

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA  
ENDOTELİN 1 VE ADDUSİN GEN POLİMORFİZMİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Vedat DAĞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ  
2013**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER

**Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**Danışman**

\_\_\_\_\_

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## İTHAF

*“Canımdan değerli hayat arkadaşım birtanecik eşim Dilek GÜNEŞ DAĞ ve canım oğlum Muhammed Alper DAĞ’a ithaf ediyorum”*

## TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim süresince, gerekse tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. İsa KILIÇARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri BOZDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER'e,

Genetik analizlerin değerlendirilmesi ve tez yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Uzman Kürşat KARGÜN'e, istatistiksel analizlerin değerlendirilmesi ve tez yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a,

Çalışmaya katılmayı kabul ederek bana destek veren hastalara,

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm acil tıp araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve diğer tüm acil servis personeline;

Hiçbir zaman desteğini, yardımlarını ve sevgisini eksik etmeyen eşim Öğr. Gör. Dilek GÜNEŞ DAĞ ve canım oğluma,

Hayatım boyunca bana destek veren aileme

...teşekkürlerimi sunuyorum

## ÖZET

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Endotelin 1, damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli polipeptiddir. Addusin her yerde bulunan bir hücre iskelet proteinidir ve iyon transportu gibi çeşitli diğer hücre fonksiyonlarını aktin ile spektrin bağlanmasını teşvik ederek modüle edebilir.

Bu çalışmada; Acil Servisimizde akut miyokard enfarktüsü tanısı konan hastalarda, akut miyokard enfarktüsü tanısı ile endotelin 1 ve addusin gen polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığını araştırıldı.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran, acil serviste akut miyokard enfarktüsü tanısı konulan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 2-3 cc kan alınıp, Tıbbi Genetik Laboratuvarında DNA izolasyonu yapıldı. Multibl PCR yöntemi ile ilgili gen bölge mutasyonları çalışıldı.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $60,46 \pm 13,81$ , kontrol grubunun ise  $59,30 \pm 12,43$  yıldır ( $p > 0,05$ ). AMI tanısı alan hastaların 41'i erkek (%82), 9'u kadın (%18), kontrol grubunun 34'ü erkek (%68), 16'sı kadın (%32) idi.

Çalışmamızda hasta grubunda endotelin 1 Lys198Asn, endotelin 1 rs10478694 ve addusin Gly460Trp için mutant fenotip sıklığı sırasıyla; %18, %12, %0 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sırasıyla %10, %8, %6 bulunmuştur. Endotelin 1 ve addusin genlerinin her üç genotipte de görülme sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Sonuç olarak bilinen risk faktörlerinin AMI etyopatogenezinde endotelin 1 ve addusin gen polimorfizminden bağımsız rol oynadığı. Endotelin 1 ve addusin polimorfizmlerinin KAH için risk oluşturmadığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyokard infarktüsü, endotelin 1, addusin.

## ABSTRACT

### THE INVESTIGATION OF ENDOTHELIN 1 AND ADDUCIN GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Coronary heart disease (CHD) leads to the first cause of morbidity and also mortality in the developed countries and as well as in our country. Endothelin 1 formed by vascular smooth muscle and showing paracrine and autocrine effects is an polypeptide with 21 amino acid. Adducin a ubiquitous cytoskeletal protein and can modulate a variety of cell functions, such as ion transportation by promoting the binding of actin spectrin.

In this study, the presence of relationship of acute myocardial infarction with endothelin1 and adducin gene polymorphism was investigated in patients with acute myocardial infarction diagnosed at the Department of Emergency Medicine.

The study group consisted of 50 patients admitted to and diagnosed at the Department of Emergency Medicine, Firat University Hospital and the control group consisted of 50 healthy person were included in the study. 2 or 3 cc blood taken from the members of the study group and put into the tubes with EDTA underwent DNA extraction at the Laboratory of Medical Genetics. Mutation in gene region were investigated by multiple PCR method.

The mean age of the patient group was  $60,46 \pm 13,81$ , the mean age of the control group was  $59,30 \pm 12,4$  ( $p > 0.05$ ). Of the patients with AMI was 41 males (82%), 9 females (18%), of the control group was 34(68%) males and 16 females (32%).

In the patient group, mutant phenotype frequencies for endothelin 1 Lys198Asn, endothelin 1 rs10478694 and adducin Gly460Trp were found %18, 12% and 0%, respectively. In the control group, these were found %10, 8% and 6%, respectively. The incidence of Endothelin 1 and adducin genes in each of three genotypes was not significant ( $p > 0.05$ ).

As a result, it was shown that known risk factors play independent role from endothelin 1 and adducin for the etiopathogenesis of AMI, also endothelin 1 and adducin were not a risk factor for CAD.

**Keywords:** Acute myocardial infarction, endothelin, adducin

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>İTHAF</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Ateroskleroz	2
1.1.1. Aterosklerozun Histopatolojisi	2
1.1.2. Aterosklerozun Patogenezi	3
1.1.3. Aterosklerozun Risk Faktörleri	4
1.1.3.1. Major Risk Faktörleri	5
1.1.3.2. Minör Risk Faktörleri	8
1.2. Akut Miyokard İnfarktüsü	8
1.2.1 Akut Miyokard İnfarktüsünde Semptomlar	8
1.2.2. Akut Miyokard İnfarktüsünde Tanı	9
1.2.3. Akut Miyokard İnfarktüsünde ayırıcı tanı	9
1.2.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde EKG	10
1.2.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Laboratuar	11
1.2.5.1. Laktat Dehidrogenaz	11
1.2.5.2. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri	11
1.2.5.3. Troponinler	12
1.2.5.4. Miyoglobin	12
1.2.5.5. Diğer Laboratuar Ölçümleri	13
1.3. Endotelinler	13
1.3.1. Endotelin-1	14
1.3.2. Endotelinlerin Sentezi	14

