



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ SİSTEM BİYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**CASTOR ÇİNKO PARMAK (CSZ1) VE KLOTHO (KL) GEN
POLİMORFİZİMLERİ İLE HİPERTANSİYON HASTALIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YUNUS ÇOLAK

Tez Danışmanı
DOÇ. DR. MELİHA MERVE ÇİÇEKLİYURT

ÇANAKKALE – 2022



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ SİSTEM BİYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**CASTOR ÇİNKO PARMAK (CSZ1) VE KLOTHO (KL) GEN
POLİMORFİZİMLERİ İLE HİPERTANSİYON HASTALIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

YUNUS ÇOLAK

Tez Danışmanı

DOÇ. DR. MELİHA MERVE ÇİÇEKLİYURT

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: TYL-2022-3828

ÇANAKKALE – 2022



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



Yunus ÇOLAK tarafından Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLYURT yönetiminde ve **31/08/2022** tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Castor Çinko Parmak (CSZ1) ve Klotho (KL) Gen Polimorfizimleri ile Hipertansiyon Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü **Tıbbi Sistem Biyolojisi Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLYURT

.....

(Danışman)

Prof. Dr. Cüneyt AKI

.....

Doç. Dr. Görkem DÜLGER

.....

Tez No : 10489307

Tez Savunma Tarihi : 31/08/2022

.....

Doç. Dr. Yener PAZARCIK

Enstitü Müdürü

31/08/2022

ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım şablonuna uyarak hazırladığım tezimdaki tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun olduğunu beyan ederim. Sunduğum tüm belge, bilgi, sonuç ve değerlendirmelerin de etik ve ahlak kurallarına uygun olduğunu beyan ederim. Sonuçları bilimsel olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi taahhüt ve beyan ederim.

(İmza)

Yunus ÇOLAK

31/08/2022

TEŞEKKÜR

2 yıllık eğitim sürecinde bana öğrettikleri ve tez çalışmam sırasında vermiş olduğu tavsiye, teşvik, desteğinden dolayı Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT'a,

Tez çalışmam sırasında gerekli hastaların toplanması, değerlendirilmesi ve verilerin toplanması aşamasında desteklerini benden esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Ahmet BALUN ve Dr.Öğr.Üyesi Alkame AKGÜMÜŞ'e,

Kanların gönüllülerden alınması ve saklanması konusunda yardımlarından dolayı Bandırma Devlet Hastanesi, Koroner yoğun bakım hemşirelerine,

Sürecin tamamında bana destek sağlayan Caner ÖZ'e

Deneylerin yapılmasında yardımlarından dolayı Gülsüm AKKUŞ'a,

Hayatımın her evresinde yanımda olan Can ailesine,

Hayatımın her evresinde yanımda olan Babam Asim ÇOLAK, Annem Emine ÇOLAK ve kardeşelerim Yavuz ÇOLAK ile Yakup ÇOLAK'a,

Yüksek lisansa başlamam konusunda beni yönlendiren ve cesaretlendiren, çalışma esnasında ve hayatımın her alanında yanımda olan eşim Seher ÇOLAK ve Oğlum Atlas ÇOLAK'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Yunus ÇOLAK

Çanakkale, Ağustos 2022

ÖZET

CASTOR ÇİNKO PARMAK (CSZ1) VE KLOTHO (KL) GEN POLİMORFİZİMLERİ İLE HİPERTANSİYON HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Yunus ÇOLAK

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Sistem Biyolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç.Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLYURT

31.08.2022, 64

Kontrol edilemeyen kan basıncı yüksekliğine hipertansiyon denir. Hipertansiyon tedavi edilmediği takdirde kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, hemorajik inme, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu, kalp kapak hastalıkları gibi birçok ek hastalığa sebep olabilir. Hipertansiyon hastalığının sebebi net olarak açıklanamamıştır. Hipertansiyon hastalığının sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Hastalığın nedeni araştırıldığında esansiyel hipertansiyon; çevresel etmenler (tuz tüketimi, stresli yapı, sigara, alkol, sedanter yaşam, obezite ve NSAİ kullanımı vb.), renin anjiyotensin aldosteron sistemindeki (RAAS) bozulmalar, düşük doğum ağırlığı ve genetik yatkınlardan ya da bu etmenlerin kombinasyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir.

Tez çalışmamızda karmaşık bir hastalık olan hipertansiyonun, genetik alt yapısı aydınlatmaya çalışılmıştır. Çalışmaya hipertansiyon tanısı konulmuş 226 gönüllü dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise hipertansiyon hastalığı bulunmayan 126 gönüllü dahil edilmiştir. Çalışma gruplarından alınan 2 ml venöz kandan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Real-Time PCR cihazında TaqMan Prob metoduyla wild-type (yabancıl), heterozigot ve mutant genotipler belirlenmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında CASZ1 (Rs12046278, Rs880315) ve KLOTHO (Rs9536314, Rs9527025) genleri ile hipertansiyon riski arasındaki ilişki ortaya konulmaya

alışılmıştır. Hipertansiyon hastalarında CASZ1 Rs1204678 ve KL Rs956314 için heterozigot stnlėđ durumu gözükmektedir. Yani, heterozigot genotipe sahip olan bireyler, yabanił tipteki genotiplere göre daha az hipertansiyon riskine sahiptir. Türk popülasyonunda, CASZ1 Rs12046278 ve KL Rs9527025 için hipertansiyon ile ilişkili bir risk bulunmamıştır. Literatürde KL rs9527025 polimorfizmi Alzheimer, Cognitif hastalıklar, psikolojik stres ile ilişkilendirilmiş fakat hipertansiyon ilişkisi hiç çalışılmamıştır. Bu yönüyle Yüksek Lisans tez araştırmamız KL rs9527025 polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisini inceleyen ilk deneysel çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Polimorfizm, Rs12046278, Rs880315, Rs9536314, Rs9527025.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CASTOR ZINC FINGER (CSZ1) AND KLOTHO (KL) GENE POLYMOPHISMS AND HYPERTENSION DISEASE

Yunus ÇOLAK

Çanakkale Onsekiz Mart University

School of Graduate Studies

Master of Science Thesis in Medical System Biology

Advisor: Assoc.Prof.Dr.Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT

31.08.2022, 64

Hypertension is defined as uncontrollable high blood pressure, which, if not treated, can cause many additional diseases, such as heart failure, left ventricular hypertrophy, hemorrhagic stroke, peripheral artery disease, aortic dissection, and heart valve diseases. The prevalence of hypertension is increasing all over the world. The cause of hypertension has not been clearly explained. Furthermore, several risk factors for hypertension include high salt intake, stress, smoking, alcohol, sedentary life, obesity and NSAID use as environmental factors, renin-angiotensin-aldosterone system dysregulation, low birth weight as physiological factors, and genetic predispositions or combinations of these factors.

In our thesis research, the genetic background of hypertension, a complicated disease, was studied in the frame of two genes. A total of 352 volunteers were included in the study. DNA isolation was performed from 2 ml of venous blood. In Real-Time PCR, wild-type, and mutant alleles, together with genotype distributions determined by the TaqMan Probe method.

Within the scope of our thesis the relationship investigated between the CASZ1 (Rs12046278, Rs880315) and KLOTHO (Rs9536314, Rs9527025) genes and the risk of hypertension. The heterozygous predominance of CASZ1 Rs1204678 and KL Rs956314 appears in patients with hypertension, and individuals with the heterozygous genotype have a lower risk of hypertension than the wild-type genotypes. No hypertension-related risk was

found in the Turkish population for CASZ1 Rs12046278 and KL Rs9527025. In the literature, KL rs9527025 polymorphism has been associated with Alzheimer's, cognitive diseases, and psychological stress, but the relationship with hypertension has never been studied. In this respect, our study is the first experimental study examining the relationship between KL rs9527025 polymorphism and hypertension.

Keywords: Hypertension, Polymorphism, Rs12046278, Rs880315, Rs9536314, Rs9527025.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
JÜRİ ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Hipertansiyon Tanımı.....	1
1.2. Hipertansiyon Prevalansı.....	2

İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması	5
2.2. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon Etiyolojisi	5
2.2.1. Sodyum Homeostazının Düzenlenmesi	7
2.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS Sistemi)	7
2.2.3. Natriüretik Peptitler.....	8

2.2.4. Sempatik Sinir Sistem Aktivitesi	9
2.2.5. Genetik Yatkınlık	9
2.3. Klotho Geni	11
2.3.1. Klotho'nun Keşfi	11
2.3.2. Klotho Geninin Yapısı	11
2.3.3. Klotho'nun Fonksiyonları	13
2.3.4. Klotho'nun Polimorfizmleri	15
2.4. Castor Zinc Finger 1 (CASZ1) Geni	16
2.4.1. CASZ1 Keşfi	16
2.4.3. CASZ1 Fonksiyonları	17
2.4.4. CASZ1 Polimorfizmleri	18

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM MATERYAL VE YÖNTEM

19

3.1. Araştırmanın Türü	19
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi	19
3.3. Veri Toplama	20
3.4. Etik	20
3.5. Malzeme ve Laboratuvar Ekipmanları	21
3.5.1. Cihazlar ve Teknik Malzemeler	21
3.5.2. Kimyasallar ve Kitler	21
3.6. Yöntemler	21
3.6.1. Kan Örneklerinin Toplanması	21
3.6.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu	22
Spin Kolon ile Saflaştırma:	22
DNA Miktarı ve Saflık Tayini	23
3.6.3. Oligonükleotid Dizileri	23
CASZ1 rs12046278 T/C Tek Nükleotid Polimorfizmi:	23
CASZ1 rs880315 T/C Tek Nükleotid Polimorfizmi:	24
KLOTHO rs9536314 T/G Tek Nükleotid Polimorfizmi:	25
KLOTHO rs9527025 G/C Tek Nükleotid Polimorfizmi:	26
3.6.4. PCR Optimizasyonları,	27

TaqMan Probe Yöntemi:	28
3.6.6. Realtime PCR cihazının plak hazırlığı.....	28
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	34

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM ARAŞTIRMA BULGULARI

36

4.1. Demografik veri sonuçları	36
4.2. DNA Seyreltme ve Saflık Tayinleri Aşaması.....	38
4.3. Real-Time PCR Nükleotid Polimorfizm Sonuçları	38
4.3.1. CASZ1 rs1204678 Polimorfizm Sonuçları.....	38
4.3.2. CASZ1 rs880315 polimorfizm sonuçları.....	40
4.3.2. Klotho rs9536314 polimorfizm sonuçları.....	42
4.3.2. Klotho rs9527025 polimorfizm sonuçları.....	44

BEŞİNCİ BÖLÜM SONUÇ VE ÖNERİLER

49

KAYNAKÇA.....	50
EKLER.....	I
EK 1. HASTA GRUBU DNA KONSANTRASYON VE SAFLIK ÖLÇÜMLERİ.....	I
EK 2. KONTROL GRUBU DNA KONSANTRASYON VE SAFLIK ÖLÇÜMLERİ.....	VII
EK 3. ETİK.....	XI

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Absorbans
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Hormon
A	Adenin
Ang2	Castor Zinc Finger 1 Geni
ADAM	A Disintegrin and metalloproteinase domain, containing protein 10
ANP	Atriyel natriüretik peptit
BNP	Brain natriüretik peptit
CASZ1	Castor Zinc Finger 1 Geni
C	Citozin
Ca	Kalsiyum
dH2O	Distile su
DBP	Diastolik kan basıncı
FGF	Fibroblast Growth Faktör
FGFR	Fibroblast Growth Reseptör
G	Gram
G	Guanin
GWAS	Genetik ilişkilendirme çalışmaları analizi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	Yüksek yoğunluklu protein
KL	Klotho Geni
KBH	Kronik böbrek hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu protein
mmHg	Milimetre cıva
MSS	Merkezi sinir sistemi
MRA	Minorolokortikoid reseptör
NTC	Non-template control
OR	Ods ratio
RAAS	Renin anjiyotensin aldesteron sistemi
ROMK1	Renal dış modüler potasyum kanalı

Rs	Referans sequence
SBP	Sistolik kan basıncı
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
SPSS	Statistical Package for the social science
SD	Standart sapma
T	Timin
WHR	Bel/Kalça oranı
WhTR	Bel/Boy oranı
C°	Santigrat
μL	Mikrolitre
μg	Mikrogram
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
χ^2	Ki-kare dağılımı

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	18 yaş üstü erişkinlerde hipertansiyon sınıflandırması	5
Tablo 2	CASZ1 geninin rs12046278 polimorfizm tablosu	24
Tablo 3	CASZ1 geninin rs880315 polimorfizm tablosu	25
Tablo 4	KLOTHO, genini rs9536314 polimorfizm tablosu	26
Tablo 5	KLOTHO geninin rs9527025 polimorfizm tablosu	27
Tablo 6	Rs'lere göre farklı sıcaklıklardaki optimizasyon tablosu	27
Tablo 7	Real time PCR analiz protokol basamakları	28
Tablo 8	Genotipleme için Real Time PCR bileşenleri	29
Tablo 9	PCR ampklifikasyon koşulları	30
Tablo 10	Hipertansif ve normatansif bireylerin verileri	37
Tablo 11	CASZ1 RS12046278 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu	39
Tablo 12	CASZ1 RS12046278 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu	41
Tablo 13	Klotho rs956314 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu	43
Tablo 14	Klotho rs956314 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	α -Klotho yapısı	12
Şekil 2	KLOTHO, transkriptleri ve proteinleri gösteren şema	13
Şekil 3	Klotho, FG23 ve parat hormonun, inorganik fosfat mekanizması	14
Şekil 4	Klotho polimorfizm dizileri	16
Şekil 5	CAZS1 Rs880315 için PCR amplifikasyon grafiği	31
Şekil 6	CAZS1 RS12046278 için PCR amplifikasyon grafiği	32
Şekil 7	KLOTHO Rs9536314 için PCR amplifikasyon grafiği	33
Şekil 8	KLOTHO Rs9525025 için PCR amplifikasyon grafiği	34

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Yüksek Lisans Tez araştırmamızda Çanakkale ve Balıkesir ilinde yaşayan hipertansiyon tanısı konulmuş olan hastalarda, hipertansiyonun CASZ1 ve KLOTHO genlerinde meydana gelen olası varyasyonların genetik temelleri araştırılmıştır. Araştırmamızın sonucunda CASZ1 ve KLOTHO genlerindeki, bireyler arası farklılığın, bireylerin hipertansif olma durumları üzerine ne derece etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu araştırmanın amacı CASZ1 ve KLOTHO genlerinin hipertansiyon hastalığındaki rolünü ortaya koymaktır.

1.1. Hipertansiyon Tanımı

Hipertansiyon tekrarlayan aralıklarla ölçülen ve arteriyel kan basıncının 140/90 mm Hg olması durumudur. Hipertansiyon kan basıncının sürekli olarak yüksek olması ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Hipertansiyonun önlenmesi, tespiti ve tedavisinde son yıllarda oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Hipertansiyon dünya çapında yaklaşık 1 milyar kişiyi etkilemektedir ve önemli bir halk sağlığı problemidir. Yüksek tansiyon, inme, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinden kaynaklanan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle, hipertansiyon yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Israili vd., 2007).

Kan basıncı renal sistem, endokrin sistem, kardiyovasküler sistemi ve sinir sistemi tarafından düzenlenir. Kan basıncı bu kadar farklı mekanizma ile kontrol altında tutulması, herhangi bir mekanizmada yaşanan bir sorun yüzünden hipertansiyon problemine sebep olabilir. Hipertansiyon tekrarlı aralıklarla ölçülen artere uygulanan kan basıncının mm/Hg cinsinde 140/90 ve üstü olması ile tanımlanır (Israili vd., 2007). Her bireyde farklılık göstermesine karşı kan basıncının sistolik (büyük) kan basıncı 90 mmHg'den düşük olması ve diyastolik (küçük) kan basıncı 60 mmHg'den düşük olma durumuna hipotansiyon denir. Hipotansiyona aşırı sıcaklık, vazodilatasyon, aşırı efor, kansızlık, kalp sorunları sebep olabilir (Kalkwarf ve Cotton, 2017; Oparil vd., 2018; Vieth ve Lane, 2017;Tewelde vd., 2018). Bazı ilaçların da hipotansiyona sebep olduğu gösterilmiştir (Laurent, 2017). Hipertansiyon sistolik (büyük) kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik (küçük) kan

basıncının ≥ 90 mmHg olması durumuyla tanımlanır. İnsanlarda sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Hipertansiyon vakalarının sadece küçük bir kısmı spesifik bir nedene bağlıdır. Hipertansiyon da bireylerin büyük çoğunluğunun kan basıncını (yaklaşık %90), etiyojisi belirlenemez (Messerli vd., 2007; Armstrong ve Willerson, 1998). Hipertansiyon, Primer ve sekonder hipertansiyon olarak iki ayrı sınıf olarak ayrılmıştır.

Esansiyel (primer) hipertansiyonun tam anlamıyla patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. (Aydın ve Öztürk, 2014). Esansiyel hipertansiyon genellikle yaşamın 50-60 yaşlarında ortaya çıkar. Primer hipertansiyon artmış tuz tüketimi, genetik yatkınlık ve obezite ile ilişkilendirilir. Esansiyel hipertansiyon, hipertansiyon vakalarının %90'ını oluşturmaktadır (Delacroix ve Chokka, 2014). Sekonder hipertansiyon; cushing sendromu, renal arter stenozu ya da parankimal böbrek hastalığı sonucu oluşabilir (Aşık vd., 2019). Primer ve sekonder hipertansiyon içinde genel mekanizmalar sempatik sinir sistemi, Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS Sistemi), endotel disfonksiyonudur. Su ve Sodyum değişiminin de hastalığa katkısı bulunmaktadır (Delacroix ve Chokka, 2014).

Primer hipertansiyon birçok genetik, çevresel ve davranışsal faktörün birleşik etkisinden kaynaklanan çok faktörlü bir hastalık olarak tanımlanır. Kan basıncı homeostazının çok faktörlü doğası göz önüne alındığında, bir mutasyona bağlı olarak kan basıncındaki herhangi bir değişikliğin, normal tansiyona geri dönüş çabası içinde diğer bazı kontrol mekanizmaları ile telafi edilmesi muhtemeldir. Zamanla Kan basıncını artırma eğiliminde olan faktörler ve onu normalleştirmeye çalışan faktörler arasındaki denge bozulur. Kompansatuar mekanizmalar bu bozulmaya karşı koyamadığında, primer hipertansiyon ortaya çıkar (Mullins vd., 2006).

1.2. Hipertansiyon Prevalansı

Dünya'da Hipertansiyon prevalansı incelendiğinde, en düşük prevalans %7-%15 aralığıdır. Bu prevalansa kırsal Afrika, Güney Çin ve Hindistan da rastlanmaktadır. Hipertansiyon prevalansı Pasifik havzası, Kuzey Amerika ve Avrupa'da %15-%30 aralığındadır. Prevalans ABD zencileri, slavlar ve Finliler'de oldukça yüksek olup; %30-%40 aralığındadır (Kastarinen vd., 2009; Muntner vd., 2004; Banegas vd., 1998; Cutler vd., 2008). Türkiye de prevalans ilk olarak 1990 yılında 59 yerleşim yerinde başlatılan ve 2 kan

basıncı ortalamasının alınmasıyla hesaplanan TEKKARF çalışmasıyla başlanmıştır (Onat vd., 1996). 1995 ve 1998 yıllarında aynı kohort incelenerek Türk popülasyonunun kan basıncı dağılımının zaman içindeki değişimi bulunmuştur. Aynı zaman hipertansiyonun, koroner kalp hastalığı ve morbidite ilişkisi incelenmiştir (Onat vd., 1996; Onat vd., 1999). Türkiye de 20 yaş üstü nüfus tahminen 34 milyon olup; 20 yaş üstü kadın hipertansiyonu 6 milyon iken aynı yaş grubu erkek hipertansiyonu 5 milyondur. Bu tahmine göre erişkin kadınlar ve erkeklerde prevalans sırasıyla %35 ve %30'dur. Yaş gruplarına göre hipertansiyon prevalansı şekil 1 de gösterilmiştir. 30-39 yaş aralığında prevalans %20'lerde iken; 50-59 yaş aralığında %50 ve 60 yaş üstünde ise %70'lerdedir (Onat vd., 1999).

2004 de Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğinin yaptığı PATENT-1 çalışmasında, Türkiye'de yaklaşık 15 milyon Hipertansif birey olduğu sonucuna varılmıştır. Bu hastaların sadece %40'ı kan basıncı yüksekliğinin farkındadır. Hastaların sadece %31'i tedavi almakta ve kan basıncını kontrol altına alma oranı tüm hastalarda %8 iken, hipertansiyon hastası olduğunun farkında olan hastaların %20'sinde kan basıncı kontrol altındadır. Normotansif bireylerin %63'ü (21 milyon kişi) prehipertansif olarak tanımlanmıştır. Hipertansiyon hastalarının da mikroalbuminüri ve böbrek fonksiyonlarında kayıp gözlenmiştir. Beden kitle indeksi normotansif grupta 25,1 iken hipertansif grupta 29,6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Hipertansif hastaların total kolesterol yüksekliği %42'dir. Hastaların %32,7'sinin LDL'sinin (kötü) yüksek ve %41,5'inde HDL'sinin (iyi) düşük bulunmuştur. Hipertansif hastaların %8,5'ine daha önceden diyabet tanısı konmuş. Diyabet tanısı olmayan hipertansif hastalarının %7,6'sında da kan şekeri yüksek bulunmuştur (Altun vd., 2005)

2012'de Türk hipertansiyon ve böbrek vakfının yaptığı Patent 2 çalışmasında tüm grupta 5437 kişi bulunurken, hipertansiyon prevalansı 30,3 (3787 kişi) bulunmuştur. Prevalans erkeklerde ve kadınlardan sırasıyla 28,4 ve 32,3 bulunmuştur. Yaş gruplarında hipertansiyon prevalansı oranları, 40-59 yaş aralığında %29,7, 50-59 yaş aralığında %53,6, 50-59 yaş aralığında %67,9, 70-79 yaş aralığında 85,2 ve 80 yaş üzerinde 76,3 bulunmuştur. Beden kitle indeksleri hipertansif grupta 30,1 bulunurken, normotansif grupta 26,2 bulunmuştur. Beden kitle indeksi 27-29,9 aralığında olanların %34,7'si hipertansiyon, 30-39,9 arasında olanların %47,1'i hipertansiyon, 40'ın üzerinde olanların %72,4'ünün hipertansiyon olduğu gözlemlenmiştir. Hipertansiyon farkındalık oranı tüm grupta %54,7

olarak gözlemlenmiştir. Tüm grubun %47,5'inin antihipertansif ilaç kullandığı ancak ilaç kullanan hastaların %53,92'unun hipertansiyonu kontrol altında tutabildiği gözlemlenmiştir. Tüm grubun hipertansiyon kontrol oranı ise %28,7' olarak bulunmuştur (Altun vd., 2012).



İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

2.1.1. Hipertansiyonun Kan Basıncına Göre Sınıflandırılması

Hipertansiyon 18 yaş üstü erişkinlerde kan basıncı optimal, normal, normal yüksek ve hipertansiyon olarak 4 sınıfa ayrılmıştır. Hipertansiyon tanısı iki ölçümün ortalamasına göre alınmaktadır. Hipertansiyon da kan basıncı düzeylerine göre 3 sınıfa ayrılmıştır (Chalmers, 1999).

Tablo 1

18 yaş üstü erişkinlerde hipertansiyonun sınıflandırılması

Kan Basıncı Derecesi	Kan Basıncı (mmHg)		
	Sistolik		Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	<130	ve	<85
Normal-Yüksek	130-139	veya	85-89
Hipertansiyon			
Evre 1	140-159	veya	90-99
Evre 2	160-179	veya	100-109
Evre 3	≥180	veya	≥110
İzole sistolik HT (sınırdaki)	140-160	<90	
İzole sistolik HT	≥160	<90	

2.2. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon Etiyolojisi

Çağdaş toplumlarda, sistolik kan basıncı seviyeleri erkek ve kadınlarda yaşla birlikte istikrarlı ve sürekli bir şekilde yükselir. Yaş, aşırı sodyum tüketimi, diyetle potasyumun yetersiz alımı, aşırı kilo, obezite ve alkol alımı kan basıncını kademeli olarak artıran çok

sayıda çevresel faktörlerdir. Hareketsizlik, genetik yatkınlık veya olumsuz intra uterin ortam (gebelik hipertansiyonu veya preeklampsi gibi) gibi diğer faktörlerin, yetişkinlikte yüksek kan basıncı seviyeleri ile küçük ama kesin ilişkileri vardır (Poulter vd., 2015).

Kan Basıncı, kan hacmi, kalp debisi (dakikada kalpten pompalanan kan miktarı) ve hem intravasküler hacimden hem de nörohumoral sistemlerden etkilenen arteriyel tonus dengesi dahil çeşitli kardiyovasküler sistem parametreleriyle belirlenir. Fizyolojik kan basıncı seviyelerinin korunmasında, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS), natriüretik peptitlerin ve endotelin rolü, sempatik sinir sistemini ve bağışıklık sistemini içeren nörohumoral sistem dahil karmaşık bir etkileşim vardır. Bu sistemlerden herhangi birinden ki faktörlerin arızalanması veya bozulması, doğrudan veya dolaylı olarak ortalama kan basıncı artışı, kan basıncı değişkenliği veya her ikisinde de artışlara yol açabilir (Hall, 2018). Hipertansiyondan sorumlu patofizyolojik mekanizmalar, genetik bir arka plan üzerinde hareket eden karmaşık bir sistemdir.

Primer (Esansiyel) hipertansiyon neredeyse tüm vakalarda pozitif bir aile öyküsü ile bağlantılıdır. Primer hipertansiyon, genetik yatkınlık yanında yüksek sodyum alımı, kötü uyku kalitesi, uyku apnesi, aşırı alkol tüketimi, yüksek zihinsel stres gibi bir dizi çevresel faktörden etkilenir (Gangwisch, 2014; Palagini vd., 2013). Son olarak, diğer faktörlerin yanı sıra vasküler kolajende yavaş gelişen değişiklikler ve aterosklerozdaki artışların neden olduğu arteriyel vaskülaritedeki ilerleyici sertleşme nedeniyle, yaşlanma ile birlikte hipertansiyon gelişme olasılığı artar (Mikael vd., 2017; Sindler vd., 2011; Nyhan vd., 2011). Özellikle romatolojik hastalıkların arka planında immünolojik faktörler ve romatoid artrit gibi enfeksiyöz durumda önemli bir rol oynayabilir. Hipertansiyonun mozaik teorisi, çok yönlü patofizyolojisini açıklar (Davis, 1948; Harrison, 2013). Çalışmamız primer hipertansiyon hastalarında yapıldığı için primer hipertansiyon etiolojisindeki risk faktörleri sırasıyla sodyum homeostazının düzenlenmesi, RAAS sistemi, natriüretik peptitler, sempatik sinir sistemi aktivitesi ve genetik yatkınlıktır.

2.2.1. Sodyum Homeostazının Düzenlenmesi

Sodyum, kan hacminin çok önemli bir düzenleyicisi olup; yüksek serum sodyum konsantrasyonu, sıvı (su) tutulmasına neden olur. Bu durum ise kan hacminin ve kan basıncının artmasıyla sonuçlanır. Normotansif bireylerde, diyetle yüksek sodyum alındığında, kan basıncını sabit tutmak için renal ve periferik vasküler dirençte azalma ve endotelden nitrik oksit (bir vazodilatör damar genişletici) üretiminin artması gibi telafi edici hemodinamik değişiklikler meydana gelir. Nitrik oksit, endotele bağlı gevşemede ana düzenleyicidir ve doğrudan tansiyonla ilişkilidir.

Endotel disfonksiyonu, tuz duyarlılığının ve ardından hipertansiyonun gelişimi için bir risk faktörüdür. Tuz duyarlılığı, sodyum konsantrasyonun değerini takiben kan basıncında belirgin bir yükselme olarak tanımlanır. 5 g'dan yüksek sodyum alımı sonrasındaki birkaç saat içinde en az 10 mmHg sistolik kan basıncı yükselmesi ile karakterizedir (Feng vd., 2017).

2.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS Sistemi)

Renin, jukstaglomerülerepiteloid hücrelerde preprorenin olarak sentezlenir. Öncül molekül olarak "Prorenin" salınır veya granüllerde depolanan form ileri modifikasyonlarda işlenip, kontrollü bir şekilde salınır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin hız sınırlayıcı basamağıdır. Anjiyotensinojen karaciğerden salınıp, fizyolojik durumlarda (düşük sistemik kan basıncı, hipovolemi, sodyum yoksunluğu ve sempatik uyarı) renin sentezini artırır. Anjiyotensin, anjiyotensin tip-1 ve anjiyotensin tip-2 diye iki alt birime sahiptir. Dolaşımında, renin anjiyotensinojeni metabolize ederek anjiyotensin 1'e dönüştürür. Anjiyotensin 1, endotel hücrelerinden salınan ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) ile Anjiyotensin 2'ye dönüştürmektedir.

Anjiyotensin 2'nin görevi, sodyum tutulmasında artışa, vazokonstriksiyona, susuzluk ve tuz arzusunun uyarılmasına, sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına ve aldosteron salınımıdır (De Mello ve Frohlich, 2014; De Mello, 2015; Bader, 2013).

RAAS'ın son hormonu aldosterondur. Aldosteron sodyum, potasyum ve vücut sıvı dengesinin anahtar düzenleyicisidir (Seeliger vd., 2005). Aldosteron mineralokortikoid reseptör (MRA) aracılığıyla hareket eder. Mineralokortikoid reseptörleri retina, beyin, miyokard, vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar ve adipositler gibi epitelyal olmayan dokularda bulunur (Funder vd., 1988; Jeklin, 2016; Jaisser ve Farman, 2016; Marzolla vd., 2012; Marzolla vd., 2014). Aldosteron'un etkileri geniş bir alana yayılmıştır. Aldosteron “böbrek hormonu” rolünden çok ötedir. Spesifik olarak, aldosteronun inflamasyona aracılık ettiği ve epitelyal olmayan dokularda enerji metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir (Marzolla vd., 2014).

Lokal olarak üretilen RAAS hormonları, normal kardiyovasküler fonksiyon ve elektrolit-sıvı homeostazında önemli roller oynar, ancak aynı zamanda dokularda anormal yeniden şekillenmeye aracılık eder. Kültürlenmiş vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomyositler üzerinde yapılan in vitro çalışma, aldosteronun, ACE aktivitesi ve Ang 2 ile uyarılan sinyal iletimi dahil olmak üzere RAAS'ın bileşenlerini yukarı regüle ettiğini ve RAAS'ın lokal (doku) aktivitesinin artmasına yol açtığını göstermiştir (Harada vd., 2009; Ullian vd., 1992; Ullian vd., 1993; Ullian ve Fine, 1994; Harada vd., 2001).

2.2.3. Natriüretik Peptitler

Atriyel natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) tuz duyarlılığında etkindir, dolayısıyla ANP ve BNP hipertansiyonda önemli bir rol oynar. Sodyum yüklemesi sırasında sodyum dengesinin ve kan basıncının korunmasına izin veren önemli natriüretik ve vazodilatör özelliklere sahiptirler (Kerkelä vd., 2015; Woodard ve Rosado, 2008). Sodyum yükünün artması üzerine , atriyel ve ventriküler gerilme sırasıyla ANP ve BNP'nin salınmasına yol açar, bu da sistemik vazodilatasyona ve sodyumun plazma hacminin azalmasına yol açar ve kan basıncının düşmesine neden olur (Curry, 2005). Natriüretik peptit eksikliği hipertansiyonu teşvik eder. Corin, büyük ölçüde kalpte eksprese edilir. Corin, ANP ve BNP'nin öncüleri pro-ANP ve pro-BNP'yi aktif formlarına dönüştüren bir serin proteazdır. Corin eksikliği, aşırı hacim yüklemesi, kalp yetmezliği ve tuza duyarlı hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir (Armalı vd., 2013).

2.2.4. Sempatik Sinir Sistem Aktivitesi

Baroreseptörler (basınç değişikliklerini algılayan mekanoreseptörler), arteriyel ağacın çeşitli yerlerinde bulunur. En kilit yer karotid sinüstür. Bu arter yüksek kan basıncı ile gerildiğinde, karotis sinüsteki baroreseptörlerden çıkıntı yapan sinir demetleri, sinir uyarılarının veya sinir trafiğinin sempatik çıkışını ve dolayısıyla kan basıncını azaltmak için beyne mesajlar gönderir (Lanni ve Lanni, 1951; Pijacka vd., 2016; De Leeuw vd., 2017). Sempatik sinir sistemi, normotensif bir bireye göre hipertansiyonu olan kişilerde, daha fazla aktiftir (Grassi vd., 2007; Mancina ve Grassi, 2014). Sempatik Sinir Sistemi aktivitesi obezitesi olan bireylerde normal bireylere göre daha fazla, erkeklerde kadınlara göre daha fazla, genç bireylerde yaşlılardan ve ileri böbrek hastalığı olanlarda daha fazladır (Augustyniak vd., 2010; Augustyniak vd., 2002). Hipertansiyonu olan hastalar, artan sempatik aktiviteye karşın, azalan parasempatik aktivite durumu nedeniyle otonomik bir dengesizlik yaşar (Mancina ve Grassi, 2014; Dibona, 2013). Sempatik Sinir Sistemi hiperaktivitesi, hipertansiyonun hem oluşumu hem de sürdürülmesi ile ilgilidir. Ailesinde hipertansiyon öyküsü olan normotansif bireylerde sempatik aşırı aktivitenin belirteçlerini de tanımlamıştır (Grassi vd., 2015). Hipertansiyonu olan hastalar arasında, artan hipertansiyon şiddeti, mikronörografi ile ölçülen artan sempatik aktivite seviyeleri ile ilişkilidir (Grassi vd., 1998; Smith vd., 2004). Hipertansiyon patogeneğinde Sempatik Sinir Sistemi'nin önemi çeşitli deneysel modellerde tanımlanmıştır. Obezite ile ilişkili hipertansiyon modelleri, renal sempatik sinir aktivitesinin artması bağlı olarak renal sodyum geri emilimini arttırdığı ve bunun da hipertansiyonun sürdürülmesinde anahtar faktörler olduğunu gösterilmiştir (Dibona, 2013).

2.2.5. Genetik Yatkınlık

Hipertansiyon hastalığı 2010 yılında dünya genelinde gerçekleşen 52,8 milyon ölümün 4'te 1'inden sorumludur (Lawes vd., 2001). Hastalığın genetik mimarisinin çözülmesi yeni hastalık modellerine ve yeni tedavi yaklaşımlarına ışık tutacaktır (Padmanabhan vd., 2015). Bazı tedavilerin etkisiz kalması, bireyler arası genetik değişkenlikle ilişkili olabilir. Aileler arasında yapılan genetik çalışmalarda, kalıtımın kan basıncındaki bireyler arası da %30 ila %50 oranında sorumlu olduğunu ileri sürmüştür (Hiltunen vd., 2015; Mancina vd., 2019; Ehret ve Caulfield, 2013; Munroe vd., 2013).

Kan basıncı yüksekliği, çevresel uyarılara yanıt veren, birçok biyolojik yoldan etkilenen, kalıtsal bir hastalıktır (Levy vd., 2000). Avrupa kökenli 200 bin bireyde yapılan genomik ilişkilendirme çalışmalarında, kan basıncı üzerinde etkisi olan 16 yeni lokus belirlenmiştir. Yeni belirlenen 16 lokusun içindeki 6 lokusun kan basıncını düzenlediğinden şüpheleniliyordu (Ehret vd., 2011). Aile bireylerinde yapılmış çalışmalarda elde edilen kanıtlara göre klinik sistolik kan basıncının %15 ile %40 arasında, klinik diastolik kan basıncının %15 ile %30 arasında, gece sistolik ve diastolik kan basıncının ise sırasıyla %69 ve %59 oranında kalıtsal olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Uzun süreli sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerini ise %50-%60 aralığında genetik varyasyonlar belirler (Bochud vd., 2005; Hottenga vd., 2006; Kupper vd., 2005; Snieder vd., 2003). Bulgulardan elde edilen sonuca göre kan basıncı seviyeleri tek bir gene bağlı olmadan karmaşık bir kalıtım modu göstermesidir. 1930'lı yıllardan bu yana yaşamın erken yıllarında ortaya çıkan düşük ve yüksek kan basıncı seviyeleri için büyüyen bir gen listesi ortaya çıkmaktadır (Padmanabhan vd., 2012; Dexter, 1948).

Genom çapında ilişkilendirme ve ekzon dizileme çalışmaları, kan basıncı regülasyonu ve hipertansiyonun genetiğinde benzersiz bir keşif patlaması ile sonuçlandı. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, kan basıncı ve hipertansiyon ile ilişkili ortak genetik varyantların listesini genişletti. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları aynı zamanda yeni ilaç geliştirme ve kan basıncını yönetme de yeni yollar ortaya çıkardı (Padmanabhan vd., 2015). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ilaç etkinliği ve advers ilaç reaksiyonları ile ilişkili varyantların keşfedilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, ilaca yanıt, kanıta dayalı güvenilir tavsiyeler oluşturmak için bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Luizon vd., 2018; Zanger, 2010). Hipertansiyon da genetik bakış açısı, bireyler arasındaki gen varyasyonlarının, kan basıncı seviyelerindeki farklılığa yeni biyolojik yaklaşımlar getirmiştir (Dexter, 1948).

Genom çapında yapılan analizler, antihipertansif tedavi yanıtının bireyler arası değişkenlikle de ilişkili olduğunu göstermiştir (Johnson, 2012). Genetik değişkenlik, hipertansiyon gelişiminin yanında ilaçların etkilerini, ilaçlar ve genler arasındaki mekanik etkileşimlerin modifikasyonlarını ve kullanılan ilaçların ilgili genlerdeki polimorfizmlerin araştırılması tedavi yanıtını arttıracaktır (Torrellas, 2014).

2.3. Klotho Geni

2.3.1. Klotho'nun Keşfi

Klotho geni, insanlarda ve farelerde bulunan tek geçişli bir transmembran proteinini kodlar (Kuro-o vd., 1997). Klotho proteini birçok dokuda eksprese edilir. Böbreğin distal ve proksimal tübüllerinde, koroidpleksus ve paratiroid bezlerinde eksprese edilir (Erben ve Andrukhova, 2017).

Klotho geni, 1997 yılında tesadüfen bu genin susturulması ile farelerde gelişen erken yaşlanma sendromu ile keşfedildi. Klotho geni ismini Zeus ve Artemisin kızları olan kader tanrıçaları Moiraların en büyüğü olan Klotho'dan almıştır.

Kuro-o ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, klotho geni susturulduğunda farelerin fetal yaşamın ilk 3 haftasında gelişimlerinin normal olduğunu, ancak 9 hafta içinde fetusların öldüklerini tespit ettiler. Yapılan incelemelerde, intrauterinde bulunan farelerin ölüm sebebine dair kesin bir hastalık belirlenememekle beraber, yaşlanmaya benzer bir tablo görülmüştür (Kuro-o, 2006).

2.3.2. Klotho Geninin Yapısı

Klotho bir transmembran B-glukuronidaz proteindir. Klotho proteinindeki amino asitlerin çoğunluğu N terminal hücre dışı alandadır, bunu 21 amino asitlik 16 transmembran bölge ve 11 amino asitlik kısa hücre içi C terminali kısmı takip eder (Kuro-o vd., 1997; Matsumura vd., 1998; Olejnik vd., 2018).

Klotho protein ailesinin, α -Klotho, β -Klotho, γ -Klotho olmak üzere 3 üyesi bulunmaktadır. Ancak sadece α -Klotho'nun kanda dolaşımı mevcuttur (Hu vd., 2019). Klotho geninin her 3 formuda tek geçişli bir transmembran proteini kodlar (Hu vd., 2013; White vd., 2001). α -Klotho geni kromozom 13 de lokalize olup; 5 ekzon ve 4 intron dan oluşur. Yapısal bir protein olan Klotho 1012 amino asitten oluşur ve 130 kDa ağırlığında proteinini kodlar. β -Klotho, çoğunlukla karaciğerde ekspres edilir. FGF-19, FGF21 aktivitelere aracılık eder (Kuro-o vd., 1997). γ -Klotho, çoğunlukla böbrek ve deride

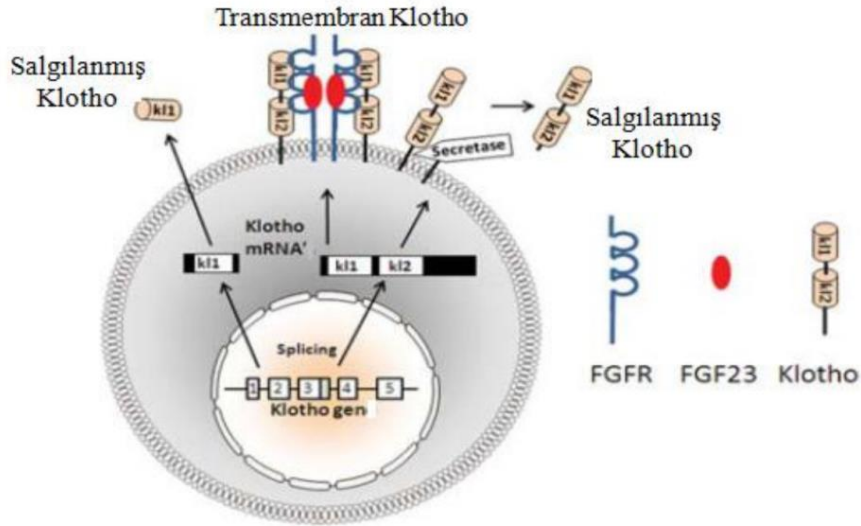
ekspres edilir. Belirlenen bir fonksiyonu bulunmamaktadır (Shimada vd., 2004; Tsujikawa vd., 2003).

α -Klotho proteinin yapısı incelendiğinde, ekstrasellüler bölgede Klotho1 ve Klotho 2 olarak adlandırılan ve β -glukozidaz ailesiyle homoloji gösteren iki domain vardır. Klotho 1 ve Klotho 2, %21 oranında birbirine benzerdir. Her biri 440 aminoasitten oluşur. Klotho 1 ve Klotho 2 arasında kalan bölgeye kesim bölgesi denir. Kesim bölgesi dört temel amino asit (Lys-Lys-Arg-Lys) içerir ve kesim için potansiyel bir bölge oluşturur (Olejnik vd., 2018) (Şekil 1).



Şekil 1. α -Klotho yapısı (Olejnik vd, 2018)

Transmembran Klotho, ADAM-10 ve ADAM-17 metaloproteazları tarafından kesilir. Kesilmiş klotho dolaşıma bırakılır (Kuro-o vd, 1997). Klotho'nun 3 izoformu vardır; transmembran form, proteazlar aracılığı ile kesilen Klotho 1 ve Klotho 2 izoformları içeren salgılanmış form. Proteazlar aracılığı ile kesilen Klotho 1 fragmanı içeren kısım salgılanmış formudur. Salgılanmış formların ekspresyonu, membran formun ekspresyonundan daha fazladır. (Torres vd., 2007; Xu ve Sun, 2015; Zou vd., 2018). Klotho 1 ve Klotho 2 hücrel membranın üstüne kelebek şeklinde bir molekül oluşturur (Kuro-o, 2009) (Şekil 2).

