº'deki su banyosuna koyuldu.
7. 250 µl'lik % 96-100 Etanol tüpe eklendi ve ardından, tüp vorteks ile on saniye karıştırıldı.
8. Eppendorf tüp cidarındaki damlaları toplamak için birkaç saniyeliğine santrifüj edildi.
9. Kolon, tedarik edilen toplama tüplerinden bir tanesine yerleştirildi.
10. Lizat kolona aktarıldı ve 8.000 rpm'de bir dakikalığına santrifüj edildi.
11. Kolondan akan sıvı atığa atıldı ve ardından kolon toplama tüpüne yeniden yerleştirildi
12. 500 µl primer yıkama tamponu kolona aktarıldı ve 8.000 rpm'de bir dakikalığına santrifüj edildi.
13. Kolondan akan sıvı atığa atıldı ve ardından kolon toplama tüpüne yeniden yerleştirildi.
14. 500 µl primer yıkama tamponu kolona aktarıldı ve 14.000 rpm'de bir dakikalığına santrifüj edildi.
15. Kolondan akan sıvı atığa atıldı ve ardından kolon toplama tüpüne yeniden yerleştirildi.

16. Önceki adım, kolona 500 µl ikinci yıkama tamponu eklenerek tekrar edildi ve 14.000 rpm'de bir dakikalığına santrifüj edildi.
17. Kolondan akan sıvı atığa atıldı ve ardından toplama tüpüne yeniden yerleştirildi, kolonu tamamen kurutmak amacıyla kolon 14.000 rpm'de iki dakikalığına santrifüj edildi, toplama tüpü atıldı.
18. Kolon 1.7' ml kapasitesi olan bir elüsyon tüpüne yerleştirildi.
19. Kolona 200 ml'lik elüsyon buffer eklendi bir dakikalığına oda sıcaklığında bekletilip, 8000 rpm'de bir dakikalığına santrifüj edildi.

3.4. KASP Genotipleme Reaksiyonu

Kompetitif Allel-Spesifik PCR (KASP) Genotipleme

Kompetitif Allel-Spesifik PCR (KASP) teknolojisi çift boyama kullanılarak gerçekleştirilen bir genotipleme tekniğidir. KASP'de iki allel-spesifik forward primer ve bir common reverse primer kullanılır. KASP "Floresans-etiketli allel-spesifik PCR" metoduna dayalıdır. Genotiplemede bilinen, tespit edilmiş değişiklikler bu yöntem ile genotiplenebilir.

KASP sisteminde tüm etiketler (floresans boyalar) PCR için gerekli kimyasallar ile birlikte bir reaksiyon karışımında bir taşıyıcıya yerleştirilir. Böylece etiketli bir probu hazırlamaya gerek yoktur. Bu şekilde tek bir reaktif karışım tüm değişiklikler için kullanılabilir.

KASP genotipleme reaksiyonu aşağıdaki üç bileşenden oluşmaktadır:

- DNA örneği
- KASP Assay mix (hedefe özel primerler içerir)
- KASP Master mix

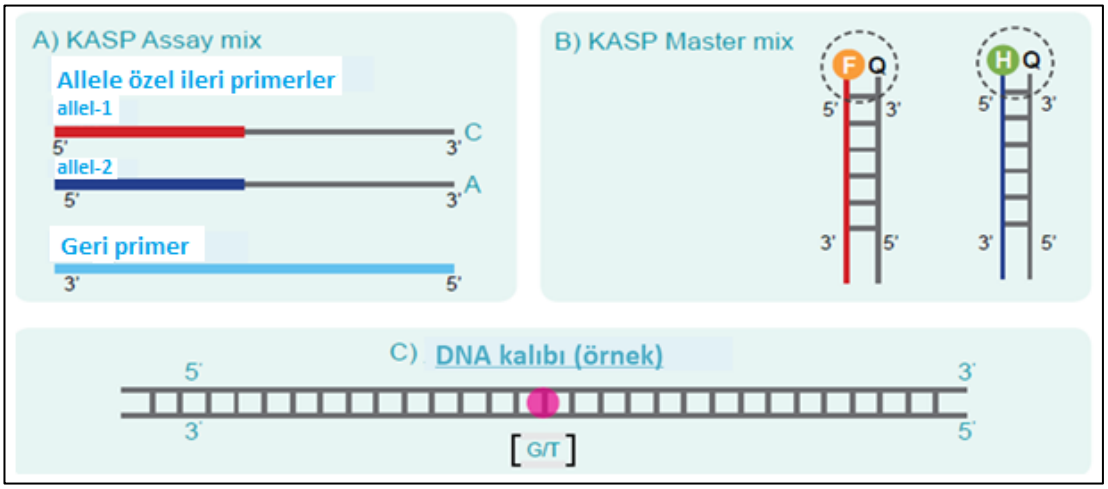
KASP reaksiyon bileşenleri

KASP assay mix

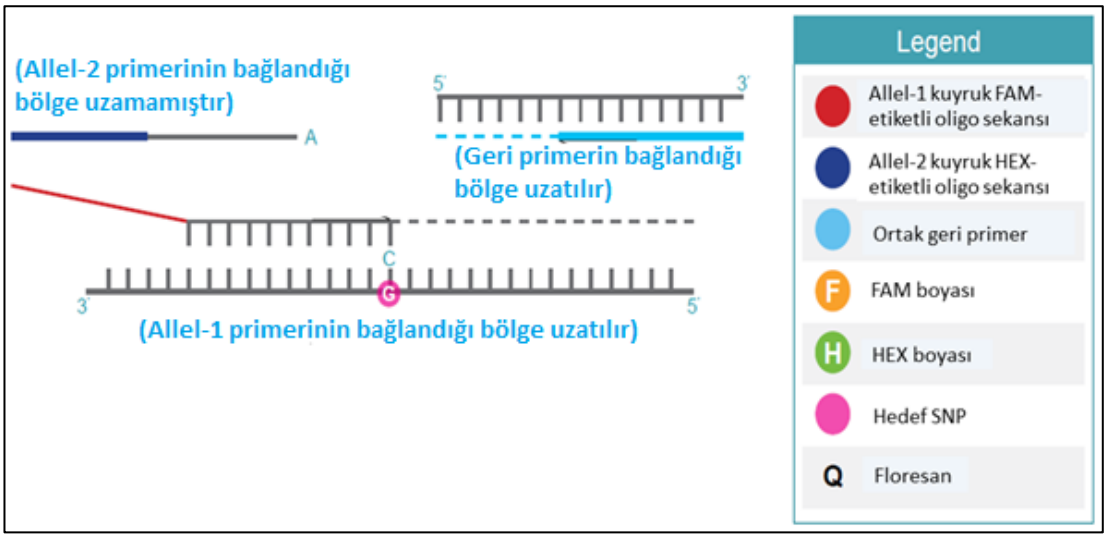
İki allel-spesifik forward primer ve bir reverse primerden oluşur. İki evrensel FRET'ten (floresans rezonans enerji transferi) birine denk gelen ilave bir kuyruk dizisi, her bir forward primere eklenmiştir. Bu sistem aynı zamanda KASP Master mix'te mevcuttur.

KASP master mix

KASP Master mix, iki evrensel FRET kasedi (FAM ve HEX), bir succinimidyl ester (ROX) pasif referans boyası, bir kuyruk polimerazı, serbest nükleotid ve optimal buffer solüsyonunda $MgCl_2$ içermekte olup ve 2x konsantrasyonundadır.

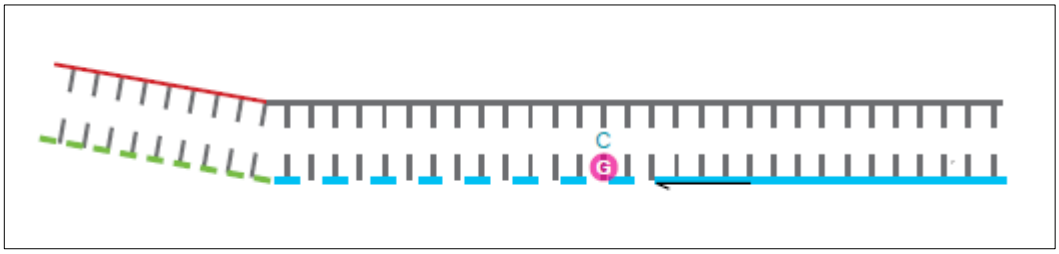


Şekil 3.1. KASP tekniği için assay bileşenleri (www.lgcgenomics.com)



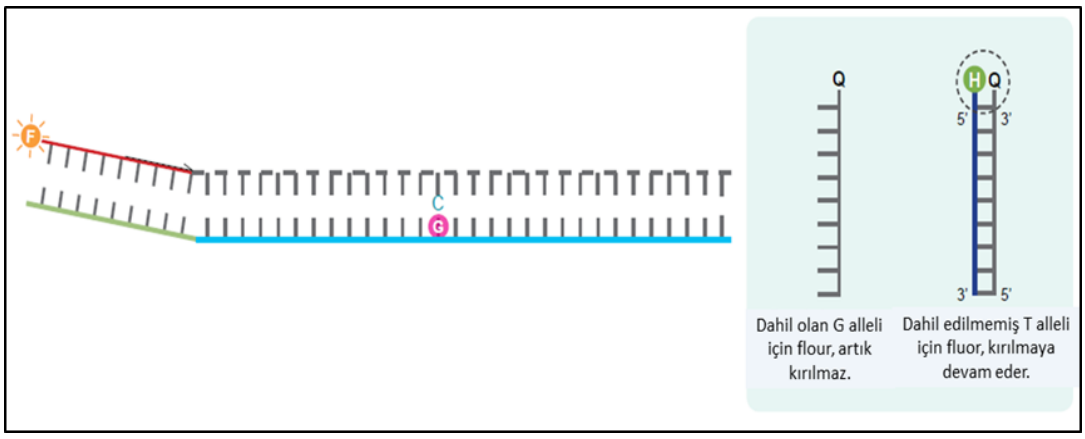
Şekil 3.2. PCR 1. aşama (www.lgcgenomics.com)

PCR'nin ilk aşamasında (PCR 1) allel spesifik primer, hedef SNP'ile eşleşir ve istenen bölge reverse primer ile uzatılır.