1.3.3. Endotelin Reseptörleri	15
1.3.4. Endotelinlerin Hücrel Etki Mekanizmaları	16
1.3.5. Endotelinlerin Klinik Önemi	16
1.3.6. Endotelinlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	17
1.3.7. Endotelinlerin Renal Sistem Üzerine Etkileri	17
1.3.8. Endotelinlerin Etkilerine Genel Bakış	18
1.4. Addusin	19
1.4.1 Addusinin Biyokimyasal Fonksiyonları	20
1.4.2. Addusin Polimorfizmi ve İlişkili Durumlar	22
1.4.2.1. Addusin Polimorfizmi ve Esansiyel Hipertansiyon	22
1.4.2.2. Addusin Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıklar	23
1.4.2.3. Addusin Polimorfizmi ve Renal Hastalıklar	23
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Bireylerin Seçimi	24
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	24
2.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	24
2.4. Kimyasal Maddeler	25
2.5. Genomik DNA İzolasyonu	25
2.6. Genotipleme	26
2.6.1. Çalışma yöntemi	29
2.6.2. Real Time PCR	29
2.6.3. Hidroliz Probu	29
2.7. Biyoistatistiksel Değerlendirme	30
<b>3. BULGULAR</b>	<b>31</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>35</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>51</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Ateroskleroz Risk Faktörleri	5
<b>Tablo 2.</b> Plazma endotelin düzeylerinin arttığı klinik durumlar	16
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	31
<b>Tablo 4.</b> Akut miyokard enfarktüsü tanısı alan hastaların acil servise başvuru şikayetleri	31
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol grubunda Endotelin 1 ve Adducin gen polimorfizimlerinin genotip dağılımları	32
<b>Tablo 6.</b> Hasta grubuna ait risk faktörleri ile gen polimorfizimlerinin karşılaştırılması	34

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Hipertansif rat ve insanlarda tespit edilmiş ADD1, ADD2 ve ADD3 tek nükleotid polimorfizm (TNP) gen yapısı	20
<b>Şekil 2.</b>	Renal tübüler hücre içinde hücre iskeleti ve membran proteini ile adducin etkileşiminin şematik modeli	21
<b>Şekil 3.</b>	Wild tip multicomponent plot görünümü	26
<b>Şekil 4.</b>	Wild tip amplification plot görünümü	26
<b>Şekil 5.</b>	Heterozigot tip multicomponent plot görünümü	27
<b>Şekil 6.</b>	Heterozigot tip amplification plot görünümü	27
<b>Şekil 7.</b>	Mutant tip multicomponent plot görünümü	28
<b>Şekil 8.</b>	Mutant tip amplification plot görünümü	28
<b>Şekil 9.</b>	TaqMan prob mantığı ile Real Time PCR reaksiyonu. Yeşil Küre - Reporter. Kırmızı Küre - Quencher.	30
<b>Şekil 10.</b>	Endotelin 1 Lys198Asn'in genotip % dağılımı	33
<b>Şekil 11.</b>	Endotelin 1 rs1047894'ün genotip % dağılımı	33
<b>Şekil 12.</b>	Addusin Gly460Trp genotip % dağılımı	34

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACC/AHA</b>	: American Heart Assosiation
<b>ADD</b>	: Addusin
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>ANP</b>	: Atrial Natriüretik Peptid
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>cTnC</b>	: Troponin C
<b>cTnI</b>	: Troponin I
<b>cTnT</b>	: Troponin T
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology
<b>ET-1</b>	: Endotelin 1
<b>ET-2</b>	: Endotelin 2
<b>ET-3</b>	: Endotelin 3
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İKH</b>	: İskemik Kalp Hastalığı
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>LBBB</b>	: Left Bundle Branch Blok
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>TxA2</b>	: Tromboksan A2
<b>USAP</b>	: Unstabil Angina Pectoris

## 1. GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların muhtemelen en sık karşılaşılan örneğidir. (1)

Yapılan son çalışmalar tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar dan ölüm oranını 1990 ve 2020 yılları arasında %28,9'dan %36,3'e yükseleceğini göstermektedir (2). Kardiyovasküler hastalığa bağlı kadın ölüm oranları 1984 de erkek ölüm oranlarını geçmiştir ve son 30 yıl içinde azalma göstermiştir (3). Her yıl Amerika Birlesik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık 1 milyon kişi akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirmektedir (4). Koroner arter hastalığı genellikle orta yaşlarda görülür. Miyokard infarktüsünün yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalardan meydana gelirken; KAH' dan ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (5). Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneğinin öncülüğünde 1990'dan beri yürütülen TEKHARF (Türk Eriskinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye de 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve bu sayının her yıl 90 bin civarında arttığı saptanmıştır (6). Kalp hastalığına bağlı ölümlerde ise son bir yılda 92 bin'i erkek 61 bin'i kadın olmak üzere toplam 153 bin kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (7). TEKHARF Çalışması erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde %0,52, kadınlarda ise %0,32 olarak bulmuştur. Nedeni bilinen ölümler arasında Koroner kalp hastalığına bağlı ölüm %42,5'lik bir pay ile başı çekmiş onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedeni ölümler izlemiştir (7).

Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerde ki gibi genç yapıda iken, toplumumuzda koroner hastalık mortalitesinin yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlarda ki kadar yüksek olması, hem günümüz hem de gelecek için kaygı vericidir. Bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılına kadar halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir (8). Yakın gelecekte 3. dünya ülkelerinde, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm, önde gelen ölüm nedeni olarak infeksiyonun yerini alacaktır (9).

Koroner arter hastalığı etyolojisinde birçok etken rol oynamakta ve en çok ateroskleroz suçlanmaktadır. Koroner arter hastalığı gelişimi uzun bir asemptomatik faz ile karakterizedir. Bu süreç yaklaşık on yıl kadar sürer ve sonuçta aterosklerotik plak oluşumuna ilerler. Bu plaklar kararsız veya obstrüktif hale geldiği zaman iskemik sendromlara yol açar, ateroskleroz ve KAH'nın klinik belirtileri görülür (10).