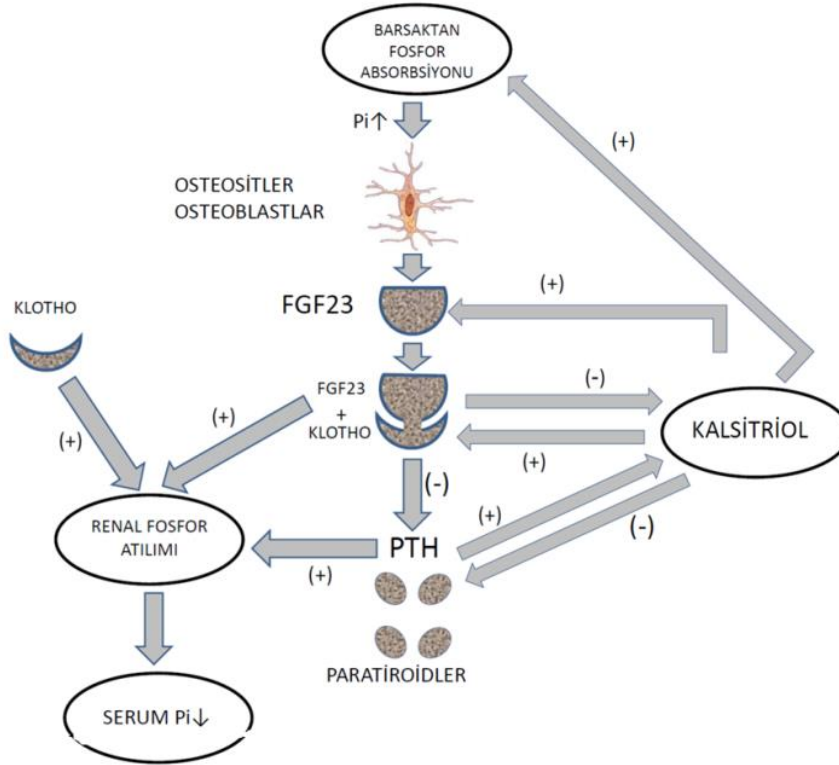


Şekil 2. KLOTHO, transkriptleri ve proteinleri gösteren şema (Kuro-o, 2009)

2.3.3. Klotho'nun Fonksiyonları

Klotho'nun otokrin, parakrin ve endokrin faaliyetleri mevcuttur. Klotho'nun, FGF sinyalizasyonundaki rolünü içeren *in vivo* fonksiyonlarının tanımlanmasına ilişkin öncü çalışmalar farelerde yapılan deneylerden öğrenilmiştir (Razzaque, 2012). Klotho, hipertansiyon, diyabet, nörolojik bozukluklar, KBH, kardiyovasküler morbidite ve mortalite gibi pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Sopjani ve Dërmaku-Sopjani, 2016). Membrana bağlı Klotho, FGF-23 için bir ortak reseptör olarak işlev görür (Kurosu vd., 2006; Urakawa vd., 2006). FGF-23 kemikten salgılanarak, idrara fosfat salınımını destekler. İdrara salınan fosfat miktarını, renal proksimal tübülerden yeniden emilen fosfat miktarı belirler. İdrara salınmayan, yeniden emilen fosfat renal proksimal tübülerdeki Tip 2 Sodyum-Fosfat taşıyıcısı ile geri alınır, FGF-23 görevini bu taşıyıcıyı baskılayarak yapar (Liu ve Quarles, 2007; Quarles, 2008). Klotho proteini, FGF-23 aktivitesi için bir koreseptör görevi gösterir (Urakawa vd., 2006; Kuro-o, 2006). Klotho proteini olmadan FGF-23'ün FGF reseptörlerine afinitesi çok düşük olup, reseptörler aktivasyonu Klotho bağımlıdır. Diğer bir deyişle, Klotho proteini FGF-23'ün FGF reseptörlerine olan afinitelerini önemli derecede artırır (Kurosu vd., 2006). Ayrıca Klotho kalsitriol sentezini baskılayarak dolaylı olarak serum inorganik fosfatı azaltma yeteneğine sahiptir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında Klotho miktarı düşerken, FGF-23 miktarı artar, bu FGF23'ün, Klotho eksikliğinde, FGF

reseptörlerine olan etkinliğinin düştüğünün kanıtıdır. Klotho eksikliği ve FGF23 aktivitesi eksikliği, erken yaşlanma, hızlanmış ateroskleroz, vasküler kalsifikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (Ersoy, 2014) (Şekil 3).



Şekil 3. Klotho, FG23 ve parat hormonun, inorganik fosfat mekanizması (Ersoy, 2014)

Klotho dolaylı olarak Sodyum reabsorbsiyonunun regüle edilmesinde de rol oynar. FGFR-Klotho kompleksirenal distal tübülerde sodyum reabsorbsiyonunun regüle edilmesinde anahtar rol oynar (Andrukhova vd., 2014). Bu, KBH hastalarında FGF-23 ile kardiyovasküler riskler arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (Zou vd., 2018).

Klotho proteini, FGF-23'e koreseptör olarak görev yapmanın dışında humoral faktör olarak da fonksiyon gösterir (Imura vd., 2004). Klotho proteininin kanda en az iki formu bulunur. Birisi, renal tübüler hücrelerde eksprese edilen membran Klotho 'su; diğeri salgılanmış Klotho 'dur. Membrana bağlı Klotho, FGF23 için ko-reseptör olarak görevi yaparken, salgılanmış Klotho'nun böyle bir görevi bulunmaz. FGF-23'e yüksek afinite

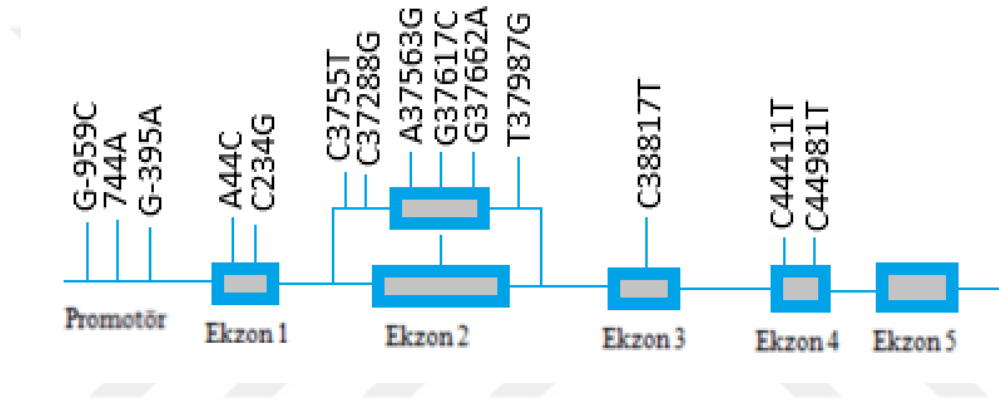
yalnız başına Klotho proteini veya FGFR tarafından sağlanmaz; kompleks “KLOTHO-FGFR kompleksinin FGF23’e yüksek affinitesi vardır (Kurosu vd., 2006). Salgılanmış Klotho proteinini çoklu iyon kanallarının ve hücre yüzeyindeki büyüme faktörü reseptörlerinin regülasyonunda fonksiyoneldir. TRPV5 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5), salgılanmış Klotho proteinleri tarafından regüle edilir (Cha vd., 2008)(Chang vd., 2005). TRPV5, böbrekten Ca^{+2} geri Emiliminde ve böbreğe Ca^{+2} girişinde görevli olan ve renal tübüler hücrelerin apikal kenarında eksprese edilen bir iyon kanalı proteinidir (Hoenderop vd., 2005). Salgılanmış Klotho proteini, hücre yüzeyindeki TRPV5’in sayısını artırarak, Ca^{+2} girişini ve renal Ca^{+2} geri Emilimini artırır (Tsuruoka vd., 2006). Ayrıca, salgılanmış Klotho, renal dış medullar potasyum kanalı (ROMK1)’ni aynı mekanizma ile regüle ederek, plazma membranındaki ROMK1’in sayısını arttırmak suretiyle idrarda potasyum atılımını artırır (Cha vd., 2009).

2.3.4. Klotho’nun Polimorfizmleri

İnsan Klotho geninde 15’ten fazla mutasyon ya da tek nükleotid polimorfizmi rapor edilmiştir (<https://www.Snpedia.Com/Index.Php/KL>, 2022) (Şekil 4). Rs1207568 (C-395A) mutasyonu, selektif serotonin geri alım inhibitörü kullanıp tedaviden yanıt alınan hastalarla (Hamilton depresyon ölçeğine göre) ilişkilendirilmiştir. Selektif serotonin geri alım inhibitörü tedavisine yanıt vermeyenler ise rs9536314 (C-370S) ile ilişkilendirilmiştir (Paroni vd., 2012). Ayrıca Çinli olmayan, C-395A mutasyonu taşıyan yaşlı kadınlar, mutasyonu taşımayan yaşlı kadınlara göre metabolik sendromda daha korele bulunmuştur (Luo vd., 2016). Rs211239 ve Rs2249358 mutasyonları, 150 orak hücreli anemi hastasında priapizm ile ilişkilendirilmiştir (Nolan vd., 2005). Rs311239 ve Rs2249358 orak hücreli anemi hastalarındaki komplikasyonlardan olan kemik osteonekrozu ile ilişkilendirilmiştir (Baldwin vd., 2005). Rs650439 mutasyonu sadece hipertansif hastalarda, ana karotid arterin kalınlaşması ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, Rs650439 mutasyonu hipertansiyonlu hastalarda karotis aterosklerozunun ilerlemesini etkileyebileceği düşünülmektedir (Oguro vd., 2010).

Rs3752472 mutasyonunun, kalsiyum oksalat ürolitiazis riski ile ilişkili olduğunu ve taş oluşumu sırasında bir risk faktörü olarak hareket edebileceği göstermiştir (C. Xu vd., 2013). Afrika Amerikalılarında yapılan başka bir çalışmada, Klotho geni intron 1’indeki

mutasyonlardan Rs650439, Rs643780 ve Rs17643698 diyabeti olmayan son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (Bostrom vd., 2010). Rs9536314 (F352V) varyasyonu, hemoglobin, albümin ve yüksek yoğunluklu lipoprotein olan HDL-C'nin serum seviyeleri ile ilişkilerini olduğu gözlenmiştir (Paroni vd., 2012). Ayrıca Rs9536314 (F352V) varyasyonu, daha önce hiç tedavi almamış hipertansiyonlu hastalarda, tuza duyarlı hipertansiyon da ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, dolaşımdaki α -Klotho seviyeleri esas olarak, tuz yükünün sonucun da diyastolik kan basıncı değişiklikleriyle ilişkili bulunmuştur. Böbrek yaşlanmasının bir ifadesi olarak GFR düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur (Citterio vd., 2020).



Şekil 4. Klotho polimorfizm dizileri

2.4. Castor Zinc Finger 1 (CASZ1) Geni

2.4.1. CASZ1 Keşfi

Castor Çinko Parmak 1 (CASZ1) ilk olarak sinirsel bir kader belirleme geni olarak karakterize edilmiştir. Drosophila embriyosun da Merkezi Sinir Sistemi (MSS) gelişimi için gerekli olan yeni bir gen olarak tanımlanmıştır. CASZ1 ekspresyonu olmayan embriyoların MSS'de azalmış bir akson ağına sahip olduğu gösterilmiştir (Mellerick vd., 1992). Castor Çinko Parmak 1 geni diğer bir adlandırma ile CASZ1 ve HGNC olarak bilinen; en fazla deri, sonrasında ise prostat da ağırlıklı anlatımı olan bir gendir ("CASZ1 Castor Zinc Finger 1 [Homo Sapiens (Human)], 2021). Bu gen tarafından kodlanan protein, bir çinko parmak transkripsiyon faktörüdür. Kodlanmış protein tümör baskılayıcı olarak işlev görebileceği belirlenmiştir.

2.4.2. CASZ1 Yapısı

İnsan da CASZ1'i hücre çekirdeğine yerleşir. Temel olarak CASZ1a ve CASZ1b olmak üzere 2 izoformda ifade edilir (Zhihui Liu vd., 2006). CASZ1a, 1759 amino asitten oluşan bir proteindir. CASZ1b, 1166 amino asitli bir proteindir. CASZ1b'nin ilk 1166 amino asidi, CASZ1a proteininin dizisiyle aynıdır. CASZ1a ve CASZ1b, nöroblastomda gereksiz etkiler gösterir (Liu vd., 2011). CASZ1 ekspresyonunun yumurtalık kanserinde yukarı doğru düzenlendiği ve CASZ1'in yumurtalık kanseri metastazını desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca CASZ1a ve CASZ1b, yumurtalık kanserine, epitelyal-mezenkimal geçişi, hücre göçünü, hücre istilasını ve metastazı desteklenmiştir. CASZ1'in yıkımı in-vivo olarak kanser metastazını baskılar (Wu vd., 2016). CASZ1 nöroblastom ve diğer kanser türlerinde tümör baskılama da önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Berrak renal hücreli karsinom, renal hücreli karsinomun en yaygın görünen çeşididir. CASZ1 in düşük ifadesi berrak renal hücreli karsinomun prognozunun kötülüğü ile ilişkilidir (Kim vd., 2019).

2.4.3. CASZ1 Fonksiyonları

CASZ1, hücre farklılaşmasını indüklemeye, tümör hücresi göçünü ve büyümesini in-vitro ve in-vivo inhibe etme yeteneğinden dolayı bir tümör baskılayıcı olarak kabul edildi (Liu vd., 2011). CASZ1 insanda çinko parmak transkripsiyon faktörünü kodlayan bir 1p36 genidir (Cui ve Doe, 1992; Mellerick vd., 1992). CASZ1 gelişmekte olan fare embriyolarının kalbinde yüksek düzeyde ekspresyon göstermektedir. Yapılan araştırmalarda kalp gelişiminde CASZ1'in önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Vacalla ve Theil, 2002). CASZ1 murin kalp gelişiminde önemli rol üstlenmektedir. CASZ1 delesyonu murin kalbinde, anormal kardiyak gen ekspresyonuna, kardiyomiyosit proliferasyonunun azalmasına ve ventriküler septal kusura neden olduğu ve bunların sonucunda kalp yetmezliğine ve embriyonik ölüme yol açtığı gösterilmiştir (Liu vd., 2014). Ek olarak, CASZ1'in 1p36 delesyona bağlı sendromu, nonkompaksiyon kardiyomiyopati ve ventriküler septal defekt olmak üzere kronik kalp hastalığı ile de ilişkilendirilmiştir (Fahed vd., 2013; Gajecka vd., 2007).

2.4.4. CASZ1 Polimorfizmleri

Avrupa popülasyonundaki genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) kan basıncı ile ilişkilendirilen birden fazla kromozomal bölge belirlemiştir. Bu tanımlanan lokuslar kan basıncı değişimlerinin sadece bir kısmını açıklayabilmiştir. Avrupa ve Çin popülasyonları arasındaki çevresel ve genetik arka plandaki farklılıklardan yola çıkarak Çin de yapılan GWAS çalışması; ilk 11.816 denekte gerçekleştirilmiş sonrasında 69.146 bireyde replikasyon çalışmaları ile geliştirilmiş ve CASZ1 geninin Rs880315 varyantı Çin popülasyonu için hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur (Lu vd., 2015). Başka bir çalışmada, Avrupa GWAS çalışmasından elde edilen 27 lokusluk bir bölge, 1.526 Japon bireyde incelenmiş ve bu çalışmanın sonucunda CASZ1'in Rs880315 varyantının da içinde olduğu 7 lokus sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve hipertansiyonlar ilişkilendirilmiştir (Gajecka vd., 2007).

CASZ1 geni üzerinde klinik ilişkili 4 varyant (Rs880315, Rs12046278, Rs516243, Rs11121615) tespit edilmiştir ("CASZ1 Castor Zinc Finger 1 [Homo Sapiens (Human)], 2021).. Rs880315 varyantı kan basıncı değişimi ile ilişkilendirilmiştir (Kato vd., 2011). Rs19430479 varyantı kan basıncı ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (Levy vd., 2009). Rs516243 varyantı migren ile ilişkilendirilmiştir (Anttila vd., 2013). Rs11121615 varyantı ise kronik venöz yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir (Jones vd., 2019).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu tez çalışması deneysel tipte bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Çalışmamız için herhangi bir kronik hastalığa sahip olmayan 18 yaş üzeri, hipertansif hastalık tanısı almış 226 hasta ve bilinen bir hastalığı olmayan normotansif bireylerden oluşan 126 adet kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin hastalıkları ve kullandığı ilaçları, doğum yeri, memleketi, yaşı, cinsiyeti, ailede yaşanan ani ölüm, ailedeki hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, kol çevresi, nabız ve tansiyon ölçümleri kaydedilmiştir.

Hasta grubu, yeni tanı almış veya hipertansiyon tanısı ile düzenli ilaç kullanan bireylerden oluşmuştur.

Kontrol grubu, hipertansiyon şikâyeti olmayan, kardiyovasküler hastalık hikâyesi bulunmayan ve aşağıdaki kriterleri sağlayan bireylerden oluşmuştur.

Dahil Edilme Kriterleri:

- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun kendi rızası ile imzalanması
- Hasta grubu için kan basıncı değerinin 120/80 mm Hg üzerinde olması, kontrol grubunda, farkı günlerde en az 3 kez yapılan ölçümün 120/80 mm Hg veya altında olması,
- Kardiyolojik muanesi sırasında hasta grubu için primer esansiyel hipertansiyon tanısı alması

Dışlama Kriterleri

- Kadın hasta ve gönüllülerde gebelik şüphesi olması, gebe olması veya emzirmesi
- Hasta ve kontrol grubu için başka bir kardiyolojik hastalığının olması
- Kanser tanısı ve tedavisi olan hastalar

3.3. Veri Toplama

Kan örnekleri Bandırma 17 Eylül Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji biriminden alınmıştır. Çalışmaya katılacak tüm gönüllüler Dr.Öğr.Üyesi Ahmet BALUN, Dr.Öğr.Üyesi Alkame AKGÜMÜŞ tarafından normotansif veya hipertansif olarak gruplandırılmıştır.

Çalışmaya katılan her bireyden ayrıntılı anemnez ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ani ölüm riski için soy geçmiş bilgileri kaydedilmiştir.

3.4. Etik

Çalışmamız için Çanakkale OnsekizMart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.11.2021 tarih ve 2021-08 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Çalışmaya katılan gönüllülerin DNA materyali üzerinde yapılacak araştırmalara izin verdiklerine dair bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Tüm çalışma protokollerinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik hükümlerine uygun olmasına özen gösterilmiştir.

Etik kurul onay yazımız Ek-3'de sunulmuştur.

3.5. Malzeme ve Laboratuvar Ekipmanları

3.5.1. Cihazlar ve Teknik Malzemeler

1. Otomatik Pipet Seti (Thermo Scientific1-10, 2-20,10-100, 100-1000µl)
2. Otomatik Pipet (Gilson, 0.2-2 µl)
3. Mikro Santrifüj (ThermoScientificSL8; Hamburg, Almanya)
4. Makro Santrifüj (NüveSeri No:01-0158)
5. Çalkalamalı Su Banyosu (Stuart SBS40)
6. Spektrofotometre (MultiScan-Go, ThermoScientific)
7. Spin Santrifüj (ThermoScientificMySpin6 SuZou, China)
8. ClassII Biyogüvenlik Kabini (ClassII Tip Steril Kabin, İstanbul, Türkiye)
9. RealTimePCR (Thermo Scientific PikoReal, Vantaa, Fillandiya)
10. Buzdolabı (Arçelik,No-frost, İstanbul, Türkiye)
11. -20°C Derin Dondurucu (Sanyo Biyomedikal Dondurucu, Osaka, Japonya)
12. Araç içi buzdolabı (Fridgers, Almanya)

3.5.2. Kimyasallar ve Kitler

1. DNA İzolasyon Kiti (DiaRex, Whoole Blood DNA Extraction Kits, Diagen Ankara-Türkiye)
2. Master Mix (RealQ Plus 2x Master Mix Probe Without ROX, Ampliqon, Odense, Danimarka)
3. SNP Kit (Diagen, Ankara)
4. Absolü Etanol (CAS 64-17-5)

3.6. Yöntemler

3.6.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmayı katılmaya onam veren bireylerden 4 cc kan örnekleri EDTA'lı tüp içerisine konulup, 3 kere alt üst edilerek, buzdolabının -20°C'lik bölümünde muhafaza

edilmiştir. Toplanan kan örnekleri haftalık olarak soğuk zincir şartlarında laboratuara taşınmıştır. Örnekler laboratuara ulaştığında bekletilmeden DNA izolasyonu yapılmıştır.

3.6.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

DiaRex, Whoole Blood DNA Extraction Kits (Diagen Ankara-Türkiye) protokolü uygulanarak DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA izolasyonu aşağıdaki adımlar izlenerek gerçekleştirilmiştir.

Kan Lizatının Hazırlanması:

EDTAlı tüpte bulunan ve homojen bir kıvamda olduğundan emin olunan kan örnekleri alt üst edilerek karıştırıldı ve içerisinde 200µl kan alınarak 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne konuldu. Örnek üzerine kit içerisinde bulunan Proteinaz-K içeren PKD çözeltisinden 25 µl ve parçalama solusyonu içeren LBD bufferdan 250 µl eklendi.

Tüm karışım 15 saniye vortekslendi ve 56°C’de tüm kan numunelerinin parçalanması için 5-10 dakika arası beklendi. Bu sırada kırmızıdan yeşil-kahve renk değişimi ile reaksiyon süresi takip edildi.

Süre sonunda 250 µl saf alkol eklenerek, ters yüz edilerek, örnekler ticari kit içeriğinde bulunan spin kolonlara transfer edildi.

Spin Kolon ile Saflaştırma:

Tüm örnekler spin kolon içeren yeni ependorflara aktarıldıktan sonra, 8000g’de 1 dakika boyunca santrifüj edildi. Bu aşama, örneklerin silika membrana tutunması sağlamaktadır.

Santrifüj sonunda alt kısımda bulunan homojenat uzaklaştırılarak, üst filtre üzerine 500 µl ilk yıkama solusyonu (WBD-1) eklenerek tekrar 8000g’de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.

Santrifüj sonrası, alt kısımda bulunan toplama tüperi uzaklaştırılarak, önceden başları kesilmiş ependorfların içerisine spin kolonlar yerleştirilip, 500µl ikinci yıkama solusyonu (WBD-2) 8000g’de 1 dakika boyunca santrifüj edildi. Yıkama aşaması iki kez tekrarlandı.