Şekil 3.3. PCR 2. aşama (www.lgcgenomics.com)

PCR 2. aşamada; reverse primer allel-1 kuyruğuna bağlanır, ve ilgili bölgenin uzaması gerçekleşir.



Şekil 3.4. PCR 3. aşama (www. lgcgenomics.com)

PCR 3. aşamada, FAM-etiketli oligo, yeni oluşan komplementer kuyruk dizisine bağlanır ve artık parçalanmaz. PCR'ın ilerleyen aşamalarında, allel spesifik kuyruk dizileri çoğaltılır. FRET kasedinin flor etiketli kısmı, yeni kuyruk dizilerine komplementerdir ve bir floresan sinyali oluşturarak bağlanır.

KASP genotipleme

1. DNA örnekleri 96-well plakanın kuyucuklarına bir pipet aracılığı ile eklendi. No-template kontroller (NC) de plakaya eklendi.
2. KASP genotipleme karışımının içinde yer alan reaksiyon hacimleri Tablo 3.1'de verilmiş olup 96 kuyucuklu plakalar için hazırlandı. Tüm solüsyonlar

kullanım öncesi kısa süreliğine vortekslendi. Uygulanmaya ve ilave ölü hacme yetecek sayıda reaksiyon için yeterli miktarda genotipleme karışımı hazırlandı.

Tablo 3.1. *KASP genotipleme karışımı içinde bulunan reaksiyon hacimleri*

	96-kuyucuklu plaka (µl çukur başına)
DNA	5
KASP Master mix	10
KASP Primer mix	0,1375
Saf Su	4,8625
Toplam reaksiyon hacmi	20

3. 96 kuyucuklu Assay plakasındaki her bir 5 µl DNA örneğine 15 µl genotipleme karışımı, bir pipet ile eklendi.
4. Plakanın kuyucukları kapatıcı cihaz ile kapatıldı ve ≥550 x g'de santrifüjlendi.
5. Plaka thermal cycler'a yerleştirildi. Tablo 3.2'deki PCR protokolü kullanıldı.

Tablo 3.2. *KASP genotipleme reaksiyonlarının PCR koşulları*

Döngü başına adım sayısı	Süre	Sıcaklık
X1 tekrar	15 dakika	94 ºC
X10 tekrar	20 saniye	94 ºC
	60 saniye	61 ºC
X26 tekrar	20 saniye	94 ºC
	60 saniye	55 ºC

6. PCR'ın tamamlanması üzerine reaksiyon plakaları BMG Omega F cihazı ile 40°C'de okundu.
7. Okunan veri anailiz için SNPviewer (LGC) (www.lgcgroup.com/software) yazılım paketine aktarıldı. Verilerin bir grafiği çizildi ve genotip analizi gerçekleştirildi. Grafikteki çizimler genotipleri aşağıdaki şekilde temsil etti: **Yabanıl tip=FAM boya ve mavi renk**, **SNP=HEX boya ve kırmızı renk**, **heterozigot bireyler=her iki boya ve yeşil renk.**

3.5. İstatistiksel Analiz

Genotip analizi, KASP tekniği ile yapıldıktan sonra hasta ve kontrol grupları arasındaki genotip dağılımı "ki kare" testi kullanarak "Hardy-Weinberg dengesi (HWE) tarafından beklenen değerler ile karşılaştırıldı. Sürekli veriler ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak rapor edildi ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak tanımlandı. Demografik ve klinik veriler "Mann-Whitney U testi" ile karşılaştırıldı. Vaka ve kontrol grupları arasındaki genotipik frekans farklılıkları "Pearson ki kare" testi ile değerlendirildi ve SPSS 18.0 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, sürüm 18.0. Chicago: SPSS Inc.) yazılımı tüm istatistiksel analizi tahmin etmek üzere kullanıldı.

4. SONUÇ

4.1. Grupların Özellikleri

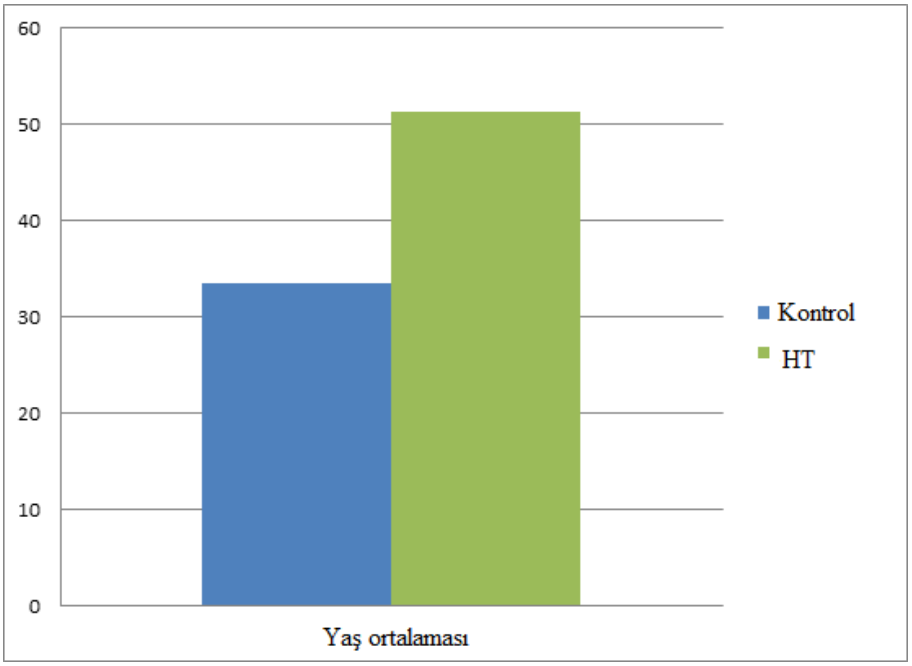
Bu çalışmada, hipertansiyonu olan kırk üç hasta ve otuz kontrol grubu yer aldı; olguların özellikleri Tablo 4.1'de verildi. Yaş, serum kreatinin, trigliserit, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), ve kan basıncının ortalama değerleri hesaplandı ve istatistiksel farklılıklar "Mann-Whitney U testi" kullanılarak karşılaştırıldı.

Tablo 4.1. *HT hastalarınınve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri*

Özellikler	**HT grubu sayısı**	**HT (değer ± SS)**	**Kontrol grubu sayısı**	**Kontrol (değer ± SS)**	**Mann-Whitney U Testi p değeri***
Yaş, yıl (ortalama ± SS)	40	51,38±2,34	30	33,57±2,13	0,000*
Serum kreatinin	40	1,26±0,14	30	0,77±0,03	0,007*
Trigliserit	36	188,38±18,07	30	111,59±15,55	0,000*
Toplam kolesterol	36	213,42±10,07	29	172,97±5,03	0,000*
LDL	36	124,65±7,74	29	101,42±4,19	0,016*
HDL	36	50,11±3,23	29	53,35±3,40	0,440
SKB	39	148,79±20,93	26	112,23±16,69	0,000*
DKB	39	91,87±23,39	26	73,54±10,89	0,000*

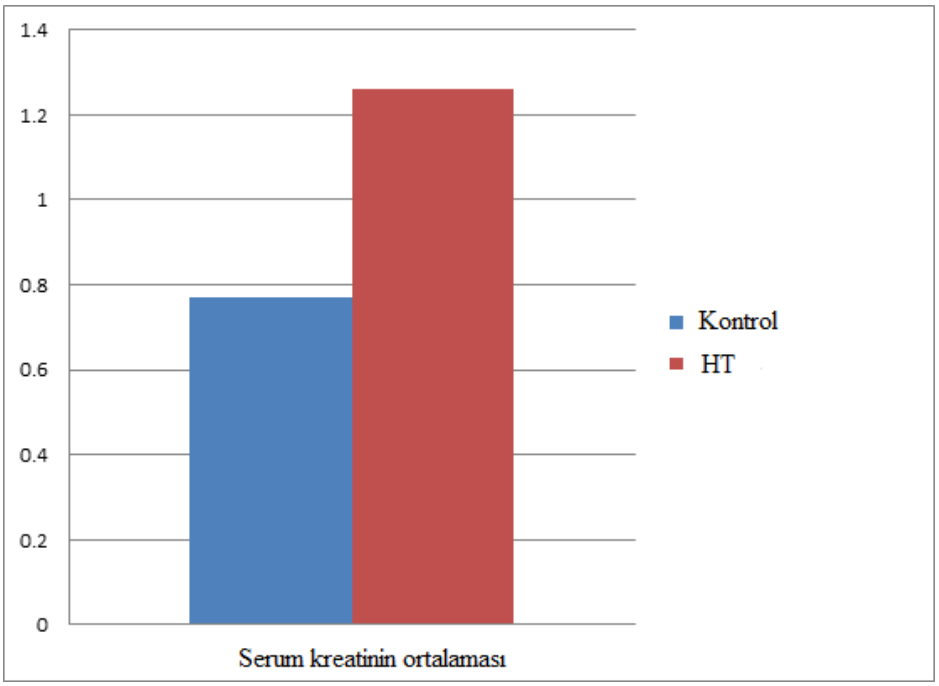
LDL Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı
* p değerinin 0.05'ten küçük olduğunu ifade eder.