### **1.1. Ateroskleroz**

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da, mortalitenin birinci nedeni olabileceğini bildirmiştir (11).

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve mediasında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalığıdır. En sık koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis tutulurken daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterler de tutulmaktadır (12).

Bozulmuş endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelir (13).

Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayı olarak tanımlanır. Tromboz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu gelişen aterosklerozun en önemli komplikasyonudur. Plaktaki trombotik olaylar, damarlarda tıkaçıcı lezyonların oluşmasına sebep olarak akut iskemik semptomlara yol açan klinik durumları oluşturur. Aterosklerotik ve tromboz olarak adlandırılan bu iki ayrı süreç birbirleriyle sıkı bir etkileşim içindedir ve aterotromboz olarak tanımlanır (14, 15).

#### **1.1.1. Aterosklerozun Histopatolojisi**

Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlara bağlıdır. Plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve bunların nasıl geliştikleri konusunda değişik tanımlamalar yapılabilir.

**Tip 1 lezyon;** Monositlerin, endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşur.

**Tip 2 lezyon;** Çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmelerinden oluşan *yağlı çizgilenmelerdir*. Daha da açık bir şekilde tanımlamak gerekirse, yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid yüklü makrofajın intimal birikimi ile oluşurlar ve bunlara *köpük hücreleri* de denir.

**Tip 3 lezyonlar** ise ilaveten az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip 1–3 lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleridirler ve klinik semptomlara yol açmazlar.

**Tip 4 lezyonlarda** ise endotel altında, lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstrasellüler ortamda bulunan lipidler bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluştururlar.

**Tip 5 lezyonlarda** ise yoğun bir bağ dokusu birikimi görülür ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır.

**Tip 6 lezyonlar** ise komplike olmuş plaklardır. Genel olarak iskemik kalp hastalarında bulunan plaklar, sayılan tüm bu morfolojik özellikleri sergilerler. Kardiyovasküler patoloji ise lezyonları daha basit bir şekilde sınıflandırır.

Patolojlara göre üç tip aterosklerotik plak vardır:

**1. Yağlı çizgilenmeler**

**2. Fibröz plaklar**

**3. Komplike lezyonlar**

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle oluşurlar (köpük hücreler). Fibröz plaklarda ise lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstrasellüler matriks içinde bulunurlar. Komplike lezyonlar ise lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma veya kanama ile trombotik depozitler de içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucu gelişirler (16).

### **1.1.2. Aterosklerozun Patogenezi**

Aterosklerozun gelişimi oldukça karmaşıktır ve çeşitli çevresel, genetik etkileşimleri de içeren çok faktörlü bir süreçtir (17). Aterosklerozun patogenezi için

birçok hipotez öne sürülmüştür: Lipit hipotezi, hemodinamik hipotez, fibrin hipotezi, mezenkimal hipotez, hasara yanıt hipotezi (18).

Bunlardan en çok üzerinde durulanı hasara yanıt hipotezidir. Bu hipotezde aterosklerotik lezyonlar, damar endotel hücrelerinin yapısının bozulması ile sonuçlanan hasara yanıt olarak gelişen bir cevaptır. Hasar hafiftir ve yol açan nedenler kronik hiperlipidemi, enfeksiyon, enflamasyon, mekanik ve kimyasal faktörler olabilir. Ancak asıl etkili olanın düzensiz kan akımının endotel hücrelerinde oluşturduğu gerilim stresi olduğu düşünülmektedir. Hasar görmüş olan alanlarda endotel altı doku ortaya çıkmakta, trombositler bu alanlara yapışmakta ve makrofajlar toplanmakta lipoproteinler damar içine sızmakta, orta tabakada (tunica media) bulunan düz kas hücreleri intimaya göç etmekte ve orada çoğalmaktadır (19).

Hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ateroskerozu inhibe etmek amacıyla immün aktivitenin kontrolü ve baskılanması denenmiştir. Özellikle farelerin kullanıldığı bu çalışmalarda, interferon gama reseptörlerinin (IFN- $\gamma$ ) bloke edilmesi sonucunda ateroskleroz inhibe edilmiştir (20, 21). Benzer şekilde T hepler-1 (Th-1) yolu genetik ya da farmakolojik olarak inhibe edildiğinde hastalığın ilerleyişi önlenmiştir (22-25). İmmün yolların bloke edilmesi ve aterosklerozun inhibisyonu amacıyla kullanılan terapötik yaklaşımlardan bazıları poliklonal immünglobulinler ile inhibisyon, anti-CD40 antikörlerinin kullanılması ve okside LDL ile immünizasyon'dur.

### **1.1.3. Aterosklerozun Risk Faktörleri**

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denir. Major risk faktörleri popülasyondaki risk artışının %90'ından sorumludur (15, 26-28).

**Tablo 1.** Ateroskleroz Risk Faktörleri

	Geleneksel Faktörler	Yeni Risk Faktörleri
<b>Sabit faktörler</b>	<b>Modifiye edilebilen</b>	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Aile hikâyesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Diyabet, insulin rezistansı	Fibrinojen
	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Mental stress, depresyon	

### 1.1.3.1. Major Risk Faktörleri

**1. Yaş:** Amerikan Kalp Birliği klavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak üzere önemli bir risk faktörüdür. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon Klavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır.

**2. Cinsiyet:** Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirtilmektedir.

Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10–20 yıl daha erken başlamakta olup, sıklığı kadınlardan 3–6 kat fazladır. Diabetes mellitus ve düşük HDL düzeyleri, kadınlarda KAH öngörüsünde daha kuvvetli belirteçlerdir. Sigara içimi erkek hastalarda daha fazla öne çıkmaktadır. Bu etki birikimsel değildir ve sigarayı bıraktıktan sonra zayıflar.