Santrifüj sonrasında filtrelili kolonlar yeni bir ependorfa alınarak, membrana bağlı bulunan DNA’nın uzaklaştırılması için 100 µl elusyon tamponu (EBD buffer) eklenerek 2 dakika oda sıcaklığında beklendi.

Süre sonunda 8000g’de 1 dakika boyunca santrifüj yapılarak, kolonda bulunan DNA örneklerinin ependorfun altında toplanması sağlandı.

Elde edilen DNA numuneleri etiketlendirilerek, real time PCR işlemlerine kadar -20°C’de saklandı.

Her izolasyon sonrasında DNA örnekleri saflık ve miktar analizi µDrop Plate ile MultiSkan-Go (Thermo Scientific, Almanya) cihazıyla yapıldı.

DNA Miktarı ve Saflık Tayini

DNA saflık ve miktarının hesaplanması aşağıdaki (3.1) formülüne göre gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun spektrofotometrik ölçüm sonuçları ve DNA miktarları Ek 1’de paylaşılmıştır.

$$\text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/mL}) = A_{260 \text{ nm}} \times 50 (\mu\text{g/mL}) \times \text{Dilüsyon faktörü} \quad (3.1)$$

3.6.3. Oligonükleotid Dizileri

CASZ1 rs12046278 T/C Tek Nükleotid Polimorfizmi:

CASZ1 geninin intron bölgesinde yer almaktadır. Bu gende risk alleli “T” olarak kabul edilir. Populasyon bazında allel dağılımı sırasıyla T yabamıl, C alt-allel olarak sınıflandırıldığında; Avrupa populasyonunda T:0,63 ve C:0,34 (n:171.382); Afrikalı popülasyonunda T:0,714 ve C:0,289 (n:6330); Afrika kökenli Amerika popülasyonunda

T:0,714 ve C:0,285 (n:32.514); Asya popülasyonunda T:0,295 ve C:0,705 (n:6.596) olarak hesaplanmıştır. Asya popülasyonunun alt gruplandırmasında; Doğu Asya popülasyonunda T:0,274 ve C:0,726 iken Güney Asya'da T: 0,576 ve C: 0,424'dür.

Global frekans dağılımı, ALFA Allele Frekans çalışmasına göre T:0,632 ve C: 0,368 (n:203.670) iken TOPMED çalışmasında T: ve C: 0,368 (n: 264.690) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 2

CASZ1 geninin rs12046278 polimorfizm tablosu

Gen	SnP No	Lokalizasyon	Tek Nükleotid Farklılığı
Castor Zinc Finger1 CASZ1	Rs12046278	1. Kromozom: 10739520	T/C

Primer Dizayn:

Forward primer: 5'-CGCTGCTCTGTAATTAAG- 3';

Reverse primer: 5'-GCCAAACTATAGCTTGGA- 3';

Anchor hybridization probe:

5'-LCRed640-CTTCCAGACCCTTCCCTGAGCphosphate-3';

Sensor hybridization Probe (C):

5'-CTTCCAGACCTTCCCTG-FAM3';

CASZ1 rs880315 T/C Tek Nükleotid Polimorfizmi:

CASZ1 geninin intron bölgesinde yer almaktadır. Bu gende risk alleli "C" olarak kabul edilir. Popülasyon bazında allel dağılımı sırasıyla T yabancıl, C alt-allel olarak sınıflandırıldığında; Avrupa popülasyonunda T:0,655 ve C:0,345 (n:299.272); Afrikalı popülasyonunda 0,814 ve C: 0,186 (n:8456); Afrika kökenli Amerika popülasyonunda T:0,814 ve C:0,186 (n:8.138); Asya popülasyonunda T:0,399 ve C:0,6 (n:6.902) olarak hesaplanmıştır. Asya popülasyonunun alt gruplandırmasında; Doğu Asya popülasyonunda T:0,364 ve C:0,636 iken Güney Asya'da T: 0,602 ve C: 0,397'dür.

Global frekans dağılımı, ALFA Allele Frekans çalışmasına göre T:0,647 ve C: 0,353 (n:344.312) iken TOPMED çalışmasında T:0,674 ve C: 0,326 (n: 264.690) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3

CASZ1 geninin rs880315 polimorfizm tablosu

Gen	Snp No	Lokalizasyon	Tek Nükleotid Farklılığı
Castor Zinc Finger1 CASZ1	Rs880315	1. Kromozom: 10736809	T/C

Primer Dizayn:

Forward primer: 5'-CCAGTTAGACAGCCACAG - 3'

Reverse primer: 5'-CCCTTGTCCTCCATAGTTC- 3'

Anchor hybridization probe:

5'LCRed640- ACGTGTCCAACCCATCACTGAA Gphosphate-3'

Sensor hybridization Probe (C):

5'-ACGTGTCCAATCCATCACTGAAG-FAM3';

KLOTHO rs9536314 T/G Tek Nükleotid Polimorfizmi:

Klotho geninin anlamsız(missens) varyant bölgesinde yer almaktadır. Bu gende risk alleli "G" olarak kabul edilir. Populasyon bazında allel dağılımı sırasıyla T yabanıl, G alt-allel olarak sınıflandırıldığında; Avrupa populasyonunda T:0,849 ve G:0,151 (n:280.672); Afrikalı populasyonunda T:0,846 ve G: 0,154 (n:10.348); Afrika kökenli Amerika populasyonunda T:0,846 ve G:0,154 (n:10.078); Asya populasyonunda T:0,998 ve G:0,0019 (n:6.754) olarak hesaplanmıştır. Asya populasyonun alt gruplandırmasında; Doğu Asya populasyonunda T:0,999 ve G:0,0001 (n:4.854) iken Güney Asya'da T: 0,820 ve G: 0,180 (n:5.150) olarak hesaplanmıştır.

Global frekans dağılımı, ALFA Allele Frekans çalışmasına göre T:0,853 ve G: 0,147 (n:326.208) iken TOPMED çalışmasında T:0,852 ve G: 0,148 (n: 264.690) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4

KLOTHO, geninin rs9536314 polimorfizm tablosu

Gen	Snp No	Lokalizasyon	Tek Nükleotid Farklılığı
KLOTHO (KL)	Rs9536314	13. Kromozom: 33054001	T/G

Rs9536314 daha önce tedavi almamış hipertansiyonlu hastalarda tuza duyarlı hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (Citterio vd., 2020).

Primer Dizayn:

Forward primer: 5'-CCGAGAGCATGAAGAATA-3'

Reverse primer: 5'-AGCAGTTCCTTTGATGAA-3'

Anchor hybridization probe:

5'-LCRed640-TATTCTGCCTGATGTTACTGAATCTGAp phosphate-3'

Sensor hybridization probe (G):

5'-TATTCTGCCTGATTTTACTGAATCTGA-FAM3'

KLOTHO rs9527025 G/C Tek Nükleotid Polimorfizmi:

Klotho geninin anlamsız(missens) varyant bölgesinde yer almaktadır. Bu gende patojenite tanımlanmamıştır. Populasyon bazında allel dağılımı sırasıyla G yabanıl, C alt-allel olarak sınıflandırıldığında; Avrupa populasyonunda G:0,841 ve C:0,157 (n:49.174); Afrikalı populasyonunda G:0,847 ve C: 0,152 (n:3.444); Afrika kökenli Amerika populasyonunda G:0,846 ve C:0,154 (n:3.326); Asya populasyonunda G:1 (n:170) olarak hesaplanmıştır. Asya populasyonunun alt gruplandırmasında; Doğu Asya populasyonunda G:1 (n:114) iken Güney Asya'da G: 0,841 ve C: 0,159 (n:98) olarak hesaplanmıştır.

Global frekans dağılımı, ALFA Allele Frekans çalışmasına göre G:0,843 ve C: 0,157 (n:49.174) iken TOPMED çalışmasında G:0,852 ve C: 0,148 (n: 39.090) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 5

KLOTHO geninin rs9527025 polimorfizm tablosu

Gen	Snp No	Lokalizasyon	Tek Nükleotid Farklılığı
KLOTHO (KL)	Rs9527025	13. Kromozom: 33054056	G/C

Rs 9527025 idrardan fosfat atılımı mekanizmasıyla ilişkilendirilmiş ve kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak görülmüştür (Wu vd., 2020).

Primer Dizayn:

Forward primer: 5'-CGAGAGCATGAAGAATAAC-3'

Reverse primer: 5'-GGGTCCAAAAGTTGAAAA-3'

Anchor hybridization probe:

5'-LCRed640-TCCAAAGGAAAGAGCAAaphosphate-3'

Sensor hybridization probe (C):

5'-TCCAAAGCAAAGAGCAA-FAM3'

3.6.4. PCR Optimizasyonları,

Çalışmamızda AMPLIQON RealQ Plus 2x Master Mix Probe kullanılmıştır. Diğer değişkenler sabit tutulmuştur. Sıcaklık değiştirilerek optimizasyon yapılmıştır.

Tablo 6

Rs'lere göre farklı sıcaklıklardaki optimizasyon tablosu

AŞAMALAR	DÖNGÜLER (Cycle)	SICAKLIK°C	SÜRE(Dk)
Başlangıç Aşaması	1 cycle	95°C	10:00 Dk
Uzama Aşaması	40 cycle	Denatürasyon	95°C
		Primer bağlama	CASZ1 rs12046278 60°C CASZ1 rs880315 64°C KL rs9536314 61°C KL rs9527025 59°C
		Veri toplama	
Final Extension (Son Uzama)	1 cycle	20°C	00:10 Dk

3.6.5. Real-Time PCR Analizi

TaqMan Probe Yöntemi:

Real-time PCR yönteminde DNA'ya özgü bağlanan TaqMan problemleri kullanılmıştır. TaqMan probe yönteminde, kalıp DNA'ya tamamlayıcı ve floresan işaretli bir prob kullanılır, probun 5' ucunda flurofor (FAM), 3' ucunda inhibitör quencher bulunmaktadır. Bu quencher flurofor'un floresans etkisini absorplayarak baskılamaktadır. Real Time PCR işlemi sırasında Taq polimerazın 5'-->3' endonükleaz aktivitesine bağlı olarak TaqMan probunu kesmesi ile hibridize olan prob spesifik olarak bağlandığı DNA bölgesinden ayrılır. Amplifikasyon ilerledikçe polimeraz probu uzaklaştırır ve buna bağlı olarak her döngüde floresans miktarı artar. Burada her bir SNP bölgesi için ayrı renkte işaretli prob kullanılmıştır. Böylelikle yabani genotipte allelin ışması ile mutant genotipteki allelin ışması sonrasında farklı renk floresan açığa çıkması beklenmiştir. Floresan renklerdeki bu fark kullanılarak çalışma ve kontrol grubu bireylerinden elde edilen genomik DNA'da CASZ1 (rs12046278, rs880315) ve KL (rs9536314, rs9527025) bölgelerdeki tek nükleotit polimorfizmleri (SNP) Real Time-PCR yöntemiyle belirlenmiştir.

3.6.6. Realtime PCR cihazının plak hazırlığı

CASZ1 geni (RS12046278, Rs880315) ve KL genine ait (Rs9536314, Rs9527025) SNP analizleri Thermo Scientific Piko Real 96 cihazıyla aşağıdaki tablodaki protokole uygun olarak yapılmıştır.

Tablo 7

Real time PCR analiz protokol basamakları

1. Basamak	Reaksiyon kokteyli hazırlandı
2. Basamak	Kokteyl pipetle 96 kuyucuklu plate dağıtıldı
3. Basamak	DNA ve Ntc örnekleri her bir kutucuğa ayrı pipet ucuyla dağıtıldı
4. Basamak	Real Time PCR reaksiyonu için Pcr cihazına yerleştirildi
5. Basamak	Veriler değerlendirildi

PCR öncesinde etiketleyerek -20°C ' de sakladığımız DNA örneklerinden PCR analizinde kullanacağımız kadarı çıkartılıp çözünmesi beklenmiştir. Çözünen DNA örnekleri kısa süreli bir vorteksleme işlemine tabi tutulmuştur.

Real Time PCR reaksiyon için hazırlanan karışım, toplam reaksiyon hacminin %2 fazlası olacak şekilde Tablo 8 de belirtildiği gibi hazırlanmıştır. Hazırlanan karışım, altta buz aküsü olacak şekilde, PCR plağının her kuyucuğuna dağıtılmıştır. 96 kuyucuğun 94'üne DNA örnekleri eklenmiştir. İlk kuyucuk ve son kuyucuk olmak üzere 2 kuyucuğa NTC eklenmiştir. NTC kuyucuğuna ise DNA yerine dH_2O eklenmiştir.

Tablo 8

Genotipleme için Realtime PCR bileşenleri

1 örnek için karışım	Miktar
İzole DNA	2,5 μl
Prob-Fam / Prob-Hex	0,1 μl
Primer Forward / Reverse	0,4 μl
Master Mix	5 μl
Distile Su	1,5 μl
Toplam Hacim	10 μl

Yükleme işlemi sonrasında 96 kuyucuk adhezif filme (yapıştırıcı film) kaplanmıştır. Sonra 96 kuyucuklu plate Gerçek zamanlı PCR cihazına yerleştirilip, genotipleme yapılmıştır. FAM ve HEX ışımalarına göre her SNP için wild-tipe (yabanıl), mutant veya heterozigot olup olmadığı belirlenmiştir. PCR amplifikasyon koşulları aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir.

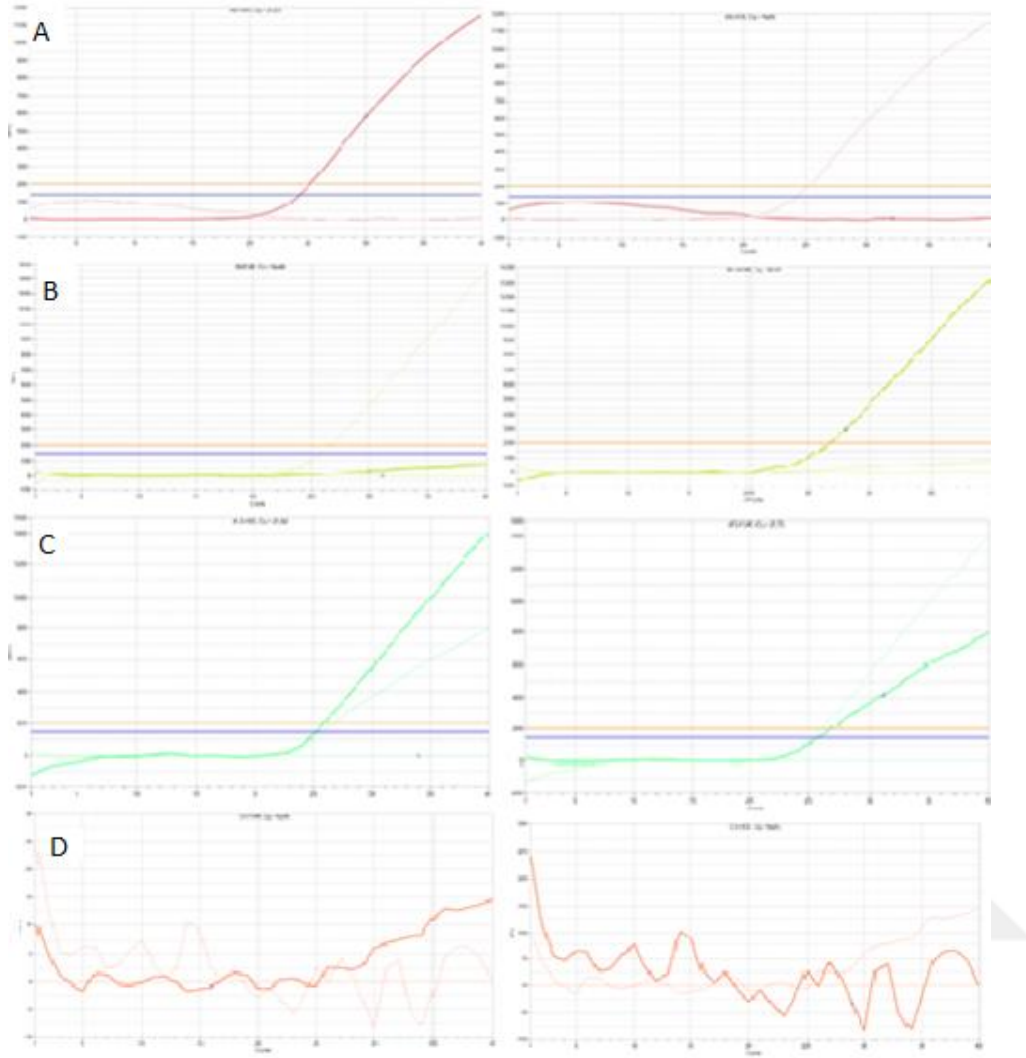
Tablo 9

PCR ampklifikasyon koşulları

AŞAMALAR	DÖNGÜ	SICAKLIK°C		SÜRE(DK)
Başlangıç Aşaması	1 döngü	95°C		10:00 Dk
Uzama Aşaması	40 döngü	Denatürasyon	95°C	00:15 Dk
			CASZ1 RS12046278 60°C	01:00 Dk
			CASZ1 RS880315 64°C	
			KL RS9536314 61°C KL RS9527025 59°C	
	Veri toplama			
Final Extension (Son Uzama)	1 döngü	20°C		00:10 Dk

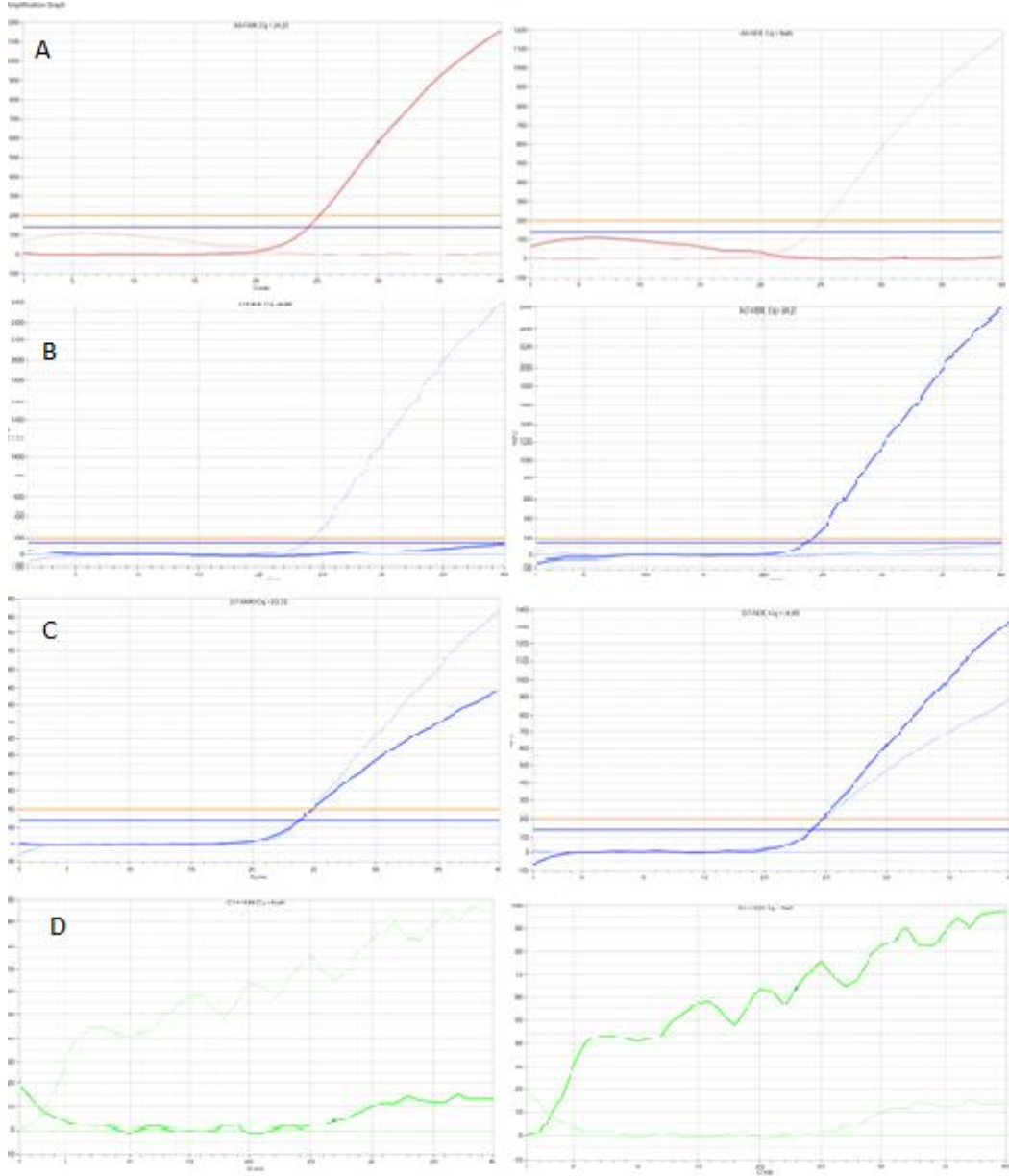
Örneklerin analizi tamamlanarak daha sonrasında çq değerleri grafikten okunmuştur.

CAZS1 Rs880315 için PCR ampklifikasyonu, başlangıç aşaması 1 döngü 95°C’de 10 dakika, uzama aşaması 40 cycle 95°C 00:15 dakika, 64°C 1 dakika ve data toplama, Son uzama 1 döngü 20°C 00:15 dakikada yapılmıştır. Yapılan çalışmanın sonucunda ortaya çıkan ampklifikasyon grafikleri Şekil 5’de paylaşılmıştır. Wild-Type (normal allel) için ampklifikasyon grafiği şekil 5-A’da verilmiştir. Mutant allel (minör allel) için ampklifikasyon grafiği şekil 5-B’de verilmiştir. Heterozigot mutant için ampklifikasyon grafiği şekil 5-C’de verilmiştir. NAN için ampklifikasyon grafiği Şekil 5-D’de verilmiştir.