Bu çalışmada yaş açısından HT ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu, kırk HT hastasının yaş ortalamasının 51.38±2,34 olduğu, otuz kontrol grubunun ortalama yaşının ise Tablo 4.1 ve grafik 4.1'de gösterildiği üzere 33,57±2,13 (P=0,000) olduğu gözlenmiştir.



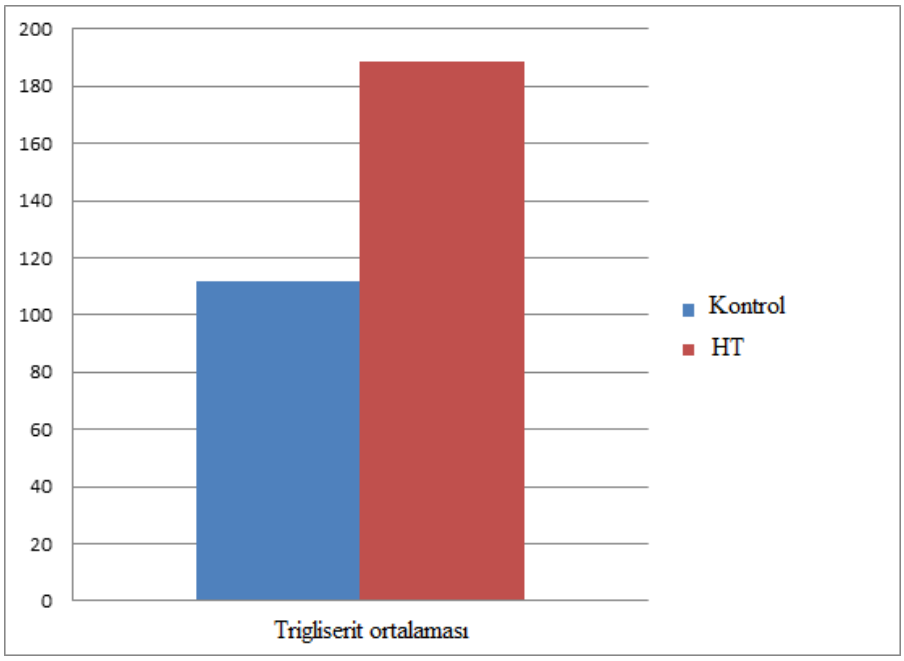
Grafik 4.1. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama yaş değerleri

HT hasta ve kontrol grubu arasındaki serum kreatinin ortalaması oldukça farklıydı, Tablo 4.1 ve grafik 4.2'de gösterildiği üzere 40 HT'lu hastada serum kreatinin ortalamasının 1,26±0,14, ve 30 kontrol bireyindeki ortalamanın 0,77±0.03 (P=0,007) olduğu bulunmuştur.



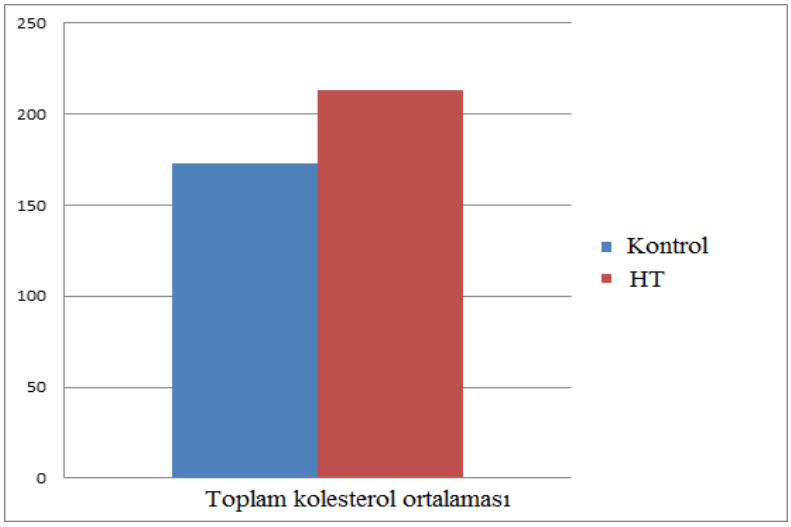
Grafik 4.2. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama serum kreatinin değerleri

HT ve kontrol grubunda trigliserit ortalaması açısından anlamlı bir fark gözlendi. Tablo 4.1 ve grafik 4.3'te gösterildiği üzere, 36 hastada trigliserit ortalaması 188,38±18,07 iken, 30 kontrol grubu bireyde ise 111,59±15,55 (P=0.000) idi.



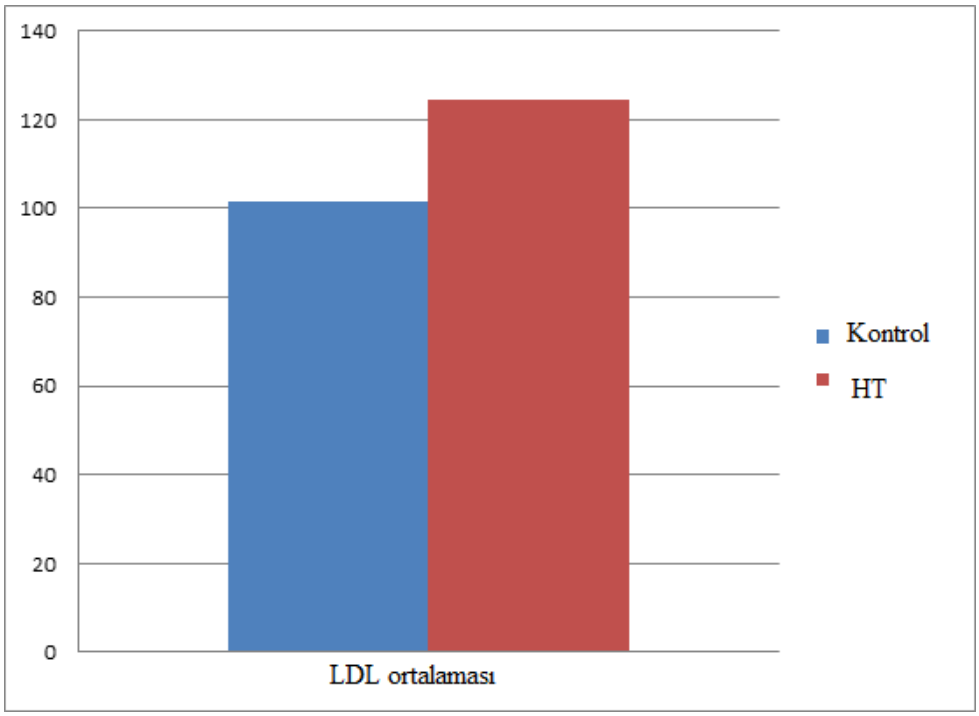
Grafik 4.3. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama trigliserit değerleri

HT ve kontrol grubu arasında, toplam kolesterol ortalamasında anlamlı farklılık gözlendi, 36 hastada TK ortalaması 213,42±10,07 iken 29 kontrol grubu bireyinde 172,97±5,03'tü. İki grup arasındaki toplam kolesterolün ortalaması için P değeri Tablo 4.1 ve grafik 4.4'te gösterildiği üzere 0,000 idi.