**3. Aile Hikâyesi:** Ailede veya 1.derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında KAH' ın bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 12 kat fazladır. Aile öyküsünün mevcudiyeti özellikle genç hasta popülasyonunda önem arz etmektedir.

**4. Sigara:** En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür. Sigara koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve total aterosklerotik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (29). Sigara içmemişlere göre günde en az 20 tane sigara içen kadınlarda, 6 kat, erkeklerde 3 kat daha fazla miyokart enfarktüsü sıklığı



bildirilmiş (30). Koroner arter hastalığı tanısı aldıktan sonra sigara içmeye devam edenlerde ölüm ve reinfakt oranlarında artış gözlenmiş (31).

Sigara içenlerde koroner girişim sonrası ölüm ve Q dalgalı myokard enfarktüsü sıklığı hiç içmeyenlere göre, total ve kardiyak mortalite de sigarayı bırakanlarda göre anlamlı olarak yüksek saptanmış (32).

Amerikan Kanser Cemiyetinin pasif sigara içiminin önemi için yaptığı prospektif bir çalışmada, kendi sigara içmeyip eşi sigara içen erkeklerde koroner ölüm oranları % 20 daha fazla gözlenmiş (33). Yine pasif sigara içimi bulunan 2105 erkekte serum nikotin seviyeleri yüksek olan çeyreklikteki hastalarda koroner kalp hastalığı ve strok daha fazla saptanmış (34).

Sigara içimi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran ARİC çalışmasında 10914 hastanın karotis intima media kalınlığı, başlangıçta ve üç yıl sonra ölçülmüş. Sigara içicilerinde % 20'lik bir ateroskleroz progresyonu gözlenmiş (35).

Sigara dumanındaki serbest oksijen radikalleri ateroskleroz gelişiminde en önemli yere sahip ajanlardır. Sigaranın bırakılmasındaki fayda, genç ve yaşlı grupta eşit gibi gözükmemektedir. Sigaranın bırakılmasıyla koroner risk %36 azalmaktadır (36).

**5. Hipertansiyon:** Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sistolik ve diastolik kan basıncının koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir (37). Framingham çalışmasında yüksek normal (sistolik 130–139 mmHg, diastolik 85–89 mmHg veya her ikisi) kan basıncının kardiyovasküler hastalık riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir (38). Diastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle, inme riskinde 63%, KAH riskinde 46% düşüş izlenmektedir. İlk kez miyokart infarktüsü ile başvuran hastalarda % 18'lik bir hipertansiyon (HT) öyküsü bulunmuştur. Kardiyak riski değerlendirmek için kullanılan tansiyon arterial değeri çoğu çalışmada hastanın hastaneye başvuru anındaki değerlidir. Yapılan çalışmalarda ambulatuvar tansiyon ölçümleri ofis veya beyaz önlük HT nedeni ile hastanede ölçülen değerlerden daha değerli bir yere sahiptir ve öngörü değeri yüksektir (39).

**6. Hiperlipidemi:** Serum kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerozda lipidlerin rolü

hakkında bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden bir hayli fazladır. Artmış koroner risk ile ilişkili olan lipid parametreleri;

- LDL yüksekliği,
- HDL düşüklüğü,
- Hipertrigliseridemi,
- Artmış Total kolesterol / HDL oranı,
- Lip (a) yüksekliği,
- Non-HDL yüksekliği
- Apo B yüksekliği, Apo A1 düşüklüğü,
- Küçük dens LDL partikülleri (LDL fenotip B )

olarak sıralanabilir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur. TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir.

**7. Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom:** Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer olarak görülmektedir. Kardiyovasküler riski 2-8 kat arttırmaktadır. KVH risk klinik diyabet görülmeden önce başlamaktadır. İnsülin rezistansı KVH açısından majör risk faktörü olarak görülmektedir.

Hipertrigliseridemi, insülin direnci, glikoz intoleransı, düşük HDL, mikroalbuminüri, santral obezite, HT olarak tanımlanan metabolik sendrom da risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. NCEP ATP III kılavuzuna göre belirtilen kriterlerden üçünün olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Bu kriterler; glukoz intoleransı (>110 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl), yüksek kan basıncı (>130/85 mmHg) ve santral obezite (kadınlarda bel çapı >88 cm, erkeklerde >102 cm) varlığıdır. Kuopio'nun İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü çalışmasında, metabolik sendromu olan hastalarda, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artmış mortalite gösterilmiştir (40).

### **1.1.3.2. Minör Risk Faktörleri**

- Obesite
- Fizik aktivite azlığı
- Hipertrigliseridemi
- Stresli kişilik yapısı

## **1.2. Akut Miyokard İnfarktüsü**

Akut koroner sendrom başlığı altına ST segment elevasyonlu MI, ST segment elevasyonu olmayan MI, Unstabil Angina pectoris (USAP) ve ani kardiyak ölüm girmektedir.

Akut miyokard infarktüsünü başlatan olay koroner plak yırtılması ya da rüptürüdür. Ateromun fibröz şapkası rüptüre olunca subendotelyal matriks ile kanın teması olur ve bunun sonucu trombositlerin aktive olması, trombin oluşumu ve trombüs oluşumudur. Bu olayın sonucu ise ya total oklüzyon, ya kısmi damar tıkanıklığı, ya da reperfüzyondur. Anlamli kollateral damar yokluğunda oklüziv trombüs sıklıkla ST segment elevasyonlu myokard infarktüsü ile sonuçlanır (41).

Akut koroner oklüzyon 15-20 dakikadan uzun sürecek olursa irreversibl kardiyak injuri başlar. İrreversibl injurinin endokarttan epikarda doğru yayılması 4-6 saatte tamamlanır. Bu nedenle koroner kan akımının ilk 4-6 saatte tekrar sağlanması miyokard dokusunda nekrozun yayılmasını önlemektedir. Nekroza uğrayan dokunun miktarı kollateral kan akımının varlığına bağlıdır. Miyokard infarktüsün de mortalite ve morbiditenin major belirleyicisi miyokard hasarının büyüklüğüdür.