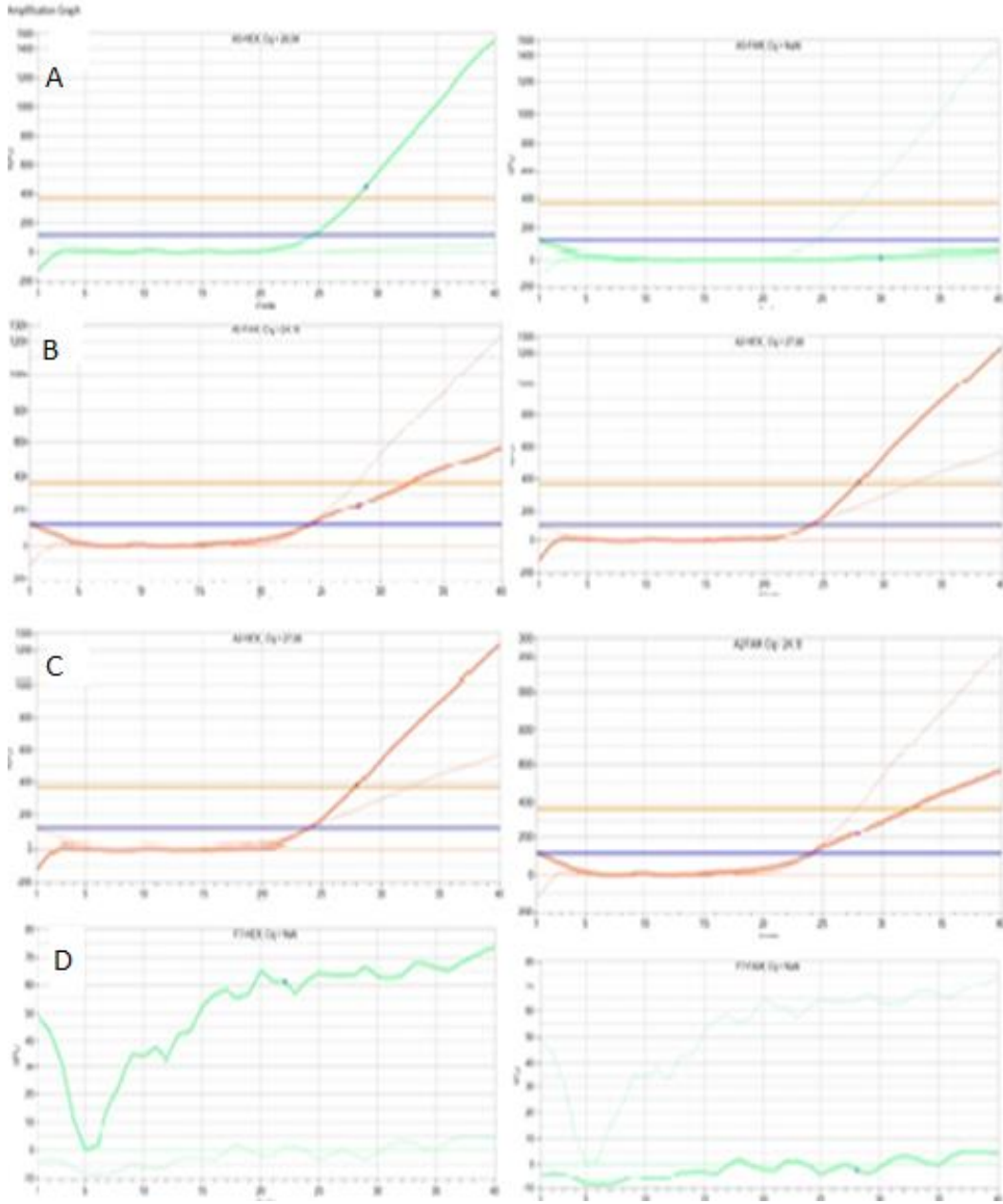
Şekil 5. CAZS1 Rs880315 için PCR amplifikasyon grafiği

CAZS1 RS12046278 için PCR amplifikasyonu, başlangıç aşaması 1 döngü 95°C'de 10 dakika, uzama aşaması 40 cycle 95°C 00:15 dakika, 61°C 1 dakika ve data toplama, Son uzama 1 döngü 20°C 00:15 dakikada yapılmıştır. Yapılan çalışmanın sonucunda ortaya çıkan amplifikasyon grafikleri Şekil 6'da verilmiştir. Wild-Type (normal allel) için amplifikasyon grafiği şekil 6-A'da verilmiştir. Mutant allel (minör allel) için amplifikasyon grafiği şekil 6-B'de verilmiştir. Heterozigot mutant için amplifikasyon grafiği şekil 6-C'de verilmiştir. NAN için amplifikasyon grafiği Şekil 6-D'de verilmiştir.



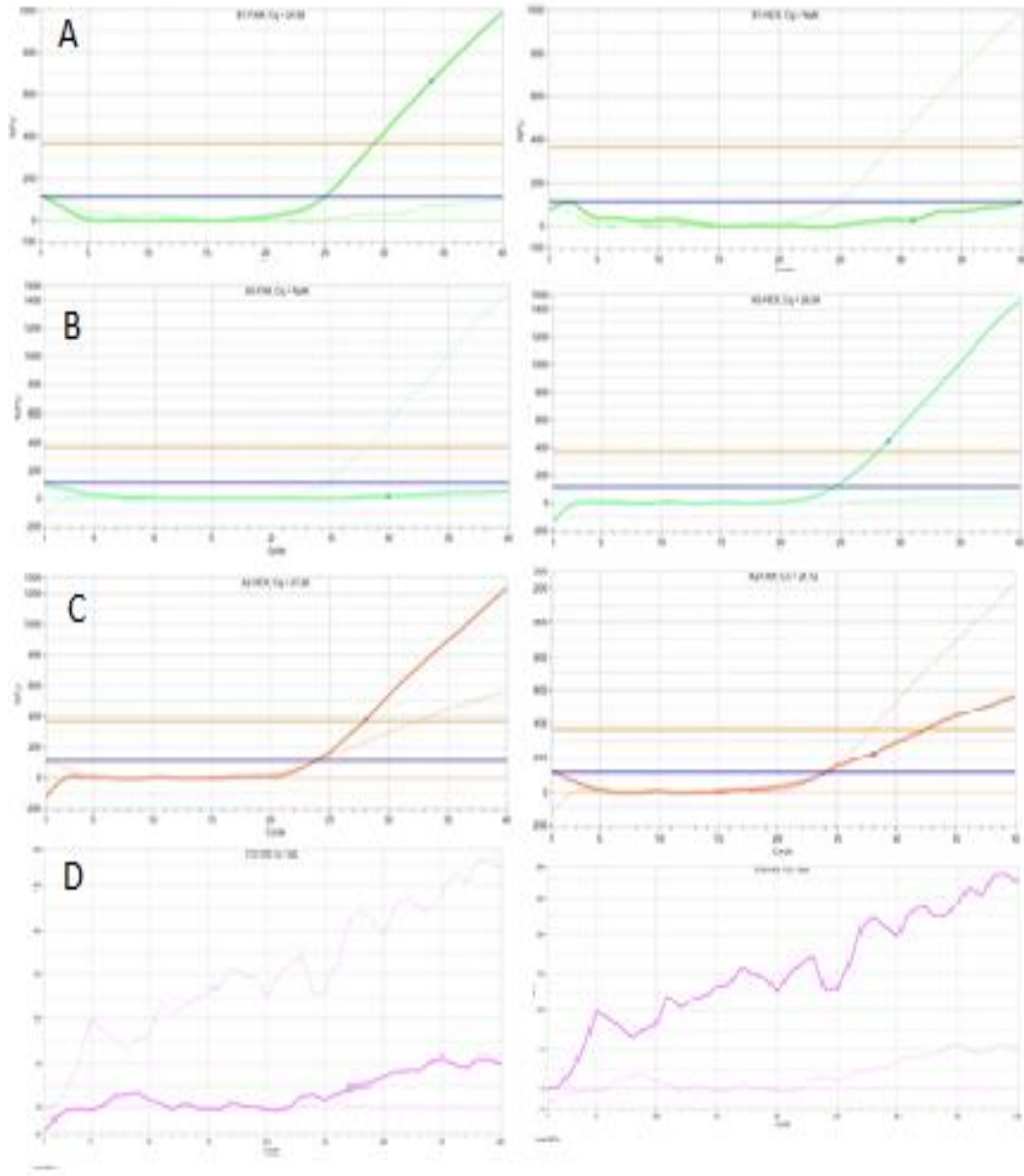
Şekil 6. CAZS1 RS12046278 için PCR amplifikasyon grafiği

KLOTHO Rs9536314 için PCR amplifikasyonu, başlangıç aşaması 1 döngü 95°C'de 10 dakika, uzama aşaması 40 döngü 95°C 00:15 dakika, 60°C 1 dakika ve data toplama, Son uzama 1 döngü 20°C 00:15 dakikada yapıldı. Yapılan çalışmanın sonucunda ortaya çıkan amplifikasyon grafikleri Şekil 7'de verilmiştir. Wild-Type (normal allel) için amplifikasyon grafiği şekil 7-A'da verilmiştir. Mutant allel (minör allel) için amplifikasyon grafiği şekil 7-B'de verilmiştir. Heterozigot mutant için amplifikasyon grafiği şekil 7-C'de verilmiştir. NAN için amplifikasyon grafiği Şekil 7-D'de verilmiştir.



Şekil 7. KLOTHO Rs9536314 için PCR amplifikasyon grafiği

KLOTHO Rs9525025 için PCR amplifikasyonu, başlangıç aşaması 1 döngü 95°C'de 10 dakika, uzama aşaması 40 döngü 95°C 00:15 dakika, 59°C 1 dakika ve data toplama, Son uzama 1 döngü 20°C 00:15 dakikada yapıldı. Yapılan çalışmanın sonucunda ortaya çıkan amplifikasyon grafikleri Şekil 8'de verilmiştir. Wild-Type (normal allel) için amplifikasyon grafiği şekil 8-A'da verilmiştir. Mutant allel (minör allel) için amplifikasyon grafiği şekil 8-B'de verilmiştir. Heterozigot mutant için amplifikasyon grafiği şekil 8-C'de verilmiştir. NAN için amplifikasyon grafiği Şekil 8-D'de verilmiştir.



Şekil 8 KLOTHO Rs9525025 için PCR amplifikasyon grafiği

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

CASZ1 geninin, Rs12046278 ve Rs880315 ile KLOTHO geninin, Rs9536314 ile Rs9527025 allel frekanslarında bulunan homozigot wild (yabanıl), homozigot mutant ve heterozigot sıklıkları grafiklerden belirlenip Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) version 18.0 istatistik paket programı kullanılarak gruplar arasında anlamlı farklar olup olmadığına bakılmıştır. CASZ1 (Rs12046278, Rs880315) ve KLOTHO

(Rs9536314, Rs9527025) genleri ile hipertansiyon riski arasında ki ilişkiyi belirlemek için ise göreceli olasılıklar oranı (odds oranı) kullanılmıştır. Tüm verilerin Ortalama ve Standart Sapması ($Ort \pm SD$) hesaplanıp, grup farkları student-t test ve kantitatif veri analizleri χ^2 testi kullanılarak analiz edildi. Spearman's rho ve Pearson Korelasyonu grupların değişkenlerinin korelasyonunu hesaplamak için kullanılmıştır. Sonuçların istatistiksel anlamlı olabilmesi için p değerinin <0.05 olması, anlamlılığı ifade etmektedir.



DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Demografik veri sonuçları

Çalışma grubumuzdaki tüm gönüllülerimiz 18 yaşının üstündeydi. Gönüllülerimizin gebelik şüphesi olmayan, gebe olmayan ve emzirmeyen 226'sı hipertansiyon hastası, 126'sı ise gebelik şüphesi olmayan, gebe olmayan, kanser olmayan ve 3 ayrı günde ölçülen tansiyon değerlerinin 120/80 ve altında olan kontrol hastasıydı.

Hasta grubumuz, yeni hipertansiyon tanısı koyulmuş hipertansiyon hastalarından yada daha önceden hipertansiyon tanısı alıp düzenli hipertansiyon ilacı kullanan bireylerden seçilip oluşturulmuştur.

Kontrol grubu, hipertansiyon şikâyeti olmayan, kardiyovasküler hastalık hikâyesi bulunmayan kişilerden seçilmiştir. Kontrol grubumuzun 58'i kadın (%46), 68'i erkek (%54); hasta grubumuzun 109'ü kadın (%48), 117'si erkektir (%52).

Hasta grubumuzun yaş ortalaması $60,97 \pm 12,73$; kontrol grubumuzun yaş ortalaması $60,05 \pm 11,57$ olarak hesaplandı. En yaşlı hastamız 115 yaşında, en genç hastamız 33 yaşında; En yaşlı kontrol gönüllümüz 84, en genç kontrol gönüllümüz 35 yaşındaydı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, doğum yeri, memleketi, yaşı, cinsiyeti, ailede yaşanan ani ölüm, ailedeki hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, boy, kilo, bel çevresi, basen çevresi, kol çevresi, nabız ve tansiyon ölçümleri kaydedilmiştir.

Tablo 10

Hipertansif ve normotansif bireylerin verileri

	Hipertansif Grup			Normotansif Grup			P ^a :within women / p ^b within men
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
Yaş	62.96 ± 13.27	58.68 ± 11.53	60,24 ± 12,44	51.56 ± 9.52	61.15 ± 10.59	57,77 ± 11,17	pa : 0<0.0001 pb: 0.0014
Alkol kullanımı	2.47 %	49.24 %	13,04%	14.89 %	67.5 %	8,82%	-
Sigara kullanımı	17.28 %	46.96 %	38,18%	44.68 %	32.81 %	38,23%	-
Boy	160.53 ± 5.70	171.93 ± 6.87	167,57 ± 8,50	160.39 ± 5.60	172.62 ± 6.63	168,48 ± 8,55	-
Kilo	79.70 ± 13.72	86.73 ± 13.70	84,05 ± 14,12	72.58 ± 26.81	81.89 ± 13.79	77,75 ± 18,93	-
BMI	30.95 ± 5.08	29.44 ± 3.73	29,29 ± 3,97	27.32 ± 8.37	27.35 ± 4.15	27,21 ± 5,46	pa : 0.027 pb: 0.0029
Bel çevresi (WC)	101.53 ± 24.65	104.59 ± 19.65	108,50 ± 21,55	81.39 ± 19.21	96.66 ± 18.97	91,5 ± 20,37	pa : 0<0.0001 pb: 0.016
Kalça çevresi (HC)	110.61 ± 18.23	108.56 ± 16.16	109,18 ± 16,71	100.69 ± 20.46	107.93 ± 16.78	105,48 ± 18,42	pa : 0.0053 pb: 0.82
Bel/Kalça oranı (WHR)	0.92 ± 0.18	0.97 ± 0.15	0,96 ± 0,17	0.82 ± 0.099	0.89 ± 0.020	0,85 ± 0,08	pa : 0.0006 pb : 0<0.0001
Bel/Boy oranı (WHtR)	0.63 ± 0.153	0.613 ± 0.12	0,60 ± 0,12	0.51 ± 0.12	0.55 ± 0.01	0,53 ± 0,11	pa : 0<0.0001 pb: 0.0014
Diyastolik tansiyon (DBP)	79.68 ± 16.56	84.54 ± 13.08	82,67 ± 14,69	72.13 ± 9.43	80.02 ± 13.22	77,34 ± 12,64	-
Sistolik tansiyon (SBP)	133.51 ± 20.71	136.47 ± 21.25	135,34 ± 21,08	114.17 ± 9.99	125 ± 19.32	121,34 ± 17,51	-

4.2. DNA Seyreltme ve Saflık Tayinleri Aşaması

DNA saflık tayinlerini Multiscan Go (Thermo, Almanya) spektrofotometre cihazı kullanılarak yapılmıştır. DNA konsantrasyonları $A_{260/280}$ ve $A_{260/230}$ ng/ μ l cinsinden ölçülmüştür. Spektrofometre ile yapılan saflık ölçümleri Ek-1’de verilmiştir.

Multiscan Go (Thermo, Almanya) ile ölçülen 260 nm’deki absorpsiyon değerleri ile 50 çarpılarak DNA konsantrasyonu ng/ μ l olarak hesaplanmıştır. DNA seyreltmeleri moleküler grade su ile (4.1)’deki formül kullanılarak yapılmıştır.

$$M1 \times V1 = M2 \times V2$$

(4.1)

4.3. Real-Time PCR Nükleotid Polimorfizm Sonuçları

4.3.1. CASZ1 rs12046278 Polimorfizm Sonuçları

CASZ1 Rs12046278 SNP bölgesi için Thermo PikoReal PCR cihazı ile 215 Hasta ve 125 kontrolede genotipleme yapıldı, grafikler bölüm 3.de detaylıca sunuldu. Tablo 11’de allel ve genotip frekansı ile rs12046278 polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir.

Yüksek Lisans tezimizden elde ettiğimiz sonuçlar kapsamında hasta grubumuzdaki genotip frekansları sırasıyla CC=101, CT= 58, TT= 56. Kontrol grubumuzdaki allel genotiple sırasıyla CC=53, CT=52, TT=20 olarak bulunmuştur.

Dağılım, kontrol grubunda Hardy-Weinberg dengesinde iken; hipertansif grupta Hardy-Weinberg dengesinden sapma vardır. Her iki gruba ait allel frekansları, allelere ait % oranları Tablo 11’de bulunmaktadır. Rs12046278 incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda en sık rastlanan genotip CC olup, takip eden genotipler ise sırasıyla CT ve TT’dir.

Tablo 11

CASZ1 RS12046278 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu

SNP	Hardy Weinberg		Test Doğruluğu (95%)				
			Allel frekansının farklılığı	Heterozigot	Homozigot	Allel pozitifliği	Armitage's trent test
	Kontrol	Hipertansiyon	RISK ALLEL G/C				
T/C			CC → CT	CC → TT	CC → [CT+TT]	COMMON OR	
CASZ1 rs120466278	nCC=53(49.93) nCT=52(58.14) nTT=20(16.93) f_a1=0.63 +/- 0.032 F=0.10567 p=0.237439 (Pearson) p=0.239223 (Llr) p=0.250170 (Exact)	nCC=101(78.60) nCT=58(102.79) nTT=56 (33.60) f_a1=0.60 +/- 0.028 F=0.43575 p=1.666e-10 (Pearson) p=1.206e-10 (Llr) p=1.506e-10 (Exact)	Odds_ratio=1.123 C.I.=[0.81-1.55] χ^2 : =0.50 p=0.48 (P)	Odds_ratio=0.585 C.I.=[0.36-0.97] χ^2 : =4.43 p=0.035	Odds_ratio=1.469 C.I.=[0.79-2.70] χ^2 : =1.54 p=0.214	Odds_ratio=0.831 C.I.=[0.53-1.30] χ^2 : =0.67 p=0.414	Odds_ratio=1.148 χ^2 : =0.38 p=0.538

Sonuçlarımıza göre, hasta ve kontrol grubunda allel frekansında meydana gelen farkın, hipertansiyon riskine etkisi bulunmamıştır. Benzer şekilde allel pozitifliği de hipertansiyon riski için istatistiksel bir anlamlılık ifade etmemektedir. Buna karşın, heterozigot üstünlüğü durumu gözükmemektedir. Heterozigot genotipine sahip olan bireyler, yabancı tipteki genotiplere göre daha az hipertansiyon riskine sahiptir.

4.3.2. CASZ1 rs880315 polimorfizm sonuçları

CASZ1 Rs880315 SNP bölgesi için Thermo PikoReal PCR cihazı ile 226 Hasta ve 126 kontrolede genotipleme yapıldı, genotipleme yapıldı. Tablo 12’de allel ve genotip frekansı ile rs880315 polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Minör allel “C” risk alleli olarak hesaplanmıştır.

Yüksek lisans tezimizden elde ettiğimiz sonuçlar kapsamında hasta grubumuzdaki genotip frekansları sırasıyla TT=109, TC= 103, CC= 14. Kontrol grubumuzdaki allel genotiple sırasıyla TT=51, TC=62, CC=13 olarak bulunmuştur. Her iki gruba ait allel frekansları, allelere ait % oranları Tablo 12’de gösterilmiştir. Rs880315 incelendiğinde hasta grubunda yabancı genotip; kontrol grubunda ise heterozigot genotip en sık rastlanan genotiptir.

Sonuçlarımıza göre, hasta ve kontrol grubunda allel frekansında meydana gelen farkın, hipertansiyon riskine etkisi bulunmamıştır. Benzer şekilde allel pozitifliği de hipertansiyon riski için istatistiksel bir anlamlılık ifade etmemektedir. Hem homozigotların birbiri ile karşılaştırılmasında hemde heterozigot üstünlüğünde hipertansiyon riskinde artış yada azalma durumu gözükmemektedir.

Tablo 12

CASZ1 rs880315 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu

SNP	Hardy Weinberg		Test Doğruluğu (95%)				
			Allel frekansının farklılığı	Heterozigot	Homozigot	Allel pozitifliği	Armitage's trent test
	Kontrol	Hipertansiyon	RİSK ALLEL C				
			T/C	TT → TC	TT → CC	TT → [TC+CC]	COMMON OR
CASZ1 rs880315	nTT=51(54.67) nTC=62(54.67) nCC=10(13.67) f_a1=0.67 +/- 0.028 F=-0.134 p=0.137 (Pearson) p=0.131 (Llr) p=0.161019 (Exact)	nTT=109(113.98) nTC=103 (93.03) nCC=14 (18.98) f_a1=0.71 +/- 0.020 F=-0.107 p=0.107 (Pearson) p=0.100 (Llr) p=0.145 (Exact)	Odds_ratio=0.816 C.I.=[0.584-1.140] $\chi^2=1.42$ p=0.23302 (P)	Odds_ratio=0.777 C.I.=[0.492- 1.229] $\chi^2=1.16$ p=0.28065	Odds_ratio=0.655 C.I.=[0.273-1.574] $\chi^2=0.90$ p=0.34201	Odds_ratio=0.760 C.I.=[0.488-1.185] $\chi^2=1.47$ p=0.22551	Odds_ratio=0.799 $\chi^2=1.61$ p=0.20493

4.3.2. Klotho rs9536314 polimorfizm sonuçları

KLOTHO rs9536314 SNP bölgesi için 226 Hasta ve 126 kontrolede genotipleme yapıldı. Tablo 13’de allel ve genotip frekansı ile rs9536314 polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Klotho rs9536314 için minör allel “G” risk alleli olarak hesaplamaya başlanmıştır . Klotho genotip ve allel profillerinin Real-Time PCR ile Cq değerleri belirlendi. Grafikler bölüm 3.de detaylıca verilmiştir.