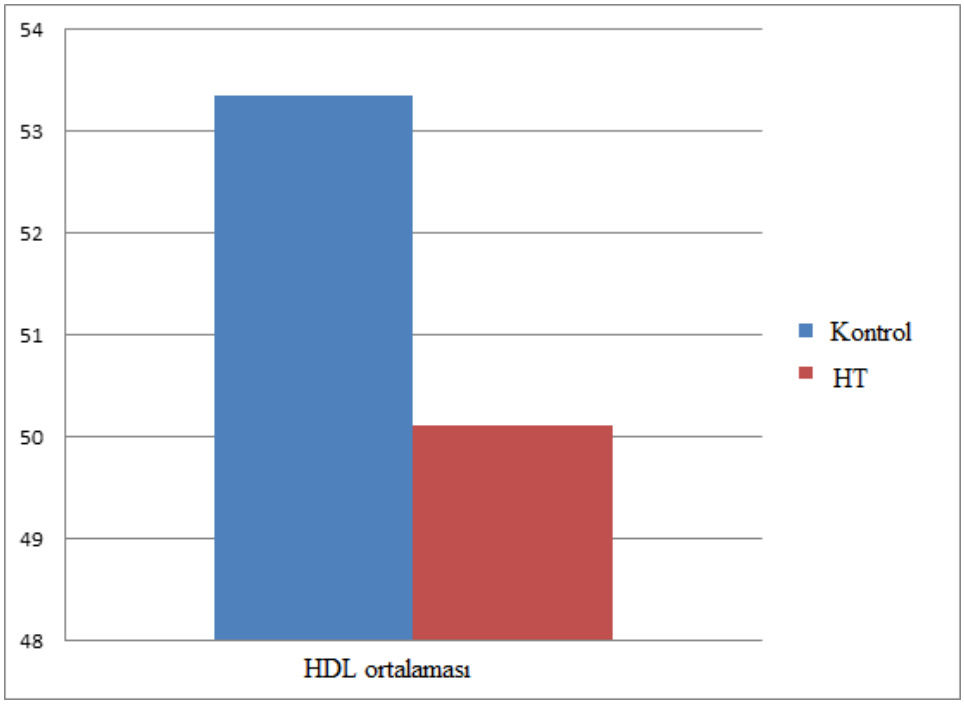
Grafik 4.4. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki toplam kolesterol ortalaması değerleri

İki grup arasında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ortalamasındaki farklılıklar açısından, hastalar ve kontrol grubu arasında LDL ortalamasında anlamlı bir farklılık bulundu. 36 hastada LDL ortalaması 124,65±7,74 iken, 29 kontrol grubu bireyin ortalaması 101,42±4,19 idi ve Tablo 4.1 ve grafik 4.5'te gösterildiği üzere fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,016).



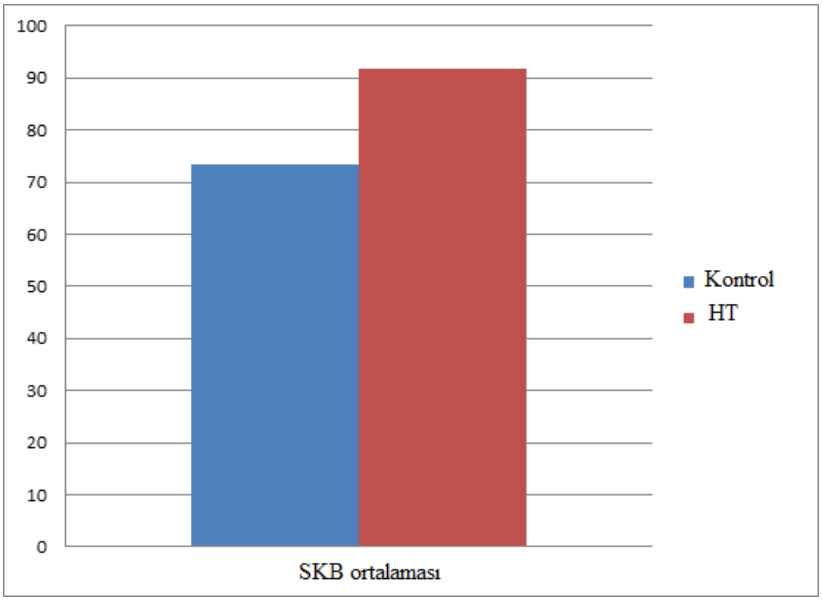
Grafik 4.5. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki düşük yoğunluklu lipoprotein ortalaması değerleri

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yokken, 36 hastadaki HDL ortalaması 50,11±3,23, 29 kontrol grubu bireyin ortalaması ise Tablo 4.1 ve grafik 4.6'da gösterildiği üzere 53,35±3,40 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,440).



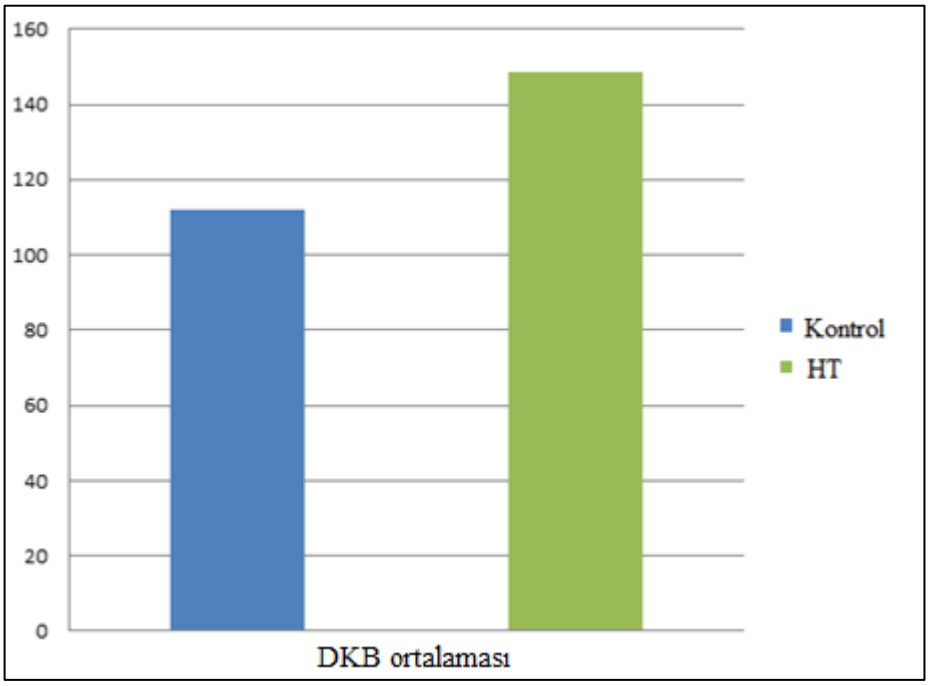
Grafik 4.6. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki yüksek yoğunluklu lipoprotein ortalaması değerleri

Bu çalışmada, sistolik kan basıncı (SKB) ortalamasında HT ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık vardı. 39 HT'lu hastada SKB ortalaması 148,79±20,93 iken, kontrol grubunun SKB ortalaması 112,23±16,69 idi ve Tablo 4.1 ve grafik 4.7'te gösterildiği üzere fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,000).



Grafik 4.7. HT ve kontrol grupları arasındaki sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması değerleri

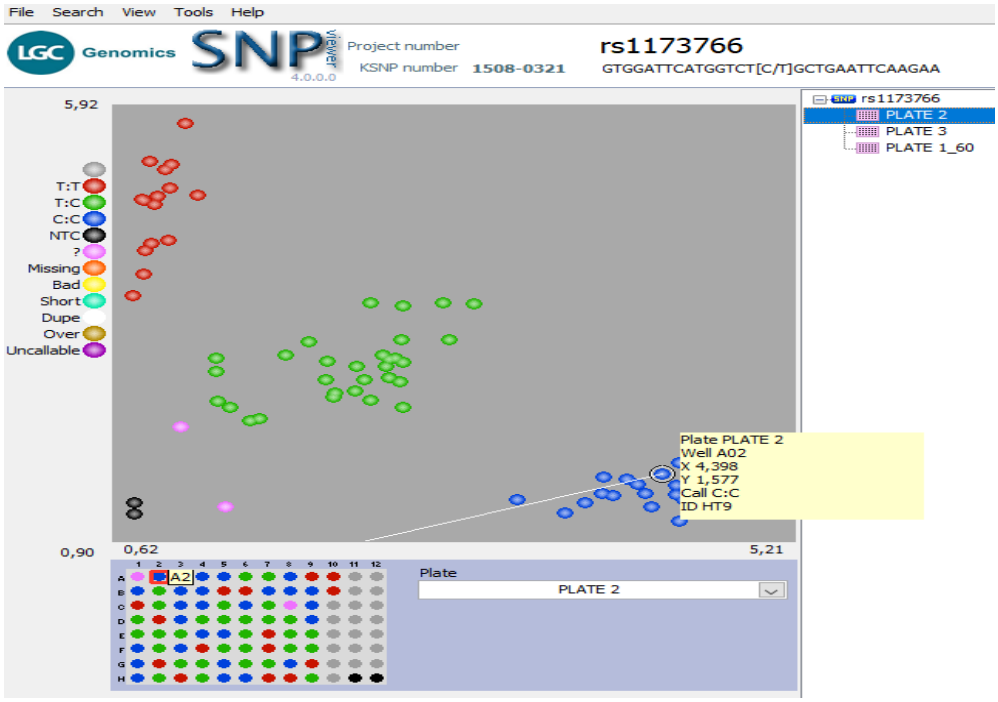
İki grup arasında, diastolik kan basıncı (DKB) ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Tablo 4.1 ve grafik 4.8'te gösterildiği üzere 39 hastada DKB ortalaması 91,87±23,39 iken, 26 kontrol grubu bireyde ise 73,54±10,89 (P=0.000) idi.