### **1.2.1 Akut Miyokard İnfarktüsünde Semptomlar**

Akut miyokard infarktüsünde ağrı tipik olarak retrosternal ve prekordial yerleşimlidir. Boğaz, çene, ense, omuz ve kollara, skapulalara ya da epigastriyuma yayılabilir. Çoğunlukla dakikalar ya da saatler içinde en yüksek düzeye çıkabilir. Göğüs ağnsı ile birlikte soğuk terleme, ölüm korkusu hissi, dispne, bulantı, kusma, baş dönmesi, presenkop ve nadiren de senkop ortaya çıkabilir (42).

Hastaların %20–60 (ortalama %25) kadarında, özellikle diabetiklerde ve yaşlı hastalarda ağrısız, hasta tarafından fark edilmeyen ya da atipik prezantasyonla beraber AMI'na rastlanabilir (43).

### **1.2.2. Akut Miyokard İnfarktüsünde Tanı**

ESC/ACC/AHA/WHF Universal MI Tanımlama Klavuzu Tanımı (42)

1. Myokard hasarını gösteren enzimlerin tipik yükselişi (tercih edilen troponin) ve/veya kademeli düşmesi ve aşağıdaki myokardiyal iskemiye gösteren bulgulardan en az birinin eşlik etmesi:

a) İskemik semptomlar.

b) İskemi belirtisi olarak EKG değişikliklerinin olması (yeni ST-T segment değişiklikleri ve ya yeni gelişen tam sol dal bloğu)

c) EKG de patolojik Q dalgalarının gelişimi.

d) Görüntüleme ile yeni gelişen myokardium kaybının veya duvar hareket kusurunun gösterilmesi.

2. Akut myokard infarktüsünün patolojik bulgularının varlığı

Miyokard infarktüsü tanısı için kriter 1 veya kriter 2'den herhangi birisinin varlığı yeterlidir (44).

### **1.2.3. Akut Miyokard İnfarktüsünde Ayırıcı Tanı**

#### **a) Diğer kalp hastalıkları:**

- perikardit
- pulmoner emboli
- dissekan aort anevrizması

#### **b) Gastrointestinal sistem hastalıkları:**

- diffüz ösafagial spazm, ösafagial reflü
- pankreatit
- akut kolesistit
- peptic ülser

#### **c) Kas iskelet sistemi hastalıkları:**

- kostosternal sendrom
- interkostal nevralji
- servikal radikülitis
- miyozitis

#### **d) Solunum sistemi hastalıkları:**

- pnömoni

-plörezi

-spontan pnömotoraks

#### e) Omuz eklemi hastalıkları

#### 1.2.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde EKG

Elektrokardiyografi , sadece tanı için değil, terapötik müdahalenin etkisinin değerlendirilmesi için de yaygın olarak kullanılan, maliyet yararlılığı yüksek bir testtir.

1. ST segment yükselmesinin olması: ardışık 2 derivasyonda, V2-V3 de erkeklerde J noktasından  $>0.2$  mV, kadınlarda  $>0.15$  mV ve/veya diğer derivasyonlarda  $>0.1$  mV yeni gelişen STyüksekliğinin olması

2. Yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) varlığı akut miyokard infarktüsü olarak kabul edilir. Elektrokardiyografi'de ST yükselmesi görülmesi mortaliteyi artırır. En önemli mortalite belirteçleri, yeni gelişen tam sol dal bloğu ve anterior lokalizasyonda MI gözlenmesidir (42).

Sol dal bloğu varlığında miyokard infarktüsü kriterleri:

- 1-) QRS ile uyumlu  $\geq 1$ mm ST segment elevasyonu,
- 2-) V-1,V-2,V-3' ten birinde  $\geq 1$  mm ST depresyonu,
- 3-) QRS 'in aksi yönde  $\geq 5$  mm ST elevasyonudur.

ST segment elevasyonuna göre infark lokalizasyonu şu şekilde yapılabilir:

**Anteroseptal:** V1-3

**Anteroapikal:** V2-4

**Lateral:** D1, aVL, V6

**Yüksek Lateral:** D1, aVL

**Anterolateral:** D1, aVL, V3-6

**Yaygın Anterior:** D1, aVL, V1-6

**İnferior:** D2, D3 ve aVF

**Posterolateral:** D2, D3, aVF + V5-6

**Sağ Ventrikül:** V1, V3R, V4R

**Posterior:** V1-2 (ST depresyonu) (45)

### **1.2.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Laboratuvar**

Biyokimyasal markerler hem miyokardiyal nekrozun tanısında, hemde prognozun belirlenmesinde yararlıdır. İskemi sırasında miyokard hücresi membran bütünlüğünün bozulması sonucunda intraselüler makromoleküller önce interstisyuma, oradan da lenfatik dolaşıma geçer ve sonuç olarak periferik dolaşımda saptanabilirler.

#### **1.2.5.1. Laktat Dehidrogenaz**

Bu enzim stoplazmada lokalizedir ve en yüksek aktiviteye iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve kırmızı kan hücrelerinde sahiptir (46). Laktat dehidrogenaz (LDH) enziminin 5 izoformu bulunur. Bu izoenzimlerden LDH-1 ve LDH-2 miyokard nekrozunun tanısında kullanılır.

Serum total LDH aktivitesi, göğüs ağrısı başladıktan sonra 8-12 saatte yükselir, 24-48 saat sonra pik değerine ulaşır, 7 gün veya daha uzun sürede normal değerine iner. LDH-1/LDH-2 oranının  $>1$  olması miyokard nekrozunu gösterir. Hospitalizasyondan günler öncesi geçirilen enfarktüs tanısı için yararlı olabilir. Ancak günümüzde kardiyovasküler hastaların değerlendirme ve tedavisinde kullanılmamaktadır (47).