Yüksek Lisans tezimizden elde ettiğimiz sonuçlar kapsamında hasta grubumuzdaki genotip frekansları sırasıyla TT=167, TG= 19, GG= 40. Kontrol grubumuzdaki allel genotiple sırasıyla TT=90, TG=24, GG=12 olarak bulunmuştur. Her iki gruba ait allel frekansları, allelere ait % oranları Tablo 13’de gösterilmiştir. Rs9536314 incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda en sık rastlanan genotip yabancı tip “TT” olup, takip eden genotipler hasta grubunda homozigot mutant “GG” iken; hasta grubunda heterozigot “GT” grubudur.

Sonuçlarımıza göre, hasta ve kontrol grubunda allel frekansında meydana gelen farkın, hipertansiyon riskine etkisi bulunmamıştır. Benzer şekilde allel pozitifliği de hipertansiyon riski için istatistiksel bir anlamlılık ifade etmemektedir. Buna karşın, heterozigot üstünlüğü durumu gözükmemektedir. Heterozigot genotipine sahip olan bireyler, yabancı tipteki genotiplere göre 0.43 kat [%95 C.I.=0.22-0.82, p: 0.009] daha az hipertansiyon riskine sahiptir.

Tablo 13

Klotho rs9536314 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu

SNP	Hardy Weinberg		Test Doğruluğu (95%)				
			Allel frekansının farklılığı	Heterozigot	Homozigot	Allel pozitifliği	Armitage's trent test
	Kontrol	Hipertansiyon	RİSK ALLEL G				
		T/G	TT → TG	TT → GG	TT → [TG+GG]	COMMON OR	
KLOTHO rs9536314	nTT=90(82.57) nTG=24(38.86) nGG=12(4.57) f_a1=0.81 +/- 0.029 F=0.38235 p=0.000018 (Pearson) p=0.000081 (Llr) p=0.000082 (Exact)	nTT=167(137.84) nTG=19(77.32) nGG=40(10.84) f_a1=0.78 +/- 0.026 F=0.75426 p=8.414e-30 (Pearson) p=7.129e-27 (Llr) p=1.441e-26 (Exact)	Odds_ratio=1.192 C.I.=[0.811-1.752] $\chi^2=0.80$ p=0.37160 (P)	Odds_ratio=0.427 C.I.=[0.222-0.821] $\chi^2=6.76$ p=0.00932	Odds_ratio=1.796 C.I.=[0.897-3.596] $\chi^2=2.79$ p=0.09489	Odds_ratio=0.883 C.I.=[0.543-1.438] $\chi^2=0.25$ p=0.61742	Odds_ratio=1.235 $\chi^2=0.49$ p=0.48408

Tez çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde, T allelini C allelide dönüşmesi kontrol ve hipertansiyonlu bireylede Hardy Weinberg dengesinde her hangi bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir.

Sonuçlarımıza göre, heterozigot üstünlüğü durumu gözükmektedir. Heterozigot genotipine sahip olan bireyler, yabancıl genotipdeki bireylere göre daha az hipertansiyon riskine sahiptir.

4.3.2. Klotho rs9527025 polimorfizm sonuçları

KLOTHO rs9527025 SNP bölgesi için 226 Hasta ve 126 kontrolde genotipleme yapıldı. Tablo 14’de allel ve genotip frekansı ile rs9527025 polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Klotho rs9527025 için minör allel “C” risk alleli olarak hesaplanmaya başlanmıştır.

Çalışmanın sonunda hasta grubumuzda genotip frekansları sırasıyla GG=174, GC=47 , CC= 5. Kontrol grubumuzun allel genotiple sırasıyla GG=96, GC=28, CC=2 olarak bulunmuştur. Her iki gruba ait allel frekansları, allelere ait % oranları Tablo 13’de gösterilmiştir. Rs9527025 incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda en sık rastlanan genotip yabancı tip “GG” olup, takip eden genotip hasta ve kontrol grubunda heterozigot “GC” grubudur. Sonuçlarımız incelendiğinde, hasta ve kontrol grubu açısından allel frekansında bir değişim olmadığı ortaya konmuştur. Dolayısıyla, allel pozitifliğinde hipertansiyon riski ile ilişkisi bulunmamıştır. Allel dağılımlarında olduğu gibi genotip frekanslarının dağılımında istatistiksel olarak bir fark hesaplanmamıştır.

Türk popülasyonunda allel frekansı hesaplandığında, hem sağlıklı gönüllülerde hem de hipertansif katılımcılarda G allelinin sıklığı 0.87 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14

Klotho rs9527025 allel ve genotip dağılımı ve hipertansiyon risk ilişkisi tablosu

SNP	Hardy Weinberg		Test doğruluğu (95%)				
	Normotansif	Hipertansif	Allel frekansının farklılığı	Heterozigot	Homozigot	Allel pozitifliği	armitage's trent test
			RİSK ALLELİ: C				
			G → C	GG → GC	GG → CC	GG → [GC+CC]	COMMON OR
Klotho rs9527025	nGG=96(96.03) nGC=28(27.94) nCC=2 (2.03) f_a1=0.87 +/- 0.021 F=-0.002 p=0.979 (Pearson) p=0.980 (Llr) p=1.00 (Exact)0000	nGG=174(172.59) nGC=47(49.81) nCC=5(3.59) f_a1=0.87 +/- 0.016 F=0.0567 p=0.397 (Pearson) p=0.4157 (Llr) p=0.367 (Exact)	Odds_ratio=0.992 C.I.=[0.624-1.577] $\chi^2=0.00$ p=0.97319 (P)	Odds_ratio=0.926 C.I.=[0.545-1.574] $\chi^2=0.08$ p=0.77652	Odds_ratio=1.379 C.I.=[0.263-7.244] $\chi^2=0.15$ p=0.70280	Odds_ratio=0.956 C.I.=[0.572-1.599] $\chi^2=0.03$ p=0.86472	Odds_ratio=1.026 $\chi^2=0.00$ p=0.97365

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon günümüzde morbidite oranı oldukça yüksek bir hastalık olup birçok kardiyovasküler patolojiler açısından risk teşkil eden bir hastalıktır. Tanı koyulan hastaların yaklaşık %90'ına esansiyel hipertansiyon tanısı koyulmaktadır. 20 yaş üstü ülke nüfusunda prevalans yaklaşık olarak %30 olarak bildirilmektedir. Etiyolojisi hala tam olarak netleştirilememekle beraber hipertansif bozukluğa yol açan bazı faktörler aydınlatılmıştır. Bununla birlikte hipertansiyon psikolojik ve fizyolojik strese maruz kalan kişilerde daha fazla görülmektedir. Stres bireyin tehdit durumunda fizyolojik ve psikolojik yanıt olarak geliştirdiği, sempatik otonom sistemi etkileyen bir durumdur. Birçok hastalığın etiyolojisinde rol oynayan stres, kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve insidansında da ciddi bir etkiye sahiptir. Fizyolojik stres, dış ortamdaki veya vücudun kendi içindeki değişikliklerin neden olduğu hücresel veya doku sıvılarında kimyasal veya fiziksel bir dengesizlik. Fizyolojik stres olarak da hipertansiyonda özellikle Sodyum-inorganik fosfat dengesinin bozulması sayılabilir.

Hipertansiyon multifaktöriyel bir hastalık olduğu için, çevresel faktörlerin dışlanması adına yapılan ikiz çalışmaları kıymetlidir. Hipertansiyonun arka planında yer alan renin-anjiyotensin sisteminin bileşenleri, sempatik sinir sistemi, böbrek fonksiyonu ve elektrolitlerin atılmasındaki gibi faktörlerde kalıtsaldır. Bu nedenle hem çevresel faktörlerin hem de genetikle ilişkilendirilen ve hipertansiyon etiyolojisinde önemli faktörlerin elemine edilmesinde ikiz çalışmaları çok önemlidir. İkiz çalışmalarında, hipertansiyonun genetik mekanizması hakkında daha önce yapılan bilimsel çalışmalar çok değerlidir.

Polimorfizmler, hastalık gelişimi, hastalık yanıtı ve gözlenen ilaç yan etkileri için farklı risk faktörlerinden sorumludur. Son birkaç yılda genetik ve protein varyantlarının incelenmesine izin veren genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), polimorfizmler arasındaki patolojik ilişkileri aydınlatmak için önemlidir. Hipertansiyon gibi etiyolojisi tam anlaşılmamış hastalıklarda GWAS ile belirlenen bu bölgelerin klinik korelasyonun belirlenmesi ile kişiselleştirilmiş tıp yönüne doğru ilerleme kaydedilmektedir.

Castor Çinko Parmak (CASZ1) genindeki polimorfizmler genomik ilişkilendirme çalışmaları sonucunda kan basıncı, hipertansiyon, venöz yetmezlik ve migren ile

ilişkilendirilmiştir. CHARGE Farmakogenetik Araştırma Grubunun Avrupa kökenli 10 kohort (EA) ve Afrika kökenli 5 kohort (AA) üzerinde yaptıkları çalışmada, CASZ1 rs12046278 varyasyonuna sahip Avrupa kökenli bireylerde T alleli taşıyıcılarının hipertansiyona riskinin düşük olduğunu buldular. Bu çalışmada CASZ1 rs12046278 T taşıyıcılarının hipertansiyona karşı koruyucu allel olduğu ve riski 0.71 kat azalttığı bulunmuştur. Çalışmamızda, allel frekansı ve allel pozitifliğinin hipertansiyon riskine karşı istatistiksel olarak koruyucu bir etkisi bulunmamıştır. Bununla beraber, CASZ1 rs12046278 açısından Türk popülasyonunda heterozigot üstünlüğü durumu gözükmemektedir. Heterozigot genotipine sahip olan bireyler, yabancılardaki genotiplere göre daha az hipertansiyon riskine sahiptir [Odds_ratio=0.59; %95 CI: 0.355-0.966, p=0.035].

Çalışmamızda, rs880315 polimorfizminin Türk Popülasyonunda hipertansiyon riski açısından ilişkisi incelenmiştir. Sonuçlarımıza göre, hasta ve kontrol grubunda allel frekansında meydana gelen farkın, hipertansiyon riskine etkisi bulunmamıştır. Benzer şekilde allel pozitifliği de hipertansiyon riski için istatistiksel bir anlamlılık ifade etmemektedir. Hem homozigotların birbiri ile karşılaştırılmasında hemde heterozigot üstünlüğünde hipertansiyon riskinde artış yada azalma durumu gözükmemektedir.

Literatürde, Lewy ve arkadaşlarının Asya popülasyonunda CASZ1'in rs880315 varyasyonunu sistolik kan basıncı ile ilişkili bulmuştur ($p=2.1 \times 10^{-7}$). Takeuchi ve arkadaşları, CASZ1 rs880315 varyasyonunun Japon popülasyonunda 1.18 kat artışa neden olduğunu göstermiştir.

CASZ1 rs880315 varyasyonu için Asya popülasyonunda, allel frekansları bakımından incelendiğinde "T" yabancı allel frekansı 0.40 iken; Avrupa popülasyonunda T allel frekansı 0,65'dir. Türk popülasyonun allel dağılımı incelendiğinde, Avrupa popülasyonuna benzer allel dağılımına sahiptir. Literatürdeki "T" yabancı allel açısından frekanslardaki benzerlik bakımından Asya popülasyonundan uzak olmamız açısından, literatür verilerindeki ilişkiyi bulmamamız literatürle uyumludur.

Klotho (KL) geni literatürde yaşlanmaya bağlı hastalıklarla, özellikle de yaşa bağlı kognitif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Literatürde, yaşlanmaya bağlı homeostesinin bozulması nedeniyle Klothonun kardiyovasküler sistem hastalıkları ile de ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (Ni vd, 2021). Bu kapsamda bizde, Klothonun hipertansiyon

ile ilişkisini araştırmak istedik. Bu kapsam literatürsel örüntü řu şekilde kurulmuştur. KL aslında fibroblast growth factor (FGF) 23 sinyal mekanizmasında kofaktör olarak rol oynar ve çeşitli mekanizmalar ile klotho geninin fazlalığı fosfor atılımını arttırır. Diyetteki fosfor fazlalığı birçok mekanizma ile hipertansiyon teşvik eder. Klotho gen anlatımının azalması, ya da gen anlatımına etki edebilecek polimorfizmler gibi durumlarda kandaki fosfor miktarı artmaktadır. Bu kapsamda KL geninde, gen anlatımını bozacak ya da promotor bölgeye düzenleyici proteinlerin bağlanmasına neden olacak polimorfizmler hipertansiyonu tetikleyebilir. Biz çalışmamızda, Klotho geninde Rs9536314 ve Rs9527025 olmak üzere iki ayrı varyasyonun hipertansiyon ile ilişkisini araştırdık.

Hipertansiyon stresle tetiklenmektedir ve Klothonun serumdaki miktarı yüksek stresli yetişkinler daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda acaba strese bağlı Klotho anlatımının artması, hipertansiyonu da tetikler mi? Ayrıca Klotho Rs9536314 varyasyonun hipertansiyon ile ilişkisinde kalsiyum-fosfat mekanizmasındaki düzenleyici rolü nedeniyle daha çok böbrek fonksiyonları üzerinden ilişkilendirilmiştir (Prather vd, 2015).

Citterio ve arkadaşları KL rs9536314 varyasyonu, daha önce tedavi görmemiş hipertansiyonlu hastalarda tuza duyarlı hipertansiyon ile ilişkilendirmiştir. Bizim çalışmamızda primer hipertansiyon hastalarında yapılmış ve sekonder hipertansiyon riski olan hipertansiyon hastaları dışlanmıştır. Primer hipertansiyonlu hastalarımızın böbrek fonksiyonlarında da sorun yoktur.

Sonuçlarımıza göre, hasta ve kontrol grubunda allel frekansında meydana gelen farkın, hipertansiyon riskine etkisi bulunmamıştır. Benzer şekilde allel pozitifliği de hipertansiyon riski için istatistiksel bir anlamlılık ifade etmemektedir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, rs12046278 varyasyonunda T allel taşıyıcılığından ziyade heterozigotluğun koruyucu etkisi gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre heterozigot üstünlüğü durumu gözükmemektedir. Heterozigot genotipine sahip olan bireyler, yabancı tipteki genotiplere göre daha 0.43 kat [%95 C.I.=0.22-0.82, p: 0.009] az hipertansiyon gelişmesi riskine sahiptir.

Türk popülasyonunda hem Klotho rs9527025 polimorfizminin Türk popülasyonundaki dağılımı hem de hipertansiyon ile riski değerlendirilmiştir. Türk popülasyonunda allel frekansı hesaplandığında, hem sağlıklı gönüllülerde hem de

hipertansif katılımcılarda G allelinin sıklığı 0.87 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlarımız incelendiğinde, hasta ve kontrol grubu açısından allel frekansında bir değişim yoktur. Dolayısıyla, allel pozitifliğinde hipertansiyon riski ile ilişkisi bulunmamıştır. Allel dağılımlarında olduğu gibi genotip frekanslarının dağılımında istatistiksel olarak bir fark hesaplanmamıştır. Literatürde KL rs9527025 polimorfizmi Alzheimer, Cogniftif hastalıklar, psikolojik stres ve böbrek hastalarında kardiyovasküler harici ölümle ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde ilk defa bizim çalışmamızda bu varyasyonun hipertansiyon ile ilişkisi hakkında bir araştırma yapılmış ve ilişkili bulunamamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamalarına göre “Bireylerin Hipertansiyondan” korumaları hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, Dünya ilaç devlerinin ise 2030’da etkin olarak kişiselleştirilmiş tıp ile ilaç pazarına girme hedefleri bulunmaktadır. Söz konusu hedefleri gerçekleştire, Türk popülasyonuna ilişkin klinik veri ile korelasyonu yapılan genetik çalışma olmadığı için Türkiye’de geleneksel ilaç tüketimi devam edecektir. Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar ile Türk popülasyonunda hipertansiyon için riski oluşturabilecek CASZ1 ve KL genlerindeki yaygın polimorfizmlerin ilişkisi belirlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Altun, B., Arici, M., Nergizoğlu, G., Derici, Ü., Karatan, O., Turgan, Ç., Sindel, Ş., Erbay, B., Hasanoğlu, E., & Çağlar, Ş. (2005). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension*, 23(10), 1817–1823.
- Altun, B., Erdem, Y., Derici, Ü., Nergizoğlu, G., Turgan, Ç., Sindel, Ş., Erbay, B., Karatan, O., Hasanoğlu, E., & Çağlar, Ş. (2012). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PatenT2). *Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği*, 1–27.
- Andrukhova, O., Slavic, S., Smorodchenko, A., Zeitz, U., Shalhoub, V., Lanske, B., Pohl, E. E., & Erben, R. G. (2014). <sc>FGF</sc> 23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Molecular Medicine*, 6(6), 744–759.
- Anttila, V., Winsvold, B. S., Gormley, P., Kurth, T., Bettella, F., McMahon, G., Kallela, M., Malik, R., de Vries, B., Terwindt, G., Medland, S. E., Todt, U., McArdle, W. L., Quaye, L., Koironen, M., Ikram, M. A., Lehtimäki, T., Stam, A. H., Ligthart, L., ... Daly, M. J. (2013). Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, 45(8), 912–917.
- Armaly, Z., Assady, S., & Abassi, Z. (2013). Corin: A new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 22(6), 713–722.
- Armstrong, P. W., & Willerson, J. T. (1998). Clinical cardiology: New frontiers. *Circulation*, 97(12), 1107.
- Aşık, M., Aydoğdu, A., Bayram, F., Bilen, H., Can, S., Cesur, M., Çakır, İ., Dikbaş, O., Elbüken, G., & Gözü, H. I. (2019). *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu*.
- Augustyniak, R. A., Picken, M. M., Leonard, D., Zhou, X. J., Zhang, W., & Victor, R. G. (2010). Sympathetic nerves and the progression of chronic kidney disease during 5/6 nephrectomy: *Studies in sympathectomized rats. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(1), 12–18.

- Augustyniak, R. A., Tuncel, M., Zhang, W., Toto, R. D., & Victor, R. G. (2002). Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure. *Journal of Hypertension*, 20(1), 3–9.
- Aydın, Z., & Öztürk, S. (2014). Hipertansiyon tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Haseki Tıp Bulteni*, 52(4), 251–255.
- Bader, M. (2013). ACE2, angiotensin-(1-7), and Mas: The other side of the coin. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 465(1), 79–85.
- Baldwin, C., Nolan, V. G., Wyszynski, D. F., Ma, Q.-L., Sebastiani, P., Embury, S. H., Bisbee, A., Farrell, J., Farrer, L., & Steinberg, M. H. (2005). Association of klotho, bone morphogenic protein 6, and annexin A2 polymorphisms with sickle cell osteonecrosis. *Blood*, 106(1), 372–375.
- Banegas, J. R., Rodríguez-Artalejo, F., de la Cruz Troca, J. J., Guallar-Castillón, P., & del Rey Calero, J. (1998). *Blood Pressure in Spain. Hypertension*, 32(6), 998–1002.
- Bochud, M., Bovet, P., Elston, R. C., Paccaud, F., Falconnet, C., Maillard, M., Shamlaye, C., & Burnier, M. (2005). High heritability of ambulatory blood pressure in families of East African descent. *Hypertension*, 45(3), 445–450.
- Bostrom, M. A., Hicks, P. J., Lu, L., Langefeld, C. D., Freedman, B. I., & Bowden, D. W. (2010). Association of polymorphisms in the klotho gene with severity of non-diabetic ESRD in African Americans. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(10),
- CASZ1 castor zinc finger 1 [Homo sapiens (human)]. (2021, August). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54897>.
- Cha, S.-K., Hu, M.-C., Kurosu, H., Kuro-o, M., Moe, O., & Huang, C.-L. (2009). Regulation of Renal Outer Medullary Potassium Channel and Renal K⁺ Excretion by Klotho. *Molecular Pharmacology*, 76(1), 38–46.
- Cha, S.-K., Ortega, B., Kurosu, H., Rosenblatt, K. P., Kuro-o, M., & Huang, C.-L. (2008). Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,

- Chalmers, J. (1999). 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 21(5–6), 1009–1060.
- Chang, Q., Hoefs, S., van der Kemp, A. W., Topala, C. N., Bindels, R. J., & Hoenderop, J. G. (2005). The β -Glucuronidase Klotho Hydrolyzes and Activates the TRPV5 Channel. *Science*, 310(5747), 490–493.
- Citterio, L., Delli Carpini, S., Lupoli, S., Brioni, E., Simonini, M., Fontana, S., Zagato, L., Messaggio, E., Barlassina, C., Cusi, D., Manunta, P., & Lanzani, C. (2020). Klotho Gene in Human Salt-Sensitive Hypertension. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(3), 375–383.
- Cui, X., & Doe, C. Q. (1992). *ming* is expressed in neuroblast sublineages and regulates gene expression in the Drosophila central nervous system. *Development*, 116(4), 943–952.
- Curry, F. R. E. (2005). Atrial natriuretic peptide: An essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1458–1461.
- Cutler, J. A., Sorlie, P. D., Wolz, M., Thom, T., Fields, L. E., & Roccella, E. J. (2008). Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in United States Adults Between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension*, 52(5), 818–827.
- DAVIS, N. S. (1948). The pathogenesis of arterial hypertension. *Medical Times*, 76, 519–524.
- De Leeuw, P. W., Bisognano, J. D., Bakris, G. L., Nadim, M. K., Haller, H., & Kroon, A. A. (2017). Sustained Reduction of Blood Pressure with Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension*, 69(5), 836–843.
- De Mello, W. C. (2015). Chemical communication between heart cells is disrupted by intracellular renin and angiotensin II: Implications for heart development and disease. *Frontiers in Endocrinology*, 6(MAY), 1–1.