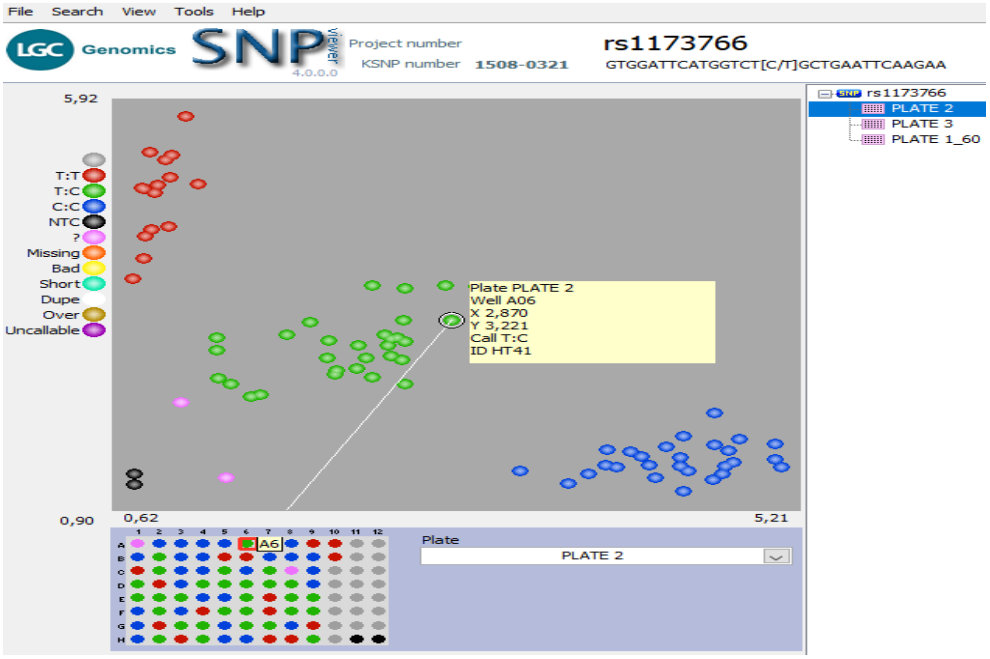
Grafik 4.8. HT hasta ve kontrol grupları arasındaki diastolik kan basıncı (DKB) ortalaması değerleri

4.2. Allelik ve Genotipik Frekans Karşılaştırmaları

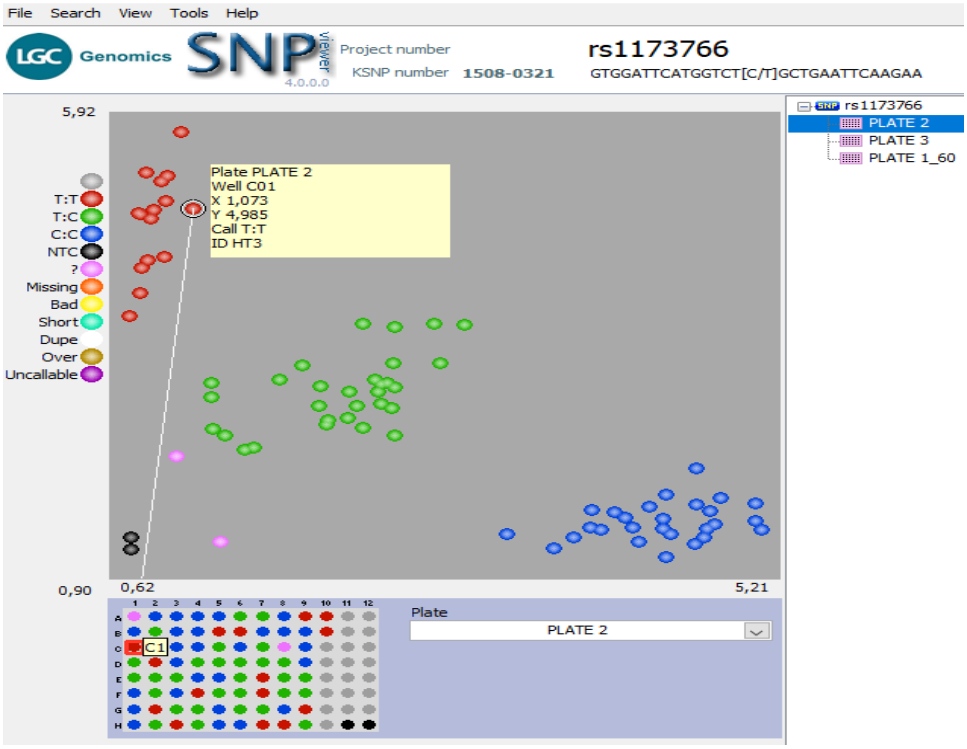
Bu çalışmada KASP tekniği kullanılarak olgulara ait DNA'laın genotiplemesi yapıldı ve Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'te bazı hastalardaki örneklerle gösterildiği gibi, grafikler oluşturan SNPviewer programı ile analiz edildi.



Şekil 4.1. "rs1173766" CC genotipini gösteren HT 9 nolu hastaya ait mavi veri noktası



Şekil 4.2. "rs1173766" TC genotipini gösteren HT 41 nolu hastaya ait yeşil veri noktası

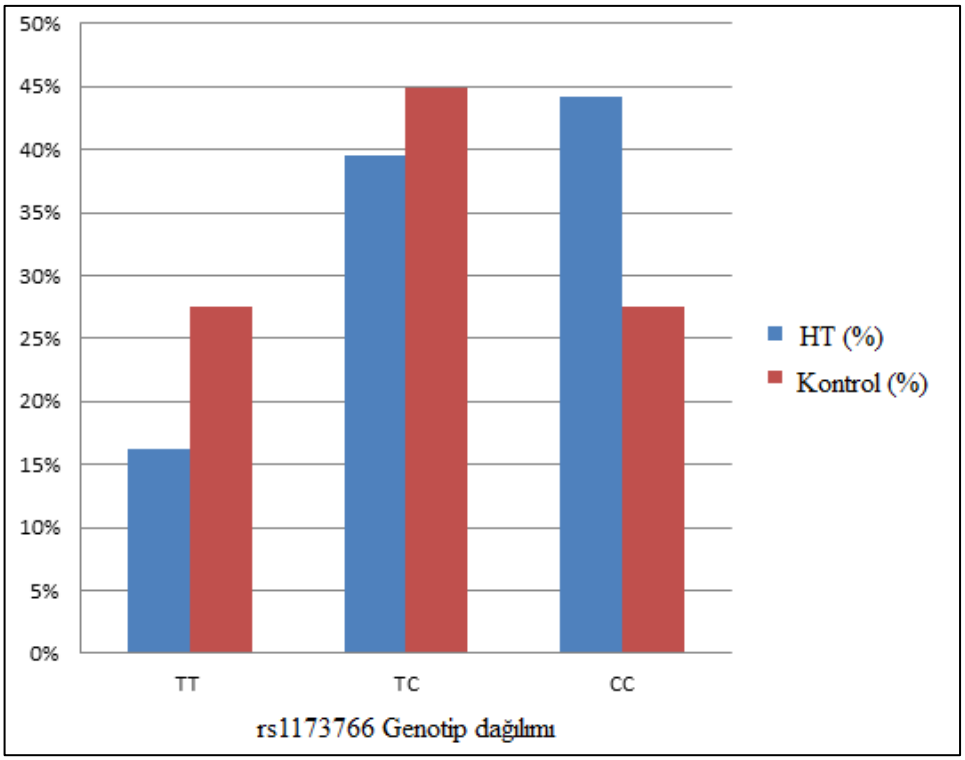


Şekil 4.3. "rs1173766" TT genotipini gösteren HT 3 nolu hastaya ait kırmızı veri noktası

NPR3 rs1173766 polimorfizminin genotip frekansları, vaka ve kontrol grupları için "Ki kare" istatistiksel testi ile analiz edildi; genotip frekansları Tablo 4.2 ve Grafik4.9'da gösterildi. Bu polimorfizm, her iki grupta da P>0.05 anlamlılık değerinde HWE ile uyumluydu; TT genotipi frekansı kontrol grubunda %.27,6 (8 kişi); HT grubunda %16,3 (7 kişi) olarak bulundu; kontrol grubunun frekansı daha yüksekti. TC genotipi frekansı kontrol grubunda %44,8 (13 kişi), HT grubunda %39,5 (17 kişi) olarak bulundu; kontrol grubunun frekansı daha yüksekti. CC genotip frekansı ise HT grubunda %44,2 (19 kişi) ile, kontrol grubundaki frekanstan daha yüksekti.(%.27,6 (8 kişi). Sonuçlar istatistiksel olrarak anlamlı değildi (P=0,293).

Tablo 4.2. *rs1173766'nın HT ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımı*

Genotipler	**HT grubu n=43 (%)**	**Kontrol Grubu n=29 (%)**	**X^2 p-değeri**
rs1173766			0,293
TT	7(16.3)	8 (27,6)	
TC	17 (39,5)	13(44,8)	
CC	19 (44,2)	8(27,6)	
	HWE:0,350	*HWE:0,578*	



Grafik 4.9. rs1173766'nın HT ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımı (%)

5. TARTIŞMA

“Hipertansiyon” çok sebepli hastalıklardan biridir, sebeplerinden bazıları genetik iken diğerleri ise çevreseldir. Genetik olarak "hipertansiyonun” oluşumunda ana rol oynayan, tek bir gen bulunmamaktadır ama kan basıncını etkilemek üzere çeşitli çevresel faktörlere tepki veren ortalama etkilere sahip pek çok gen vardır (Butler, 2010).