#### **1.2.5.2. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri**

Kreatin kinaz da sitozolik bir enzimdir. 3 izoformu bulunur; CK-BB, CKMB, CK-MM. Kalpte baskın formu CK-BB dir, ancak spesifik olan izoformu CK-MB dir. Miyokard infarktüsü sonrası 3-12 saatte yükselir, 24 saatte pik yapar, 2-3 günde normale döner. Erken reperfüzyon “wash-out” fenomenine neden olarak erken ve yüksek konsantrasyonda pike neden olur (48, 49).

Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü CK-MB’ de artışa neden olacaktır. Bu artışlar, kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. Yine iskelet kası hasarına neden olan herhangi bir durum ya da hastalık varsa CKMB yüksek saptanabilir. Böbrek yetmezliği bulunan hastaların %20 sinde de CK-MB değerleri yüksek saptanır. Diğer bir yalancı pozitif sonuç yaratan durum CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizmdir (50).

### 1.2.5.3. Troponinler

Kardiyak troponinlerin geliştirilmesi, kardiyak hasar açısından tamamen spesifiktir ve bunların artan duyarlılığı ve uzun süren diagnostik penceresi, daha önce bilinmeyen pek çok bozukluğu saptamaya başlamıştır. Üç kardiyak troponin vardır: troponin I(cTnI), T (cTnT) ve C (cTnC). Bu proteinler, aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini regüle ederler. cTnC, düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için, kardiyak spesifitesi yoktur. Ancak, cTnI ve cTnT'nin kardiyak formları, özel genlerden gelmektedir ve bu nedenle, kardiyak özgüllükleri yüksektir. Kardiyak özgüllük konusu, cTnI için barizdir. Günümüzde, cTnI kalp dışında hiçbir dokuda bulunmamıştır ( sadece neonatal gelişim esnasında bulunan dokular).

Troponinlerin en önemli kullanım alanı AMI erken tanısıdır. Yapılan çalışmalarda troponinlerin AMI'ndeki duyarlılık ve özgünlüğünün diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kardiyak hasarı tespit etmede cTnT ve cTnI eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Ancak böbrek yetmezlikli hastalarda cTnT değerinde yalancı pozitiflikler olabilmektedir. Bu nedenle AMI şüphesi olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda cTnI değeri daha iyi bir belirleyici olabilir (51).

Troponin T ve I' nın salınma kinetikleri birbirine benzemektedir. Her ikisi de AMI' nden sonraki ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlarlar ve nekrotik miyokard dokusundaki dejenerasyon olmuş kontraktıl aparatından salınmaya devam ederler. Troponin I' daki artış 7-10 gün, troponin T' deki artış ise AMI sonrası 10-14 gün devam eder. Bu uzamış süreler AMI' nün gecikmiş tanısında faydalıdır (52).

Renal yetmezlikte TnT yüksek saptanabilir. Troponin I ise daha az etkilenir. Miyokarditte TnI ve TnT değerleri CK-MB'den daha sensitiftir (53). Troponin değerlerinin yükseldiği diğer bir durum pulmoner embolidir ve pulmoner embolide 30 günlük mortalitede prognostik önemi vardır (54). Sepsis ve septik şokta da troponin değerleri yüksek bulunmuştur (55). CK-MB'nin aksine iskelet kası hastalıklarından ve travmasından etkilenmemektedir.

### 1.2.5.4. Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (17.8kDa). Miyogloblin, miyokard enfarktüsünün duyarlı bir marker'idir ancak özgüllüğü yoktur. Miyokarddan hızla salınır ve böbrekten hızla atılır. Hızlı kinetiği nedeniyle, akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir ve bu nedenle,

kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenilirdir. Ancak özgülüğü olmadığı için, güvenilir olan pozitif prediktif değerinden ziyade, negatif prediktif değeridir. 4-6 saatlik süre içinde miyoglobinde artış olmaması veya 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir (51). Kalp için spesifik bir test olmaması ve maliyetinin yüksek olması nedeni ile rutinde kullanılan bir test değildir.

#### **1.2.5.5. Diğer Laboratuvar Ölçümleri**

Aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi ve düşmesinin CK ile LDH arasında yer almasından dolayı AMI tanısındaki yararı önemsizdir ve artık rutin olarak kullanılmamaktadır.

Akut myokard infarktüsü sonrası hiperglisemi sık görülür. Lökositoz, genellikle göğüs ağnsı başladıktan sonra 2 saat içinde meydana gelir, 2-4 günde zirveye varır ve 1 haftada normale döner. Lökosit sayısı genellikle 12.000- 15.000/mm<sup>3</sup> dir (56).

### **1.3. Endotelinler**

İlk olarak 1988'de Nature Dergisi'nde Yanagisawa ve ekibi tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanan endotelinler bilim dünyasında büyük ilgi uyandırmıştır. Şuana kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör peptid olan endotelin 1 (ET-1) ilk kez kültürdeki domuz aortası endotel hücrelerinden elde edilmiştir (57). Ana endotelin kabul edilen ET-1 ile aynı peptid grubunda yer alan diğer endotelinler ise endotelin 2 (ET-2), endotelin 3 (ET-3) ve fare barsağından izole edilen endotelin-b ya da diğer adıyla vazoaktif intestinal konstriktördür (58). Tamamı 21 amino asid içeren bu peptidler yapısal olarak akrep ve yılan toksinleri (sarafotoksinler) gibi nörotoksinlerle yapısal benzerlik gösterirler. Endotelin genlerinin sonraki incelemeleri benzer özellikler gösteren, fakat farklı genlerin kodladığı ET-1, ET-2, ET-3 olarak tanımlanan farklı maturlerdeki 3 endotelin çeşidini ortaya çıkarmıştır. Bu üç izoform, birçok dokuda farklı oranlarda dağılmışlardır. Endotelin yalnız vazokonstüktif bir etki göstermez, aynı zamanda vazodilatasyon etki, hücre proliferatif etki ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlarda gösterir. Endotelinin farmakolojik etkinliğinin çeşitli oluşu, farklı hücrelerde endotelin reseptörlerinin (ETA-ETB) yaygın dağılımına bağlanmaktadır (59).