- De Mello, W. C., & Frohlich, E. D. (2014). Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal renin-angiotensin systems. *Frontiers in Endocrinology*, 5(FEB), 1–10.
- Delacroix, S., & Chokka, R. G. (2014). Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 05(06).
- Dexter, L. (1948). Mechanisms of human hypertension. *The American Journal of Medicine*, 4(2), 279–284.
- Dibona, G. F. (2013). Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*, 61(3), 556–560.
- Ehret, G. B., & Caulfield, M. J. (2013). Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *European Heart Journal*, 34(13), 951–961.
- Ehret, G. B., Munroe, P. B., Rice, K. M., Bochud, M., Johnson, A. D., Chasman, D. I., Smith, A. V., Tobin, M. D., Verwoert, G. C., Hwang, S. J., Pihur, V., Vollenweider, P., O'Reilly, P. F., Amin, N., Bragg-Gresham, J. L., Teumer, A., Glazer, N. L., Launer, L., Zhao, J. H., ... Johnson, T. (2011). Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*, 478(7367), 103–109.
- Erben, R. G., & Andrukhova, O. (2017). FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*, 100, 62–68.
- Ersoy, F. F. (2014). A short story of Klotho and FGF23: a deuce of dark side or the savior? *International Urology and Nephrology*, 46(3), 577–581.
- Fahed, A. C., Gelb, B. D., Seidman, J. G., & Seidman, C. E. (2013). Genetics of Congenital Heart Disease. *Circulation Research*, 112(4), 707–720.
- Feng, W., Dell'Italia, L. J., & Sanders, P. W. (2017). Novel paradigms of salt and hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(5), 1362–1369.
- Funder, J. W., Pearce, P. T., Smith, R., & Smith, A. I. (1988). Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*, 242(4878), 583–585.

- Gajecka, M., Mackay, K. L., & Shaffer, L. G. (2007). Monosomy 1p36 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 145C(4), 346–356.
- Gangwisch, J. E. (2014). A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *American Journal of Hypertension*, 27(10), 1235–1242.
- Grassi, G., Cattaneo, B. M., Seravalle, G., Lanfranchi, A., & Mancia, G. (1998). Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity in Essential and Secondary Hypertension. *Hypertension*, 31(1), 68–72.
- Grassi, G., Mark, A., & Esler, M. (2015). The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 976–990.
- Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., Scopelliti, F., Dell’Oro, R., Bolla, G., & Mancia, G. (2007). Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: Characteristics and mechanisms. *Hypertension*, 49(3), 535–541.
- Hall, M. E., & Hall, J. E. (2018). Pathogenesis of Hypertension. In *Hypertension: A Companion to Braunwald’s Heart Disease (Third Edit)*. Elsevier Inc.
- Harada, E., Yoshimura, M., Yasue, H., Nakagawa, O., Nakagawa, M., Harada, M., Mizuno, Y., Nakayama, M., Shimasaki, Y., Ito, T., Nakamura, S., Kuwahara, K., Saito, Y., Nakao, K., & Ogawa, H. (2001). Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*, 104(2), 137–139.
- Harada, K., Izawa, H., Nishizawa, T., Hirashiki, A., Murase, Y., Kobayashi, M., Isobe, S., Xian, W. C., Noda, A., Nagata, K., Yokota, M., & Murohara, T. (2009). Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: Comparison with azosemide. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 53(6), 468–473.
- Harrison, D. G. (2013). The Mosaic Theory revisited: Common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 7(1), 68–74.

- Hiltunen, T. P., Donner, K. M., Sarin, A., Saarela, J., Ripatti, S., Chapman, A. B., Gums, J. G., Gong, Y., Cooper-DeHoff, R. M., Frau, F., Glorioso, V., Zaninello, R., Salvi, E., Glorioso, N., Boerwinkle, E., Turner, S. T., Johnson, J. A., & Kontula, K. K. (2015). Pharmacogenomics of Hypertension: A Genome-Wide, Placebo-Controlled Cross-Over Study, Using Four Classes of Antihypertensive Drugs. *Journal of the American Heart Association*, 4(1).
- Hoenderop, J. G. J., Nilius, B., & Bindels, R. J. M. (2005). Calcium Absorption Across Epithelia. *Physiological Reviews*, 85(1), 373–422.
- Hottenga, J. J., Whitfield, J. B., De Geus, E. J. C., Boomsma, D. I., & Martin, N. G. (2006). Heritability and stability of resting blood pressure in Australian twins. *Twin Research and Human Genetics*, 9(2), 205–209.
- <https://www.snpedia.com/index.php/KL>. (2022, August).
- Hu, M. C., Shi, M., & Moe, O. W. (2019). Role of α Klotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 471(1), 99–108.
- Hu, M. C., Shiizaki, K., Kuro-o, M., & Moe, O. W. (2013). Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. *Annual Review of Physiology*, 75(1), 503–533.
- Imura, A., Iwano, A., Tohyama, O., Tsuji, Y., Nozaki, K., Hashimoto, N., Fujimori, T., & Nabeshima, Y.-I. (2004). Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Letters*, 565(1–3), 143–147.
- Israili, Z. H., Herna, R., & Valasco, M. (2007). The Future of Antihypertensive Treatment *WHAT IS A NORMAL BLOOD*. 134, 121–134.
- Jaisser, F., & Farman, N. (2016). Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: Toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 68(1), 49–75.
- Johnson, J. A. (2012). Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. *Annals of Medicine*, 44(sup1), S17–S22.

- Jones, G. T., Marsman, J., Pardo, L. M., Nijsten, T., De Maeseneer, M., Phillips, V., Lynch-Sutherland, C., Horsfield, J., Krysa, J., & van Rij, A. M. (2019). A variant of the castor zinc finger 1 (CASZ1) gene is differentially associated with the clinical classification of chronic venous disease. *Scientific Reports*, 9(1), 14011.
- Kalkwarf, K. J., & Cotton, B. A. (2017). Resuscitation for Hypovolemic Shock. *Surgical Clinics of North America*, 97(6), 1307–1321.
- Kastarinen, M., Antikainen, R., Peltonen, M., Laatikainen, T., Barengo, N. C., Jula, A., Salomaa, V., Jousilahti, P., Nissinen, A., Vartiainen, E., & Tuomilehto, J. (2009). Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. *Journal of Hypertension*, 27(8), 1552–1559.
- Kato, N., Takeuchi, F., Tabara, Y., Kelly, T. N., Go, M. J., Sim, X., Tay, W. T., Chen, C.-H., Zhang, Y., Yamamoto, K., Katsuya, T., Yokota, M., Kim, Y. J., Ong, R. T. H., Nabika, T., Gu, D., Chang, L., Kokubo, Y., Huang, W., ... He, J. (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.
- Kerkelä, R., Ulvila, J., & Magga, J. (2015). Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *Journal of the American Heart Association*, 4(10), 1–14.
- Kim, B., Jung, M., & Moon, K. C. (2019). The Prognostic Significance of Protein Expression of CASZ1 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Disease Markers*, 2019, 1–6.
- Kupper, N., Willemsen, G., Riese, H., Posthuma, D., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. C. (2005). Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension*, 45(1), 80–85.
- Kuro-o, M. (2006). Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 15(4), 437–441.
- Kuro-o, M. (2009). Klotho and aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(10), 1049–1058.

- Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., Kume, E., Iwasaki, H., Iida, A., Shiraki-Iida, T., Nishikawa, S., Nagai, R., & Nabeshima, Y. (1997). Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390(6655), 45–51.
- Kurosu, H., Ogawa, Y., Miyoshi, M., Yamamoto, M., Nandi, A., Rosenblatt, K. P., Baum, M. G., Schiavi, S., Hu, M.-C., Moe, O. W., & Kuro-o, M. (2006). Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by *Klotho*. *Journal of Biological Chemistry*, 281(10), 6120–6123.
- Lanni, F., & Lanni, Y. T. (1951). Interpretation of virus-induced changes in the shape of hemagglutination-inhibition curves with egg-white inhibitor. *Science*, 114(2969), 546.
- Laurent, S. (2017). Antihypertensive drugs. *Pharmacological Research*, 124, 116–125.
- Lawes, C. M. M., Hoorn, S. Vander, Rodgers, A., & Society, I. (2001). *Global burden of blood-pressure-related disease*, 1513–1518.
- Levy, D., DeStefano, A. L., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Lifton, R. P., Gavras, H., Cupples, L. A., & Myers, R. H. (2000). Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17: Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 36(4), 477–483.
- Levy, D., Ehret, G. B., Rice, K., Verwoert, G. C., Launer, L. J., Dehghan, A., Glazer, N. L., Morrison, A. C., Johnson, A. D., Aspelund, T., Aulchenko, Y., Lumley, T., Köttgen, A., Vasan, R. S., Rivadeneira, F., Eiriksdottir, G., Guo, X., Arking, D. E., Mitchell, G. F., ... van Duijn, C. M. (2009). Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics*, 41(6), 677–687.
- Liu, S., & Quarles, L. D. (2007). How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6), 1637–1647.
- Liu, Z, Yang, X., Li, Z., McMahon, C., Sizer, C., Barenboim-Stapleton, L., Bliskovsky, V., Mock, B., Ried, T., London, W. B., Maris, J., Khan, J., & Thiele, C. J. (2011). *CASZ1*, a candidate tumor-suppressor gene, suppresses neuroblastoma tumor growth

- through reprogramming gene expression. *Cell Death & Differentiation*, 18(7), 1174–1183.
- Liu, Zhihui, Li, W., Ma, X., Ding, N., Spallotta, F., Southon, E., Tessarollo, L., Gaetano, C., Mukoyama, Y., & Thiele, C. J. (2014). Essential Role of the Zinc Finger Transcription Factor *CasZ1* for Mammalian Cardiac Morphogenesis and Development. *Journal of Biological Chemistry*, 289(43), 29801–29816.
- Liu, Zhihui, Naranjo, A., & Thiele, C. J. (2011). CASZ1b, the Short Isoform of CASZ1 Gene, Coexpresses with CASZ1a during Neurogenesis and Suppresses Neuroblastoma Cell Growth. *PLoS ONE*, 6(4), e18557.
- Liu, Zhihui, Yang, X., Tan, F., Cullion, K., & Thiele, C. J. (2006). Molecular cloning and characterization of human *Castor*, a novel human gene upregulated during cell differentiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 344(3), 834–844.
- Lu, X., Wang, L., Lin, X., Huang, J., Charles Gu, C., He, M., Shen, H., He, J., Zhu, J., Li, H., Hixson, J. E., Wu, T., Dai, J., Lu, L., Shen, C., Chen, S., He, L., Mo, Z., Hao, Y., ... Gu, D. (2015). Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension. *Human Molecular Genetics*, 24(3), 865–874.
- Luizon, M. R., Pereira, D. A., & Sandrim, V. C. (2018). Pharmacogenomics of Hypertension and Preeclampsia: Focus on Gene–Gene Interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 9.
- Luo, L., Hao, Q., Dong, B., & Yang, M. (2016). The *Klotho* gene G-395A polymorphism and metabolic syndrome in very elderly people. *BMC Geriatrics*, 16(1), 46.
- Mancia, G., & Grassi, G. (2014). The autonomic nervous system and hypertension. *Circulation Research*, 114(11), 1804–1814.
- Mancia, G., Grassi, G., Tsioufis, K. P., Dominiczak, A. F., & Rosei, E. A. (Eds.). (2019). Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. *CRC Press*.
- Marzolla, V., Armani, A., Feraco, A., De Martino, M. U., Fabbri, A., Rosano, G., & Caprio, M. (2014). Mineralocorticoid receptor in adipocytes and macrophages: A promising target to fight metabolic syndrome. *Steroids*, 91(May), 46–53.

- Marzolla, V., Armani, A., Zennaro, M. C., Cinti, F., Mammi, C., Fabbri, A., Rosano, G. M. C., & Caprio, M. (2012). The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 350(2), 281–288.
- Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Nagai, R., Kuro-o, M., & Nabeshima, Y. (1998). Identification of the HumanKlothoGene and Its Two Transcripts Encoding Membrane and SecretedKlothoProtein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 242(3), 626–630.
- Mellerick, D. M., Kassis, J. A., Zhang, S.-D., & Odenwald, W. F. (1992). castor encodes a novel zinc finger protein required for the development of a subset of CNS neurons in drosophila. *Neuron*, 9(5), 789–803.
- Messerli, F. H., Williams, B., & Ritz, E. (2007). Essential hypertension. *Lancet*, 370(9587), 591–603.
- Mikael, L. de R., de Paiva, A. M. G., Gomes, M. M., Sousa, A. L. L., Jardim, P. C. B. V., Vitorino, P. V. de O., Euzébio, M. B., Sousa, W. de M., & Barroso, W. K. S. (2017). Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(3), 253–258.
- Mullins, L. J., Bailey, M. A., & Mullins, J. J. (2006). Hypertension, kidney, and transgenics: A fresh perspective. *Physiological Reviews*, 86(2), 709–746.
- Munroe, P. B., Barnes, M. R., & Caulfield, M. J. (2013). Advances in Blood Pressure Genomics. *Circulation Research*, 112(10), 1365–1379.
- Muntner, P., Gu, D., Wu, X., Duan, X., Wenqi, G., Whelton, P. K., & He, J. (2004). Factors Associated With Hypertension Awareness, Treatment, and Control in a Representative Sample of the Chinese Population. *Hypertension*, 43(3), 578–585.
- Ni, X., Wang, Z., Gao, D., Yuan, H., Sun, L., Zhu, X., Zhou, Q., & Yang, Z. (2021). A description of the relationship in healthy longevity and aging-related disease: from gene to protein. *Immunity & Ageing*, 18(1), 30.
- Nolan, V. G., Baldwin, C., Ma, Q., Wyszynski, D. F., Amirault, Y., Farrell, J. J., Bisbee, A., Embury, S. H., Farrer, L. A., & Steinberg, M. H. (2005). Association of single

- nucleotide polymorphisms in klotho with priapism in sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*, 128(2), 266–272.
- Nyhan, D., Stepan, J., Barodka, V., & Berkowitz, D. E. (2011). Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiology Research and Practice*, 1(1).
- Oguro, R., Kamide, K., Kokubo, Y., Shimaoka, I., Congrains, A., Horio, T., Hanada, H., Ohishi, M., Katsuya, T., Okamura, T., Miyata, T., Kawano, Y., & Rakugi, H. (2010). Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. *Geriatrics & Gerontology International*, 10(4), 311–318.
- Olejnik, A., Franczak, A., Krzywonos-Zawadzka, A., Kałużna-Oleksy, M., & Bil-Lula, I. (2018). The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *BioMed Research International*, 2018, 1–17.
- Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H, Uslu N, N. G. (1999). Erişkinlerimizde Kan Basıncı: 8-yıllık Seyri, Tedavi Oranı, Kroner Kalp Hastalığı ile ve Bazı Etkenlerle İlişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 136–143.
- Onat, P. A., Dursunoglu, D., Sansoy, D. V., & Dönmez, K. (1996). Türk Erişkinlerinde Kan Basıncında Yeni Eğilimler: TEKHARF Çalışması 1990 ve 1995 Verilerinin Analizi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 24(2), 73–81.
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18014.
- Padmanabhan, S., Caulfield, M., & Dominiczak, A. F. (2015). Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 937–959.
- Padmanabhan, S., Newton-Cheh, C., & Dominiczak, A. F. (2012). Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends in Genetics*, 28(8), 397–408.
- Palagini, L., Maria Bruno, R., Gemignani, A., Baglioni, C., Ghiadoni, L., & Riemann, D. (2013). Sleep Loss and Hypertension: A Systematic Review. *Current Pharmaceutical Design*, 19(13), 2409–2419.

- Paroni, G., Seripa, D., Panza, F., Addante, F., Copetti, M., D'Onofrio, G., Pellegrini, F., Fontana, L., & Pilotto, A. (2012). Klotho locus, metabolic traits, and serum hemoglobin in hospitalized older patients: a genetic association analysis. *AGE*, 34(4), 949–968.
- Pijacka, W., McBryde, F. D., Marvar, P. J., Lincevicius, G. S., Abdala, A. P. L., Woodward, L., Li, D., Paterson, D. J., & Paton, J. F. R. (2016). Carotid sinus denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats. *Journal of Physiology*, 594(21), 6255–6266.
- Poulter, N. R., Prabhakaran, D., & Caulfield, M. (2015). Hypertension. *The Lancet*, 386(9995), 801–812.
- Prather, A. A., Epel, E. S., Arenander, J., Broestl, L., Garay, B. I., Wang, D., & Dubal, D. B. (2015). Longevity factor klotho and chronic psychological stress. *Translational Psychiatry*, 5(6), e585–e585.
- Quarles, L. D. (2008). Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *Journal of Clinical Investigation*, 118(12), 3820–3828.
- Razzaque, M. S. (2012). The role of Klotho in energy metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(10), 579–587.
- Seeliger, E., Wronski, T., Ladwig, M., Rebeschke, T., Persson, P. B., & Reinhardt, H. W. (2005). The “body fluid pressure control system” relies on the renin-angiotensin-aldosterone system: Balance studies in freely moving dogs. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32(5–6), 394–399.
- Shimada, T., Kakitani, M., Yamazaki, Y., Hasegawa, H., Takeuchi, Y., Fujita, T., Fukumoto, S., Tomizuka, K., & Yamashita, T. (2004). Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 113(4), 561–568.
- Sindler, A. L., Fleenor, B. S., Calvert, J. W., Marshall, K. D., Zigler, M. L., Lefer, D. J., & Seals, D. R. (2011). Nitrite supplementation reverses vascular endothelial dysfunction and large elastic artery stiffness with aging. *Aging Cell*, 10(3), 429–437.

- Smith, P. A., Graham, L. N., Mackintosh, A. F., Stoker, J. B., & Mary, D. A. S. G. (2004). Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *American Journal of Hypertension*, 17(3), 217–222.
- Snieder, H., Harshfield, G. A., & Treiber, F. A. (2003). Heritability of blood pressure and hemodynamics in African- and European-American youth. *Hypertension*, 41(6), 1196–1201.
- Sopjani, M., & Dërmaku-Sopjani, M. (2016). *Klotho-Dependent Cellular Transport Regulation* (pp. 59–84).
- Tewelde, S. Z., Liu, S. S., & Winters, M. E. (2018). Cardiogenic Shock. *Cardiology Clinics*, 36(1), 53–61.
- Torrellas, C. (2014). Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics*, 05(02).
- Torres, P.-U., Prié, D., Molina-Blétry, V., Beck, L., Silve, C., & Friedlander, G. (2007). Klotho: An antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney International*, 71(8), 730–737.
- Tsujikawa, H., Kurotaki, Y., Fujimori, T., Fukuda, K., & Nabeshima, Y.-I. (2003). Klotho, a Gene Related to a Syndrome Resembling Human Premature Aging, Functions in a Negative Regulatory Circuit of Vitamin D Endocrine System. *Molecular Endocrinology*, 17(12), 2393–2403.
- Tsuruoka, S., Nishiki, K., Ioka, T., Ando, H., Saito, Y., Kurabayashi, M., Nagai, R., & Fujimura, A. (2006). Defect in parathyroid-hormone-induced luminal calcium absorption in connecting tubules of Klotho mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(10), 2762–2767.
- Ullian, M. E., Hutchison, F. N., Hazen-Martin, D. J., & Morinelli, T. A. (1993). Angiotensin II-aldosterone interactions on protein synthesis in vascular smooth muscle cells. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 264(6 33-6).
- Ullian, M. E., Schelling, J. R., & Linas, S. L. (1992). Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. *Hypertension*, 20(1), 67–73.

- Ullian, Michael E., & Fine, J. J. (1994). Mechanisms of enhanced angiotensin II–stimulated signal transduction in vascular smooth muscle by aldosterone. *Journal of Cellular Physiology*, 161(2), 201–208.
- Urakawa, I., Yamazaki, Y., Shimada, T., Iijima, K., Hasegawa, H., Okawa, K., Fujita, T., Fukumoto, S., & Yamashita, T. (2006). Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*, 444(7120), 770–774.
- Vacalla, C. M. H., & Theil, T. (2002). Cst, a novel mouse gene related to Drosophila Castor, exhibits dynamic expression patterns during neurogenesis and heart development. *Mechanisms of Development*, 118(1–2), 265–268.
- Vieth, J. T., & Lane, D. R. (2017). Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 31(6), 1045–1060.
- White, K. E., Carn, G., Lorenz-Depiereux, B., Benet-Pages, A., Strom, T. M., & Econs, M. J. (2001). Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney International*, 60(6), 2079–2086.
- Woodard, G. E., & Rosado, J. A. (2008). Chapter 3 Natriuretic Peptides in Vascular Physiology and Pathology. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 268(08), 59–93.
- Wu, P.-H., Westerberg, P.-A., Kindmark, A., Tivesten, Å., Karlsson, M. K., Mellström, D., Ohlsson, C., Fellström, B., Linde, T., & Ljunggren, Ö. (2020). The association between Single Nucleotide Polymorphisms of Klotho Gene and Mortality in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *Scientific Reports*, 10(1), 10243.
- Wu, Y. Y., Chang, C. L., Chuang, Y. J., Wu, J. E., Tung, C. H., Chen, Y. C., Chen, Y. L., Hong, T. M., & Hsu, K. F. (2016). CASZ1 is a novel promoter of metastasis in ovarian cancer. *American Journal of Cancer Research*, 6(6), 1253–1270.
- Xu, C., Song, R., Yang, J., Jiang, B., Wang, X., Wu, W., & Zhang, W. (2013). Klotho gene polymorphism of rs3752472 is associated with the risk of urinary calculi in the population of Han nationality in Eastern China. *Gene*, 526(2), 494–497.
- Xu, Y., & Sun, Z. (2015). Molecular Basis of Klotho: From Gene to Function in Aging. *Endocrine Reviews*, 36(2), 174–193.

Zanger, U. M. (2010). Pharmacogenetics – challenges and opportunities ahead. *Frontiers in Pharmacology*.

Zou, D., Wu, W., He, Y., Ma, S., & Gao, J. (2018). The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 19(1), 285.