SNP’lerin genetik hastalık tespitinde kullanılması dört milyondan fazla SNP’nin insan genomunda keşfi ile kolaylaşmış olup, SNP’ler genetik bağlantı ve hastalığın kanıtı olarak, genetik belirleyici kaynağı olma ihtimaline sahiptir. Son zamanlarda GWAS, farklı genleri ve genetik heterojenliği temsil eden on üç SNP’nin, SKB ve DKB ile ilişkisini tespit etmiştir (Murugan ve diğerleri, 2013).

“NRP3 geni” hipertansiyonun ortaya çıkmasında rol alan genlerden bir tanesidir. Sun ve diğerleri, “NPR3 geninin” “rs1173766” polimorfizminin, Çin’deki Dai halkında “hipertansiyon” gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Sun ve diğerleri, 2015).

“NPR3 geninin” “hipertansiyon” ile ilişkisi olan diğer SNP’leri de mevcuttur; örneğin Çinli Han popülasyonu üzerinde yürütülen bir çalışmada “rs11744562”nin A allelinin, “rs2270915"in G allelinin, “rs16890208”in A allelinin ve “rs700925”in T allelinin “hipertansiyon” riskini artırdığı ortaya konulmuştur (Liu ve diğerleri, 2012).

Mevcut çalışmada bir Türk popülasyonunda, “NPR3 geninin” “rs1173766” polimorfizmi, KASP tekniği ile genotiplendirilmiş ve Türk popülasyonunda bu polimorfizm ile “hipertansiyon” arasında hiçbir ilişki bulunamazken, risk faktörlerinin varlığı ile “hipertansiyon” gelişimi arasında bir ilişki olabileceği görülmüştür.

Sun ve diğerleri (2015), Çin popülasyonundan iki etnik grup (Çinli Dai ve Moğol) üzerine bir çalışma yürüterek “NPR3 geninin” “rs173766” polimorfizmi ile bu farklı etnik gruplardaki “hipertansiyon” arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçlamıştır.

Çalışmaları, HT olgu ve kontrol grupları arasında, yaş açısından anlamlı bir farklılık (Dai grubunda P<0.01, Moğol grubunda P=0.003) ve "SKB" açısından (Dai grubunda P<0.001, Moğol grubunda P<0.001) ve DKB açısından da (her iki grupta da P<0.05) anlamlı bir farklılık göstermiştir. (Sun ve diğerleri, 2015). Bu sonuç da, HT ve kontrol grupları arasında yaş (P=0.000) ve "SKB" ile "DKB" (P=0.000) açısından anlamlı bir farklılığın gözlendiği mevcut çalışmayla uyumludur. Bu uyumluluk, risk faktörlerinin mevcudiyeti ile "hipertansiyonun" gerçekleşmesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ifade etmektedir.

Sun ve diğerleri (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, "NPR3 geninin" "rs1173766" polimorfizmi, Dai etnik grubunda, HT'li 144 hastadaki CC genotipinin frekansı 0.613, 104 kontrol grubu bireyindeki frekansı 0.484; HT'li 82 hastadaki CT genotipinin frekansı 0.349 ve 98 kontrol bireyindeki frekansı 0.456; HT'li 9 hastada TT genotipinin frekansı 0.038, 13 kontrol bireyindeki frekansı 0.060 bulunmuş, böylece TT genotipinin frekansının kontrol bireyleri arasında daha yüksek olduğu gözlenerek, Çinli Dai grubu için TT ve CT genotiplerinin koruyucu olabileceği düşünülmüştür (Sun ve diğerleri, 2015). Bu sonuçlar, 19 vakada CC genotipinin frekansının %44.2 ve 8 kontrol bireyindeki frekansının %27.6; 17 vakada CT genotipinin frekansının %39.5 ve 13 kontrol bireyindeki frekansının %44.8; TT genotipinin frekansının 7 vakada %16.3 ve 8 kontrol bireyinde frekansının %27.6 bulunduğu çalışmamızla tutarlıdır. Bu sonuç, TT ve CT genotipi frekanslarının çalışmamızdaki kontrol grubu içerisinde de yüksek olduğunu göstermekte ve bu da Türk popülasyonunda da "hipertansiyon" için T allelinin koruyucu olabileceğine işaret etmektedir.

Kato ve diğerleri (2001), Doğu Asya popülasyonundan 19414 birey üzerinde bir çalışma yürütmüştür. Çalışmalarında "NPR3 geninin" "rs1173766" polimorfizmi, "SKB" (P=0.000000019) ve "DKB" (P=0.00000012) ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (Kato ve diğerleri, 2011). Mevcut çalışmada HT ve kontrol grupları arasında "SKB" ve "DKB" ortalamasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş ve bu çalışmada hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek "SKB" ve "DKB"ye sahip olduğu bulunmuştur (P=0.000) fakat; "rs1173766" polimorfizmi ile HT arasında bir ilişki bulunmamıştır (TT genotipi frekansı hasta gruplarında %16.3 ve kontrol

gruplarında ise %27.6'dır) (P=0,293). Sonuçlar arasındaki bu uyumsuzluk, etnik gruplar arasında, genetik temelde farklılığı işaret etmektedir.

Chan ve diğerleri (2015) NPRA ve NPRC genlerinde yeni genetik markırlar bulmak ve ayrıca "primer hipertansiyonun" fenotipleri ile bu genlerdeki değişiklikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere Moğol popülasyonunda ("primer hipertansiyonu" olan 389 hasta ve 408 normotansif kişi) bir çalışma gerçekleştirmiştir. "NPRC geninde" çalışılan dokuz SNP'den bir tanesi rs1847018 polimorfizmidir. "Primer hipertansiyonu" olan hastalar ile normotansif grup arasında yaş, "SKB", "DKB", TG, TK, LDL (P<0.01) açısından anlamlı farklılıklar olduğunu gözlemişlerdir (Chang ve diğerleri, 2015); bu da Türk popülasyonunun her iki grubu arasında yaş, "SKB", "DKB", TG, TK, LDL (P<0.05) açısından anlamlı farklılıkların gözlendiği mevcut çalışmayla uyumluluk göstermektedir ve "hipertansiyonun" gerçekleşmesinde risk faktörlerinin önemli bir katkısının olabileceğini düşündürmektedir.

Chang ve diğerlerinin (2015) çalışmasında, "NPRC geni" rs1847018 polimorfizmi ile "birincil hipertansiyon" arasında bir ilişki olduğu (P<0.05) ve olgu, kontrol grupları arasında genotip frekanslarında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir (P=0.02); çalışmada TT genotip frekansının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda daha yüksek olduğu, ve T allel frekansının dağılımının her iki grup arasında anlamlı derecede farklılık gösterdiği (P=0.01) bulunmuş, böylece rs1847018'in aditif modelde Moğol popülasyonunda "primer hipertansiyon" ile ilişkili olduğu (P<0.05) ortaya konmuştur (Chang ve diğerleri, 2015). Bizim çalışmamızda, "NPR3 geninin" "rs1173766" polimorfizminin HT ile ilişkili olmadığı (hastalar ile kontrol grupları arasında genotip frekanslarında anlamlı bir farklılık olmadığı (P=0.293)) ve TT genotipinin frekansının hasta grubuna kıyasla, kontrol grupunda daha yüksek olduğu (sırasıyla, %16.3 ve %27.6) bulunmuş olduğundan; çalışmamızın sonuçları NPR3 geni polimorfizminin HT ile ilişkili olduğunu gösteren Chang'ın sonuçlarıyla, farklı bir SNP çalışılmış olmakla beraber, uyumsuzluk göstermektedir.

Lu ve diğerleri (2015) yüksek KB'na genetik yatkınlık ile HT ve CVD riski arasındaki ilişkiyi, iki ayrı Çin popülasyonunda 26262 birey üzerinde incelemişlerdir. Çalışamda yer alan SNP'lerden bir tanesi "NPR3 genine ait "rs1173766"dir. Katılımcılara çay, kahve, alkol ve sigara içiminden ve kan basıncı ölçümlerinden en az otuz dakika önce egzersizden kaçınmaları tavsiye edilmiştir. Çalışma sonucunda, "rs1173766" polimorfizminin, her yıl KB'de orta dereceli artışlar ("SKB"de allel başına 0.01 ila 0.11 mmHg arasında değişmektedir) ile ilişkili olduğu ve genetik risk skorunun KB ve HT ile CVD gerçekleşme riski artışları ile anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu (P değeri 0.00457 ila 0.0000031 arasında değişmektedir) gözlenmiştir (Lu ve diğerleri, 2015). Bizim çalışmamız, hastaların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek "SKB" ve "DKB"si olduğunu ama iki grup arasındaki kan basıncı oranlarındaki bu farklılığın rs1173766 polimorfizmi ile ilişkili olmadığını (P=0,293) ortaya koymuştur; bu da HT'ye katkıda bulunan genetik faktörler için heterojenliği işaret ediyor olabilir.