### **1.3.1. Endotelin-1**

Damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/pikomolar) bulunur (60). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır (61). Bu hasar sonucu vazodilatatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden TXA2 ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (62).

Endotelinler parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur. Endotelinin ET-1, ET-2, ET-3, ET-4 olmak üzere dört ayrı izoformu vardır. ET-1 periferde, koroner damarlarda ve renal kan damarlarında daha çok bulunur (63).

Endotelin-1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-C uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu olur, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-C'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstriktör etkisi ortaya çıkar. Endotel hücreleri; prostasiklin, heparin sülfat, trombosit aktive edici faktör ve endotelin üretip salma yeteneğine sahiptirler. Bu mediatörler birbirleri üzerine de düzenleyici etki ederler.

### **1.3.2. Endotelinlerin Sentezi**

Endotelin 1'in öncü proteini 203 aminoasidden oluşan preproendotelin-1'dir. Bu bileşik insanda 38, domuzda 39 aminoasidden oluşan proendotelin veya big endotelin'e çevrilir. Proendotelinden, nötral bir metalloproteaz olan endotelikonverting enzim ile ET-1 oluşur (64). Endotelinler farklı kromozomlar üzerinde en az 3 farklı gen tarafından kodlanır, doku dağılımları da farklıdır (65). Endotelin 1, endotel hücresinden başka beyin, böbrek ve akciğerde, ET-2 ve ET-3

beyin, böbrek, böbreküstü bezi ve barsakta sentezlenir. ET-3, sinir dokusunda yoğun olduğundan buna, endotelinlerin nöral formu da denir (66).

Endotel hücrelerinde endotelinlere ait sekretuar granüllerin bulunmaması, bunların hücre içinde depo edilmediğini, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt olarak hızla sentezlenip sekrete edildiklerini göstermektedir. Bu uyarılar arasında trombin, transforme edici büyüme faktörü-b (TGF-b), interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler, epinefrin, norepinefrin, anjiyotensin II, vazopressin, forbol esteri, kalsiyum ve kalsiyum iyonoforları, endotoksin, insülin ve hipoksi yer alır (67). Endotelin 1 sentezini inhibe eden maddeler arasında ise atrial natriüretik peptid (ANP), prostasiklin (PGI) ve nitrik oksit (NO) gibi vazodilatörler, ET-3 ve vasküler düz kas hücreleri kaynaklı inhibitör faktör sayılabilir (68). Normalde dolaşımdaki ET düzeyi çok düşük olup 0.3-3 pg/mL olarak verilmektedir (59). Dolaşımdaki ET'lerin yarı ömrü 2 dk.dan kısadır (58). Endotelinlerin yıkıma uğradığı organlar akciğer, böbrek ve karaciğerdir. Yıkımda etkili enzim nötral endopeptidaz olup bu organların dışında vasküler düz kas hücrelerinde de bulunur (58).

### 1.3.3. Endotelin Reseptörleri

Endotelin reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak yer alırlar. ET izopeptidlerine olan afinitelerine göre 3 ana gruba ayrılırlar:

1. ETA reseptörü: ET-1'e yüksek afinite gösterir; afinite sıralaması:

ET-1>ET-2>ET-3

2. ETB: Non-selektif, afinite sıralaması: ET-1=ET-2=ET-3

3. ETC: ET-3'e yüksek afinite gösterir.

Endotelin A reseptörü vasküler düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve ET-1'in kas içi etkisinden sorumludur. Bu tip reseptörler vasküler düz kas hücreleri, böbrek ve kalpte bulunur. Endotelin B reseptörü ise tüm ET lerle aynı oranda bağlanır. Endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, karaciğer, böbrek, uterus ve SSS'de yer alır (69).

Endotelinlerin endotel hücresi yüzeyindeki ETB reseptörü ile etkileşmesi sonucu endotel hücresinden açığa çıkan NO ve prostasiklin vazodilatasyona yol açar. Vasküler düz kas hücresinde ise, hem A hem de B tipi reseptörler kontraksiyon ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna yol açarlar. ETC reseptörü ise en son keşfedilen reseptör tipi olup endotel hücresinde lokalize dir ancak memeli hücresinde varlığı gösterilememiştir (70).

#### 1.3.4. Endotelinlerin Hücresel Etki Mekanizmaları

Endotelin-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-ET birleşmesini takiben, G proteinler de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktiflerler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan inozitol 1,4,5-trifosfat ve 1,2-diaçilgliserol sentezlenir. Glikositozolik kalsiyum düzeyini arttırırken 1,2-diaçilgliserol ile protein kinaz C'yi aktifler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar (58, 70).

#### 1.3.5. Endotelinlerin Klinik Önemi

Endotelin-1'in güçlü ve uzun süreli vazokonstriktör etkileri, endotel hasarlı bölgeden salınması ve vasküler düz kas hücresi üzerine olan proliferatif etkileri göz önüne alındığında, bu bileşiğin; ateroskleroz, hipertansiyon ve bunun yol açtığı kardiyak hipertrofi, postanjioplastik restenoz ve skleroderma gibi patolojik durumlardaki vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynaması şaşırtıcı değildir (58).

**Tablo 2.** Plazma endotelin düzeylerinin arttığı klinik durumlar

<b>Kalp hastalıkları</b>	<b>Damar hastalıkları</b>
Miyokard infarktüsü	Takayashu hastalığı
Koroner spazm	Raynoud hastalığı
Kardiyojenik şok	Pulmoner hipertansiyon
Kalp yetmezliği	Arteriyel hipertansiyon
	Migren
	Subaraknoid kanama
	Böbrek yetmezliği
	Hepatorenal sendrom
	Glokom

### **1.3.6. Endotelinlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Endotelinlerin damarlar üzerindeki etkileri, damarın tipine ve ET dozuna bağlıdır. Yüksek doz ET geçici bir vazodilatasyonun ardından uzun süreli bir vazokonstriksiyon, düşük doz ET ise sadece vazodilatasyon yapar (66, 68, 71).