EKLER

EK 1

HASTA GRUBU DNA KONSANTRASYON VE SAFLIK ÖLÇÜMLERİ

Sıra	ng/ μ L	A260/280	A260/230
Y-HT-HASTA-1	43,30	1,26	2,25
Y-HT-HASTA-2	74,90	1,65	2,17
Y-HT-HASTA-3	36,20	1,21	1,37
Y-HT-HASTA-4	35,60	1,28	1,98
Y-HT-HASTA-5	23,65	1,35	1,71
Y-HT-HASTA-6	45,95	1,15	1,11
Y-HT-HASTA-7	35,65	1,78	4,51
Y-HT-HASTA-8	12,15	1,85	0,88
Y-HT-HASTA-9	34,85	1,92	4,77
Y-HT-HASTA-10	39,75	2,24	2,71
Y-HT-HASTA-11	63,85	1,43	1,71
Y-HT-HASTA-12	18,90	1,57	1,60
Y-HT-HASTA-13	70,10	1,76	2,07
Y-HT-HASTA-14	31,20	1,26	0,82
Y-HT-HASTA-15	26,50	1,53	2,70
Y-HT-HASTA-16	83,60	1,47	0,97
Y-HT-HASTA-17	33,80	1,78	4,00
Y-HT-HASTA-18	25,00	1,68	2,67
Y-HT-HASTA-19	53,35	1,68	1,26
Y-HT-HASTA-20	38,35	1,63	1,84
Y-HT-HASTA-21	47,35	1,62	1,94
Y-HT-HASTA-22	34,25	1,59	2,49
Y-HT-HASTA-23	68,25	1,45	2,04
Y-HT-HASTA-24	21,75	1,38	1,89
Y-HT-HASTA-25	24,15	1,48	2,52
Y-HT-HASTA-26	75,00	1,79	1,96
Y-HT-HASTA-27	51,10	1,81	2,24
Y-HT-HASTA-28	30,40	1,80	4,00
Y-HT-HASTA-29	108,00	1,88	2,67
Y-HT-HASTA-30	63,20	1,79	1,91
Y-HT-HASTA-31	34,30	1,78	2,15
Y-HT-HASTA-32	117,70	1,57	0,98
Y-HT-HASTA-33	185,70	1,82	2,01

EK 1'in Devamı

Y-HT-HASTA-34	81,20	1,55	1,66
Y-HT-HASTA-35	45,00	1,32	1,12
Y-HT-HASTA-36	48,20	1,35	1,49
Y-HT-HASTA-37	38,80	1,31	1,73
Y-HT-HASTA-38	34,50	1,21	1,48
Y-HT-HASTA-39	25,50	1,71	3,47
Y-HT-HASTA-40	32,20	1,30	1,38
Y-HT-HASTA-41	25,30	1,34	1,99
Y-HT-HASTA-42	44,90	1,84	3,83
Y-HT-HASTA-43	32,90	1,23	1,97
Y-HT-HASTA-44	47,80	1,21	1,48
Y-HT-HASTA-45	140,90	1,45	1,85
Y-HT-HASTA-46	62,40	1,41	1,27
Y-HT-HASTA-47	13,95	1,29	0,53
Y-HT-HASTA-48	45,85	1,46	1,32
Y-HT-HASTA-49	13,05	1,08	0,46
Y-HT-HASTA-50	100,95	1,52	1,56
Y-HT-HASTA-51	88,75	1,45	1,42
Y-HT-HASTA-52	104,55	1,52	1,55
Y-HT-HASTA-53	51,05	1,35	1,75
Y-HT-HASTA-54	48,90	1,84	2,69
Y-HT-HASTA-55	27,90	1,75	2,98
Y-HT-HASTA-56	37,40	1,80	2,99
Y-HT-HASTA-57	53,60	1,57	1,28
Y-HT-HASTA-58	57,60	1,91	2,16
Y-HT-HASTA-59	19,00	1,58	8,83
Y-HT-HASTA-60	37,00	1,76	5,97
Y-HT-HASTA-61	29,05	1,53	1,22
Y-HT-HASTA-62	44,95	1,46	1,30
Y-HT-HASTA-63	42,35	1,37	1,09
Y-HT-HASTA-64	11,05	1,26	1,48
Y-HT-HASTA-65	10,35	1,25	0,57
Y-HT-HASTA-66	23,65	1,77	1,05
Y-HT-HASTA-67	38,75	1,48	2,03
Y-HT-HASTA-68	20,55	0,69	1,07
Y-HT-HASTA-69	32,25	1,60	1,58
Y-HT-HASTA-70	20,05	2,40	10,76
Y-HT-HASTA-71	50,45	1,22	1,42

EK 1'in devamı

Y-HT-HASTA-72	27,05	1,14	0,65
Y-HT-HASTA-73	41,25	1,32	1,30
Y-HT-HASTA-74	34,95	1,40	1,44
Y-HT-HASTA-75	29,10	1,84	12,13
Y-HT-HASTA-76	29,40	1,89	8,65
Y-HT-HASTA-77	31,20	1,29	1,06
Y-HT-HASTA-78	17,20	1,50	1,83
Y-HT-HASTA-79	45,90	1,19	0,78
Y-HT-HASTA-80	48,40	1,51	3,47
Y-HT-HASTA-81	20,90	1,36	0,91
Y-HT-HASTA-82	53,70	1,42	1,38
Y-HT-HASTA-83	45,60	1,45	1,46
Y-HT-HASTA-84	20,10	1,21	0,63
Y-HT-HASTA-85	73,00	1,48	1,45
Y-HT-HASTA-86	55,40	1,31	1,42
Y-HT-HASTA-87	19,20	1,41	1,36
Y-HT-HASTA-88	31,30	1,34	1,45
Y-HT-HASTA-89	84,05	1,49	1,61
Y-HT-HASTA-90	108,55	1,65	1,87
Y-HT-HASTA-91	39,75	1,26	1,94
Y-HT-HASTA-92	22,95	1,27	1,28
Y-HT-HASTA-93	40,05	1,31	1,66
Y-HT-HASTA-94	93,25	1,42	1,34
Y-HT-HASTA-95	96,45	1,60	1,96
Y-HT-HASTA-96	41,20	1,43	2,26
Y-HT-HASTA-97	66,30	1,43	1,78
Y-HT-HASTA-98	29,20	1,35	5,84
Y-HT-HASTA-99	57,10	1,36	1,75
Y-HT-HASTA-100	76,50	1,15	0,97
Y-HT-HASTA-101	52,40	1,36	1,77
Y-HT-HASTA-102	61,80	1,31	1,62
Y-HT-HASTA-103	14,55	1,29	4,01
Y-HT-HASTA-104	94,35	1,37	1,60
Y-HT-HASTA-105	50,85	1,44	1,06
Y-HT-HASTA-106	39,85	1,41	3,91
Y-HT-HASTA-107	43,15	1,11	1,56
Y-HT-HASTA-108	74,15	1,30	1,53
Y-HT-HASTA-109	86,45	1,68	1,74

Ek 1'in devamı

Y-HT-HASTA-110	87,55	1,37	1,06
Y-HT-HASTA-111	26,15	1,27	1,97
Y-HT-HASTA-112	63,45	1,33	1,42
Y-HT-HASTA-113	65,25	1,28	1,38
Y-HT-HASTA-114	28,05	1,15	1,63
Y-HT-HASTA-115	39,55	1,46	3,51
Y-HT-HASTA-116	46,45	1,62	4,66
Y-HT-HASTA-117	5,70	1,35	2,42
Y-HT-HASTA-118	21,70	1,43	2,61
Y-HT-HASTA-119	15,60	1,28	1,08
Y-HT-HASTA-120	121,40	1,76	2,00
Y-HT-HASTA-121	39,50	1,31	2,10
Y-HT-HASTA-122	17,90	1,28	8,52
Y-HT-HASTA-123	66,80	1,51	1,55
Y-HT-HASTA-124	21,30	1,42	1,61
Y-HT-HASTA-125	84,90	1,46	1,57
Y-HT-HASTA-126	11,30	1,40	1,71
Y-HT-HASTA-127	33,55	1,42	2,96
Y-HT-HASTA-128	84,90	1,36	1,40
Y-HT-HASTA-129	38,70	1,41	2,66
Y-HT-HASTA-130	40,95	1,34	1,65
Y-HT-HASTA-131	61,05	1,38	1,37
Y-HT-HASTA-132	10,45	1,42	4,40
Y-HT-HASTA-133	34,55	1,21	1,71
Y-HT-HASTA-134	63,65	1,41	1,13
Y-HT-HASTA-135	45,75	1,20	1,57
Y-HT-HASTA-136	40,10	1,34	1,34
Y-HT-HASTA-137	27,80	1,15	1,66
Y-HT-HASTA-138	56,70	1,19	1,18
Y-HT-HASTA-139	32,60	1,27	1,26
Y-HT-HASTA-140	25,10	1,34	1,85
Y-HT-HASTA-141	36,90	1,66	1,40
Y-HT-HASTA-142	17,80	1,26	1,09
Y-HT-HASTA-143	29,40	1,40	1,08
Y-HT-HASTA-144	48,30	1,64	1,32
Y-HT-HASTA-145	27,70	1,35	0,75
Y-HT-HASTA-146	34,60	1,65	2,75
Y-HT-HASTA-147	18,48	1,35	0,88

Ek 1'in devamı

Y-HT-HASTA-148	18,31	1,66	0,74
Y-HT-HASTA-149	15,84	1,15	0,68
Y-HT-HASTA-150	28,03	1,55	0,7
Y-HT-HASTA-151	16,42	1,56	0,66
Y-HT-HASTA-152	16,11	1,39	0,93
Y-HT-HASTA-153	17,06	1,33	0,67
Y-HT-HASTA-154	14,87	1,33	1,04
Y-HT-HASTA-155	15,78	1,74	0,84
Y-HT-HASTA-156	25,08	1,4	0,67
Y-HT-HASTA-157	14,83	1,52	0,67
Y-HT-HASTA-158	23,36	1,44	0,75
Y-HT-HASTA-159	25,44	1,49	0,97
Y-HT-HASTA-160	15,19	1,39	0,86
Y-HT-HASTA-161	80,04	1,43	0,68
Y-HT-HASTA-162	22,63	1,34	0,94
Y-HT-HASTA-163	29,81	1,63	0,88
Y-HT-HASTA-164	25,62	1,51	1,01
Y-HT-HASTA-165	19,7	1,36	0,64
Y-HT-HASTA-166	15,63	1,36	0,84
Y-HT-HASTA-167	19,76	1,48	1,76
Y-HT-HASTA-168	43,66	1,44	0,89
Y-HT-HASTA-169	31,78	1,14	0,93
Y-HT-HASTA-170	22,8	1,49	1,24
Y-HT-HASTA-171	27,46	1,28	0,8
Y-HT-HASTA-172	9,56	1,01	0,47
Y-HT-HASTA-173	28,54	1,44	0,83
Y-HT-HASTA-174	29,28	1,32	0,74
Y-HT-HASTA-175	19,76	1,11	0,47
Y-HT-HASTA-176	10,56	1,11	0,38
Y-HT-HASTA-177	9,32	0,44	0,82
Y-HT-HASTA-178	23,37	1,29	0,43
Y-HT-HASTA-179	22,35	1,18	1
Y-HT-HASTA-180	37,86	1,39	0,57
Y-HT-HASTA-181	44,57	1,43	0,81
Y-HT-HASTA-182	40,68	1,53	0,92
Y-HT-HASTA-183	51,05	1,42	0,62
Y-HT-HASTA-184	36,84	1,42	0,69
Y-HT-HASTA-185	13,33	1,15	0,63

Ek 1'in devamı

Y-HT-HASTA-186	25,14	1,57	0,65
Y-HT-HASTA-187	25,75	1,59	0,74
Y-HT-HASTA-188	19,83	1,38	0,82
Y-HT-HASTA-189	9,19	2,21	0,39
Y-HT-HASTA-190	16,15	1,63	1,14
Y-HT-HASTA-191	36,5	1,7	1,33
Y-HT-HASTA-192	34,05	2,63	0,74
Y-HT-HASTA-193	15,55	1,32	0,66
Y-HT-HASTA-194	14,75	2,2	0,17
Y-HT-HASTA-195	47,95	1,68	0,17
Y-HT-HASTA-196	21,25	1,31	0,74
Y-HT-HASTA-197	16,05	1,2	0,53
Y-HT-HASTA-198	13,05	1,21	0,43
Y-HT-HASTA-199	22	1,29	0,77
Y-HT-HASTA-200	15,8	1,4	0,64
Y-HT-HASTA-201	28,9	0,99	0,27
Y-HT-HASTA-202	12,2	1,39	0,56
Y-HT-HASTA-203	10,3	1,23	0,44
Y-HT-HASTA-204	8,7	1,3	0,87
Y-HT-HASTA-205	13,6	1,28	0,53
Y-HT-HASTA-206	15	1,31	0,48
Y-HT-HASTA-207	24,6	1,55	1,36
Y-HT-HASTA-208	52,9	1,37	0,66
Y-HT-HASTA-209	14,6	1,08	0,33
Y-HT-HASTA-210	9,5	1,32	0,53
Y-HT-HASTA-211	2,2	1,37	0,7
Y-HT-HASTA-212	10,6	1,34	0,77
Y-HT-HASTA-213	31,2	1,45	1,07
Y-HT-HASTA-214	14,35	1,51	1,06
Y-HT-HASTA-215	9,5	1,32	0,53
Y-HT-HASTA-216	12,6	1,21	1,36
Y-HT-HASTA-217	11,11	1,29	0,66
Y-HT-HASTA-218	13,20	1,4	0,33
Y-HT-HASTA-219	9,2	0,99	0,53
Y-HT-HASTA-220	9,5	1,39	0,7
Y-HT-HASTA-221	5,5	1,23	0,39
Y-HT-HASTA-222	3,8	1,3	1,14
Y-HT-HASTA-223	7,6	1,31	1,33
Y-HT-HASTA-224	12,6	1,2	0,74
Y-HT-HASTA-225	9,5	1,21	0,66
Y-HT-HASTA-226	11,23	1,29	0,56

EK 2**KONTROL GRUBU DNA KONSANTRASYON VE SAFLIK ÖLÇÜMLERİ**

Sıra	ng/μL	A260/280	A260/230
Y-Kontrol-1	23,50	1,36	1,38
Y-Kontrol-2	51,40	1,30	0,55
Y-Kontrol-3	22,40	1,39	1,07
Y-Kontrol-4	20,50	1,38	0,61
Y-Kontrol-5	32,40	1,25	1,36
Y-Kontrol-6	32,60	1,52	1,10
Y-Kontrol-7	55,80	1,25	0,47
Y-Kontrol-8	84,50	1,60	1,31
Y-Kontrol-9	19,55	1,12	0,76
Y-Kontrol-10	28,40	1,48	1,24
Y-Kontrol-11	42,50	1,49	0,71
Y-Kontrol-12	15,40	1,54	4,10
Y-Kontrol-13	21,50	1,24	1,46
Y-Kontrol-14	79,10	1,45	1,18
Y-Kontrol-15	36,25	1,72	7,05
Y-Kontrol-16	20,85	1,22	2,65
Y-Kontrol-17	53,65	1,22	0,97
Y-Kontrol-18	43,95	1,48	1,91
Y-Kontrol-19	34,25	1,20	0,93
Y-Kontrol-20	30,15	1,21	0,95
Y-Kontrol-21	67,45	1,03	0,66
Y-Kontrol-22	23,15	1,12	2,12
Y-Kontrol-23	17,65	1,31	1,22
Y-Kontrol-24	11,25	1,43	1,00
Y-Kontrol-25	40,65	1,50	1,25
Y-Kontrol-26	27,55	1,49	2,44
Y-Kontrol-27	92,45	1,48	1,40
Y-Kontrol-28	29,60	1,14	0,44
Y-Kontrol-29	87,00	1,51	2,32
Y-Kontrol-30	70,50	1,34	1,33
Y-Kontrol-31	61,20	1,32	0,99
Y-Kontrol-32	59,20	1,39	1,76
Y-Kontrol-33	46,90	1,46	2,79
Y-Kontrol-34	39,30	1,75	4,86
Y-Kontrol-35	62,75	1,32	0,58
Y-Kontrol-36	61,25	1,67	1,49
Y-Kontrol-37	40,55	1,53	1,72

Ek 2'nin devamı

Y-Kontrol-38	39,65	1,47	1,39
Y-Kontrol-39	33,65	1,45	4,65
Y-Kontrol-40	34,25	1,45	2,82
Y-Kontrol-41	34,65	1,09	0,41
Y-Kontrol-42	60,50	1,68	2,65
Y-Kontrol-43	41,90	1,20	0,80
Y-Kontrol-44	33,00	1,46	1,50
Y-Kontrol-45	23,15	1,12	2,12
Y-Kontrol-46	17,65	1,31	1,22
Y-Kontrol-47	11,25	1,43	3,20
Y-Kontrol-48	40,65	1,50	1,25
Y-Kontrol-49	27,55	1,49	2,44
Y-Kontrol-50	92,45	1,48	1,40
Y-Kontrol-51	29,60	1,14	0,44
Y-Kontrol-52	32,40	1,52	1,36
Y-Kontrol-53	32,60	1,25	1,10
Y-Kontrol-54	55,80	1,60	0,97
Y-Kontrol-55	84,50	1,12	1,91
Y-Kontrol-56	19,55	1,48	0,93
Y-Kontrol-57	87,00	1,49	0,95
Y-Kontrol-58	70,50	1,54	0,66
Y-Kontrol-59	61,20	1,24	2,12
Y-Kontrol-60	59,20	1,45	1,22
Y-Kontrol-61	46,90	1,46	1,00
Y-Kontrol-62	27,3	1,8	0,56
Y-Kontrol-63	25,2	1,59	0,68
Y-Kontrol-64	18,41	1,4	0,88
Y-Kontrol-65	17,78	1,68	0,77
Y-Kontrol-66	24,35	1,3	1,05
Y-Kontrol-67	28,86	1,46	0,63
Y-Kontrol-68	23,73	1,54	0,97
Y-Kontrol-69	31,05	1,49	0,9
Y-Kontrol-70	32,31	1,48	0,74
Y-Kontrol-71	21,59	1,36	0,62
Y-Kontrol-72	20,16	1,3	0,86
Y-Kontrol-73	11,5	1,11	0,63
Y-Kontrol-74	23,98	1,53	0,81
Y-Kontrol-75	40,51	1,45	0,79
Y-Kontrol-76	28,86	1,46	0,81

Ek 2'nin devamı

Y-Kontrol-77	23,72	1,49	0,77
Y-Kontrol-78	22,46	1,51	0,74
Y-Kontrol-79	23,36	1,61	0,8
Y-Kontrol-80	26,42	1,86	1,07
Y-Kontrol-81	28,48	1,53	0,79
Y-Kontrol-82	22,92	1,46	0,73
Y-Kontrol-83	17,73	1,97	0,82
Y-Kontrol-84	13,02	1,23	0,63
Y-Kontrol-85	21,89	1,42	0,35
Y-Kontrol-86	21,02	1,76	0,35
Y-Kontrol-87	9,74	1,26	0,64
Y-Kontrol-88	19,14	1,55	0,94
Y-Kontrol-89	12,8	1,3	0,56
Y-Kontrol-90	9,2	1,03	0,73
Y-Kontrol-91	6,32	1,29	0,65
Y-Kontrol-92	7,68	1,13	0,44
Y-Kontrol-93	5,87	1,14	0,47
Y-Kontrol-94	7,71	1,29	0,44
Y-Kontrol-95	9,4	1,15	0,57
Y-Kontrol-96	9,74	1,09	0,47
Y-Kontrol-97	12,27	1,06	0,35
Y-Kontrol-98	52,3	1,86	2,3
Y-Kontrol-99	1,69	0,51	0,44
Y-Kontrol-100	12,15	1,13	0,63
Y-Kontrol-101	12,05	1,81	1,89
Y-Kontrol-102	26,15	1,54	1,11
Y-Kontrol-103	14,15	1,59	0,88
Y-Kontrol-104	31,65	1,82	2,06
Y-Kontrol-105	19,95	1,6	1,01
Y-Kontrol-106	21,8	1,32	0,65
Y-Kontrol-107	7,2	1,05	0,33
Y-Kontrol-108	24,1	1,79	0,68
Y-Kontrol-109	25,2	1,68	0,91
Y-Kontrol-110	17,25	0,72	0,62
Y-Kontrol-111	26,95	1,06	0,37
Y-Kontrol-112	19,65	0,97	0,22
Y-Kontrol-113	50,85	1,82	0,78
Y-Kontrol-114	30,05	1,21	0,69
Y-Kontrol-115	6,35	1,39	0,5

Ek 2'nin devamı

Y-Kontrol-116	8,35	1,31	0,42
Y-Kontrol-117	10,05	1,42	0,72
Y-Kontrol-118	6,25	1,26	0,62
Y-Kontrol-119	27,75	1,69	1,74
Y-Kontrol-120	22,95	1,44	1,18
Y-Kontrol-121	21,1	1,25	1,11
Y-Kontrol-122	4,2	1,36	1,29
Y-Kontrol-123	30,8	1,11	1,1
Y-Kontrol-124	13,35	1,59	2,05
Y-Kontrol-125	34,8	1,28	0,95
Y-Kontrol-126	15,15	1,65	1,47



EK 3 ETİK



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



Sayı : E-18920478-050.01.04-2100224881
Konu : Başvuru İncelemesi(Doç. Dr. Meliha Merve
ÇİÇEKLİYURT)

22.11.2021

Sayın Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Castor Çinko Parmak (CASZ1) ve Klotho (KL) Gen Polimorfizmleri İle Hipertansiyon Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı 2011-KAEK- 27/2021-2100142459 no' lu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 03.11.2021 tarih ve 08-13 no' lu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :03.11.2021
Karar No :2021-08

Karar-13) 2011-KAEK-27/2021-2100142459 no'lu araştırma Etik Kurul üyeleri tarafından değerlendirilmiştir. Proje Yürütücüsü Doç. Dr. Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT' un çalışması Etik Kurultarafından değerlendirilmiş olup; yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR**" kararı verilmiştir.