Takeuchi ve diğerleri (2015) Koreli ve Japon popülasyonlarından 6522 olgu ve 11263 kontrol grubu bireyde, dokuz SNP içeren bir çalışma yürütmüştür. Bu SNP'ler, Doğu Asya popülasyonunda, daha önce yapılan GWAS meta-analiz çalışmasına göre KB ile ilişkileri bilinen polimorfizmlerdir. (Kato ve diğerleri, 2011). Bu seçili SNP'lerden biri "NPR3 genine" ait "rs1173766" olup, bu polimorfizmin Doğu Asya popülasyonunda, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile paralel olarak kan basıncıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalarında "rs1173766"nin aynı zamanda, Japonlardaki (P=0.030) ve Korelilerdeki (P=0.018) iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu da bulmuşlardır (Takeuchi ve diğerleri, 2015). Bizim çalışmamızda, "rs1173766" polimorfizmi ile İKH arasındaki ilişki incelenmemişti, fakat "hipertansiyon" açısından bu polimorfizm ile HT arasında hiçbir ilişki mevcut değildi, ve HT ile kontrol grubu arasındaki genotip frekanslarında anlamlı bir farklılık gözlenmemişti (P=0,293).

Öte yandan, Takeuchi ve diğerleri çalışmalarında "rs1173766" ile TK, LDL, TG ve VKİ gibi (hepsi P>0.05) bazı metabolik özellikler arasında hiçbir ilişki olmadığını bulmuşlardır (Takeuchi ve diğerleri, 2015), mevcut çalışmada "rs1173766" ile TK,

LDL ve TG gibi bazı metabolik özellikler arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamış fakat bu özellikler açısından hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (hepsi P<0.05); bu da genetik faktörlerden bağımsız olarak bazı metabolik özelliklerin hipertansiyon üzerine etkisini işaret ediyor olabilir.

D.C. Hu ve diğerleri (2014) "NPR3 geni" (A-55 C) polimorfizmi de dahil olmak üzere, primer hipertansiyonda etkisi olabilecek altı seçili genin varyasyonlarının etkileşimini incelemiştir. Çin Han popülasyonunda birincil hipertansiyonu olan 100 hasta ile 97 kontrol grubunda, C'nin A-55 C polimorfizminde minör allel olduğuna dayanarak, CC genotipinin frekansının kontrol grubuna kıyasla (0.237) hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu (0.540), ve ayrıca CC genotipinin "primer hipertansiyon" ile güçlü bir pozitif ilişkisi olduğunu bulmuşlardır (D.C. Hu ve diğerleri, 2014); bunun aksine bizim çalışmamızda TT genotipinin frekansının ("NPR3 geninin" "rs1173766"sının minör allelinin T olduğuna dayanarak) hastalara kıyasla (%16.3) kontrol grubunda daha yüksek olduğu (%27.6) bulunmuştur. Bu çelişen bulgular "hipertansiyon" için genetik faktörlerin karmaşıklığını işaret ediyor olabilir.

Liu ve diğerleri (2012) "NPR3 genindeki" "rs16890208" ve "rs700925" polimorfizmleri de dahil olmak üzere, yedi polimorfizmin Çin Han popülasyonunda iskemik felç ve hipertansiyon ile ilişkisini incelemiştir. Çalışmalarında, bu polimorfizmlerin HT'ye katkıda bulunan bazı risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde, "hipertansiyon" ile ilişkili olduğu; yaş, cinsiyet, VKİ, sigara içme ve alkol kullanımı açısından olgu ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık olmadığı (P>0.05) ve bu SNP'lerin bu risk faktörleri ayarlandıktan sonra HT ile ilişkili olmaya devam ettiği gözlenmiştir (Liu ve diğerleri, 2012); öte yandan mevcut çalışmada "NPR3 geninin" "rs1173766"sı ile HT arasında TK, TG, serum kreatinin, "SKB", "DKB ve LDL gibi bazı risk faktörleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar olsa da (tümü P<0.05), polimorfizmle bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Bu da Türk popülasyonunda risk faktörlerinin HT üzerindeki etkisinin, rs1173766'den bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

NPR3 genindeki bazı polimorfizmlerin kan basıncıyla ilişkili olduğu bulumuştur, bu gendeki rs1173766 polimorfizminin hipertansiyonla olan asosiasyonu farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bizim çalışmamız, NPR3 geni rs1173766 polimorfizminin hipertansiyonla olan ilişkisini bir Türk popülasyonunda araştırmayı amaçlamıştır. Daha önce, başka popülasyonlarda yapılan çalışmalarda asosiasyon bulunmasına karşın ve bizim çalışmamızdaki verilerimiz, Türk popülasyonunda, HT hastalarının SKB" ve "DKB" açısından, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğunu gösterse de, NPR3 geninin" "rs1173766" polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkili olmadığını, fakat istatistiki olarak anlamlı olmasa da, TT, CT genotipi frekansının hastalarda düşük olduğunu ortaya koymuştur; bu da T allelinin Türk popülasyonunda "hipertansiyon" için koruyucu olduğuna işaret edebilir; bu bulgu başka çalışmalarla, mevcut popülasyon üzerinde doğrulanmalıdır.

KAYNAKLAR

Abassi, Z., Golomb, E., & Keiser, H. R. (1992). Neutral endopeptidase inhibition increases the urinary excretion and plasma levels of endothelin. *Metabolism*, *41*(7), 683-685.

Aburto.2 N. J., Hanson, S., Gutierrez, H., Hooper, L., Elliott, P., & Cappuccio, F. P. (2013). Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. Bmj, 346(Apr03 3). doi: 10.1136/bmj.f1378.

Baker, E. H., Dong, Y. B., Sagnella, G. A., Rothwell, M., Onipinla, A. K., Markandu, N. D., ... & Jeunemaitre, X. (1998). Association of hypertension with T594M mutation in β subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *The Lancet*, *351*(9113), 1388-1392.

Baster ,T., Baster-Brooks C. (2005). Australian Family Physician, Exercise and hypertension.;34(6):419-24.

Berge, K. E., & Berg, K.(1997). Cardiovascular risk factors in people with different genotypes in the insertion/deletion(I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I- converting enzyme (ACE). *Clinical genetics*, *52*(6), 422-426.

Boerrigter, G., & Burnett Jr, J. C. (2004). Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure. *Expert opinion on investigational drugs*, *13*(6), 643-652.

Bowman, T. S., Gaziano, J. M., Buring, J. E., & Sesso, H. D. (2007). A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *Journal of the American College of Cardiology*, *50*(21), 2085-2092.

Briet, M., & Burns, K. D. (2012). Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clinical Science*, *123*(7), 399-416.

Butler, M. G. (2010). Pedıatrıc hypertensıon: genetıcs of hypertensıon• current status. *Le Journal medical libanais. The Lebanese medical journal*, *58*(3), 175

Calvieri, C., Rubattu, S., & Volpe, M. (2012). Molecular mechanisms underlying cardiac antihypertrophic and antifibrotic effects of natriuretic peptides. *Journal of molecular medicine*, *90*(1), 5-13.

Chang, P. Y., Liu, Z. Y., Qin, L., & Zhao, P. (2015). Association of NPRA and NPRC gene variants and hypertension in Mongolian population. *Genetics and molecular research: GMR*, *14*(4), 18494-18502.

CHIANG, B. N., PERLMAN, L. V., & EPSTEIN, F. H. (1969). Overweight and hypertension a review. *Circulation*, *39*(3), 403-421.

Chiang, F. T., Hsu, K. L., Tseng, C. D., Hsiao, W. H., Lo, H. M., Chern, T. H., & Tseng, Y. Z. (1997). Molecular variant M235T of the angiotensinogen gene is associated with essential hypertension in Taiwanese. *Journal of hypertension*, *15*(6), 607-611.

Davis A.M., & Press, V. (2005). Easing the pressure: tackling hypertension. A: Hypertension: the puplic health burden.13/04/2016 tarihinde http://www.fph.org.uk/ adresinden alınmıştır.

D'Elia, L., Barba, G., Cappuccio, F. P., & Strazzullo, P. (2011). Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(10), 1210-1219.

Epstein, M., & Sowers, J. R. (1992). Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*, *19*(5), 403-418.

Groppelli, A., Giorgi, D. M., Omboni, S., Parati, G., & Mancia, G. (1992). Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *Journal of hypertension*, *10*(5), 495-499.

Ha, S. K. (2014). Dietary salt intake and hypertension. *Electrolytes & Blood Pressure*, *12*(1), 7-18.

Handler, J. (2011). Taking a family history of hypertension: is there patient care benefit?. *The Journal of Clinical Hypertension*, *13*(2), 133-137.

Hu, D. C., Zhao, X. L., Shao, J. C., Wang, W., Qian, J., Chen, A. H., ... & Li, H. Y. (2014). Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet Mol Res*, *13*(4), 8385-8395.

Hu, Q., Liu, Q., Shasha Wang, X. Z., Zhang, Z., Lv, R., Jiang, G., ... & Gao, F. (2016). NPR-C gene polymorphism is associated with increased susceptibility to coronary artery disease in Chinese Han population: a multicenter study. *Oncotarget*, *7*(23), 33662.

Ishanov, A., Okamoto, H., Yoneya, K., Watanabe, M., Nakagawa, I., Machida, M., ... & Kondo, K. (1997). Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *American heart journal*, *133*(2), 184-189.

Jeunemaitre, X., Inoue, I., Williams, C., Charru, A., Tichet, J., Powers, M., ... & Lalouel, J. M. (1997). Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *The American Journal of Human Genetics*, *60*(6), 1448-1460.

Kato, N., Takeuchi, F., Tabara, Y., Kelly, T. N., Go, M. J., Sim, X., ... & Katsuya, T. (2011). Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nature genetics*, *43*(6), 531-538.

Kenny, A. J., Bourne, A., & Ingram, J. (1993). Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-

receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochemical journal*, *291*(1), 83-88. by endopeptidase-24.11. *Biochemical journal*, *291*(1), 83-88.

Khullar, M. (2010). Genetics & hypertension. *Indian J Med Res* 132: 356-358.

Krishnan, R., Sekar, D., Karunanithy, S., & Subramanium, S. (2016). Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes & Diseases*, *3*(2), 159-163.

Kulkarni, S., O'Farrell, I., Erasi, M., & Kochar, M. S. (1998). Stress and hypertension. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, *97*(11), 34-38.

Langley-Evans, S. C., Sherman, R. C., Welham, S. J. M., Nwagwu, M. O., Gardner, D. S., & Jackson, A. A. (1999). Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system.Vol. 27, 88-93.

Leone A. (2015) Smoking and Hypertension. J Cardiol Curr Res 2(2): 00057. DOI: 10.15406/jccr.2015.02.00057.

Lifton, R. P., Gharavi, A. G., & Geller, D. S. (2001). Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*, *104*(4).

Liu, Y., Li, S., Chen, X., Zheng, L., Yang, Y., Jin, L., & Wang, X. (2012). Association of natriuretic peptide receptor-C gene with ischemic stroke and hypertension in Chinese Han population. *Clinical and experimental hypertension*, *34*(7), 504-509.

Lu, X., Huang, J., Wang, L., Chen, S., Yang, X., Li, J., ... & Li, H. (2015). Genetic predisposition to higher blood pressure increases risk of incident hypertension and cardiovascular diseases in Chinese. *Hypertension*, HYPERTENSIONAHA-115.

Martin, J. (2008). Hypertension guidelines: revisiting the JNC 7 recommendations. *The Journal of Lancaster General Hospital*, *3*(3).

Masson, S., Latini, R., Anand, I. S., Vago, T., Angelici, L., Barlera, S., ... & Cohn, J. N. (2006). Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clinical chemistry*, *52*(8), 1528-1538.

Merlet-Bénichou, C., Leroy, B., Gilbert, T., & Lelièvre-Pégorier, M. (1993). Retard de croissance intra-uterin et deficit en nephrons (Intrauterine growth retardation and inborn nephron deficit). Medecine/Sciences.;9:777-780.

Miao Liu, Y. H., Jiang, B., Wang, J., Wu, L., Wang, Y., Zhang, D., ... & Yao, Y. (2015). Association Between Family History and Hypertension Among Chinese Elderly. *Medicine*, *94*(48).

Miyamoto, Y., Saito, Y., Kajiyama, N., Yoshimura, M., Shimasaki, Y., Nakayama, M., ... & Ogawa, E. (1998). Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension*, *32*(1), 3-8.

Morise, T., Takeuchi, Y., & Takeda, R. (1995). Rapid detection and prevalence of the variants of the angiotensinogen gene in patients with essential hypertension. *Journal of internal medicine*, *237*(2), 175-180.

Moro, C., & Lafontan, M. (2012). Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostatis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, ajpheart-00704.

Murugan, M., Ramalingam, K., Nazzuredin, M., Rashed, H. A., & Punamalai, G. (2013). SNP's and its correlation with hypertension: A comprehensive review. *Dentistry and Medical Research*, *1*(1), 3.

NAKAYAMA, T. (2005). The genetic contribution of the natriuretic peptide system to cardiovascular diseases. *Endocrine journal*, *52*(1), 11-21.

Noriko, A. O. I., Nakayama, T., Rahmutula, D., Kosuge, K., Izumı, Y., & Matsumoto, K. (2004). Variable number of tandem repeat of the 5′-flanking region of type-C human natriuretic peptide receptor gene influences blood pressure levels in obesity-associated hypertension. *Hypertension research*, *27*(10), 711-716.

Petrella, R. J. (1998). How Effective Is Exercise Training for the Treatment of Hypertension?. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *8*(3), 224-231.

Rademaker, M. T., & Richards, A. M. (2005). Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clinical Science*, *108*(1), 23-36.

Rahmutula, D., Nakayama, T., Soma, M., Kosuge, K., Aoi, N., Izumi, Y., ... & Ozawa, Y. (2002). Structure and polymorphisms of the human natriuretic peptide receptor C gene. *Endocrine*, *17*(2), 85-90.

Reinisch, J. M., Simon, N. G., Karow, W. G., & Gandelman, R. (1978). Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science*, *202*(4366), 436-438.

Robinson, S., & Fall, C. (2012). Infant nutrition and later health: a review of current evidence. *Nutrients*, *4*(8), 859-874.

Rosen, B. D., Saad, M. F., Shea, S., Nasir, K., Edvardsen, T., Burke, G., ... & Lima, J. A. (2006). Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(6), 1150-1158.

Rubattu, S., Giusti, B., Lotta, L. A., Peyvandi, F., Cotugno, M., Stanzione, R., ... & Mannucci, P. M. (2013). Association of a single nucleotide polymorphism of

the NPR3 gene promoter with early onset ischemic stroke in an Italian cohort. *European journal of internal medicine*, *24*(1), 80-82.

Rubattu, S., Sciarretta, S., Valenti, V., Stanzione, R., & Volpe, M. (2008). Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *American journal of hypertension*, *21*(7), 733-741.

Sarzani, R., Strazzullo, P., Salvi, F., Iacone, R., Pietrucci, F., Siani, A., ... & Rappelli, A. (2004). Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obesity research*, *12*(2), 351-356.

Sato, N., Katsuya, T., Rakugi, H., Takami, S., Nakata, Y., Miki, T., ... & Ogihara, T. (1997). Association of variants in critical core promoter element of angiotensinogen gene with increased risk of essential hypertension in Japanese. *Hypertension*, *30*(3), 321-325.

Saulnier, P. J., Roussel, R., Halimi, J. M., Lebrec, J., Dardari, D., Maimaitiming, S., ... & Marre, M. (2011). Impact of natriuretic peptide clearance receptor (NPR3) gene variants on blood pressure in type 2 diabetes.*Diabetes Care*, *34*(5), 1199-1204.

Scotland, R. S., Ahluwalia, A., & Hobbs, A. J. (2005). C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacology & therapeutics*, *105*(2), 85-93.

Sellitti, D. F., Koles, N., & Mendonça, M. C. (2011). Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides*, *32*(9), 1964-1971.

Spruill, T. M. (2010). Chronic psychosocial stress and hypertension. *Current hypertension reports*, *12*(1), 10-16.

Stone, M. S., Martyn, L., & Weaver, C. M. (2016). Potassium Intake, Bioavailability, Hypertension, and Glucose Control. *Nutrients*, *8*(7), 444.

Sun, H., Yang, Z. Q., Liu, S. Y., Yu, L., Huang, K., Lin, K. Q., ... & Huang, X. Q. (2015). Correlation between natriuretic peptide receptor C (NPR3) gene polymorphisms and hypertension in the Dai people of China. *Genetics and molecular research: GMR*, *14*(3), 8786.

Takeuchi, F., Isono, M., Yamamoto, K., Yokota, M., Akiyama, K., Katsuya, T., ... & Lee, J. Y. (2015). Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals. *Circulation Journal*, *79*(4), 830-838.

URL-1.NPR3 Gene (Protein Coding). 23/7/2016 tarihinde http://www.genecards.org/cgibin/carddisp.pl?gene=NPR3&keywords=NPR,3 ,gene adresinden alınmıştır.

URL-2.OpenStax, Anatomy & Physiology: Other Types of Chemical Signaling. 13/3/2017 tarihinde http://cnx.org/content/col11496/1.8 adresinden alınmıştır.

URL-3.KASP genotyping. 7/11/2017 tarihinde http://www.lgcgenomic.com adresinden alınmıştır.

Van Buuren, F., Horstkotte, D., Knabbe, C., Hinse, D., & Mellwig, K. P. (2017). Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, *12*(1), 55-59.

Vassalle, C., & Andreassi, M. G. (2009). Genetic polymorphisms of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of cardiovascular disease: what lies on the horizon?. *Clinical chemistry*, *55*(5), 878-887.

Virdis, A., Giannarelli, C., Fritsch Neves, M., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2010). Cigarette smoking and hypertension. *Current pharmaceutical design*, *16*(23), 2518-2525.

Volpe, M. (2014). Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *International journal of cardiology*, *176*(3), 630-639.

Volpe, M., Rubattu, S., & Burnett, J. (2014). Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *European heart journal*, *35*(7), 419-425.

Wang, F., Tiwari, V., & Wang, H. (2014). Risk factors for hypertension in india and china: A comparative study. *Health Popul. Perspect. Issues*, *37*, 40-49.

Wilson, F. H., Disse-Nicodème, S., Choate, K. A., Ishikawa, K., Nelson-Williams, C., Desitter, I., ... & Feely, M. P. (2001). Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*, *293*(5532), 1107-1112.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı	: Sumaia O.M TOUMİ
Doğum Tarihi ve Yeri	: 24.11.1984 Tripoli-Libya
Medeni hali	: Evli
Yabancı Diller	: İngilizce
E- posta	: somamoon1984@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Lise	: Tripoli Lisesi (2002)
Lisans	: Zooloji Lisans Derecesi, 2006-2007 Tripoli Üniversitesi, Fen Bilimleri Fakültesi, Tripoli, Libya