Endotelinlerin hiperkolesteroleminin neden olduğu aterogeneizde de etkili olabileceği bildirilmiştir. Hiperkolesterolemik hastalarda damar düz kas hücresi çoğalmasına yolaçan ET-1 ve trombosit kökenli büyüme faktörü yüksek bulunmuş ve aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır (59). Miyokard infarktında da ET sentez ve salınımı artar ve bu artış infarkt alanının boyutunu ve yaygınlığını artırır. İnfarkt sahasında oluşan pıhtılardaki trombin ve hipoksinin ET sentezini uyardığı bildirilmiştir. İnfarkt sonrası gelişen miyokard hasarının patogeneğinde ET-1'in önemli rolü olduğu görüşünü destekleyen deneysel çalışmalarda koroner arter bağlanmadan önce ET-1 antikorları verildiğinde, iskemiye bağlı olarak oluşan ventrikül hasarının %45 oranında azaldığı gözlenmiştir (68, 70).

Akut miyokart infarktüsü sonrası ilk saatlerde plazma ET düzeyi yükseldiği bildirilmektedir. Bu artış 6.saatte maksimum olur, ET artışı CKMB artışı ile paraleldir, bundan sonra komplikasyonsuz olgularda ET düzeyi giderek düşerken komplikasyonlu olgularda yüksek kalır. AMI sonrası 3. günde yüksek plazma ET düzeyleri, infarktı izleyen 1 yıllık süre içinde yüksek mortalite riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (72, 73).

Arteriyel hipertansiyon etiyolojisinde ET-1'in rolüne dair çelişkili görüşler vardır. Yapılan çalışmalar ET-1'in arteriyel HT'da rolü olduğu görüşünü desteklemekle birlikte kesin değildir. Esansiyel ve sekonder hipertansiyonda ET düzeylerinin artışı bildirenlerin yanında normal olduğunu bildirenler de vardır. Hipertansiyon patogeneğinde ET-1'in renal formu etkilerinin önemli olduğunu, ET'in en belirgin etkisinin tuza duyarlı HT olduğunu göstermektedir (74).

### **1.3.7. Endotelinlerin Renal Sistem Üzerine Etkileri**

Böbrek damarlarının edotel hücreleri, glomerül epitelyum hücreleri ve mezanşial hücrelerde lokal olarak salgılanan ET, glomerül fonksiyonlarını düzenler, böbrek vasküler düz kas hücreleri ve glomerül mezanşial hücrelerinin proliferasyonuna yol açar (mitojen etki). Böbrekte ET'lerin en belirgin etkileri; renal kan

akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürmeleridir. Bunu, afferent ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyon ile gerçekleştirirler (58, 59).

Endotelin-1, böbrekte sodyum dengesinin düzenlenmesinde de rol oynar. Sodyum tutulumunu artırır, idrar miktarını azaltır. Sodyum tutucu etkisini Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaz enziminin inhibisyonu ile direkt olarak, aldosteron hormonunun sentez ve salınımını uyarmak suretiyle de indirekt olarak gösterir (58, 59, 66, 67). Mikst ET reseptör antagonisti olan bosentan ile yapılan bir deneysel çalışmada, bosentanın kan basıncı, kalp atım hızı, renal kan akımı su atılımı ve glomerüler filtrasyon hızını fazla etkilemediği ancak sodyum atılımını önemli derecede azalttığı gözlenmiştir (75).

### **1.3.8. Endotelinlerin Etkilerine Genel Bakış**

Damar endotelinden sadece vazodilatör faktörler değil aynı zamanda vazokonstrüktör maddeler de salınır. Bunlardan biri olan endotelin-1, 21 aminoasit içeren bir peptid olup molekülünde iki disülfür köprüsü bulunur. Endotelin-1'i kodlayan mRNA sadece damar endotel hücrelerinde gösterilmiştir (57).

Endotelin yalnız vazokonstrüktif etki göstermez, aynı zamanda vazodilatör hücre proliferasyonu ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlarda gösterir. Endotelinin farmakolojik etkilerinin çeşitliliği, ET reseptörlerinin farklı hücrelerde yaygın dağılımıyla ilişkilidir. Vazokonstrüksiyonun uzun süreli olmasına karşılık vazodilatasyon geçicidir (64, 65).

Endotelin reseptörlerinin her iki alt tipinin agonistler vasıtasıyla aktivasyonu sonrası hücre içi serbest Ca iyonlarında bir artış meydana gelirken, fonksiyonel olarak azalmış hücre içi serbest Ca seviyesinin neden olduğu ET'e bağlı değişiklikler ET reseptörlerinin Down regülasyonuna neden olur (76). ET reseptörlerinin Down regülasyonu Angiotensin-II ile oluşurken, Arginin vazopressin (AVP), bradikinin, enkefalin, serotonin, noradrenalin veya karbakol ile oluşmaz. Angiotensin-II veya ET vasıtasıyla oluşan ET reseptörlerine bağlı Down regülasyonu, Proteinkinaz C'nin aktivasyonunun ayarlanmasında önemli rol oynar (59, 64, 66).

Endotelin-1'in damar tonusunun uzun süreli düzenlenmesinde fizyolojik bir rolünün olduğu sanılır. Esansiyel ve pulmoner HT, myokard infarktüsü gibi bazı patolojik durumlarda plazma düzeyi artar. Endotelinin KVS üzerindeki major etkisi,

pozitif inotropik ve kronotropik etkileriyle birlikte, sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyonu arttırmaktadır (58).

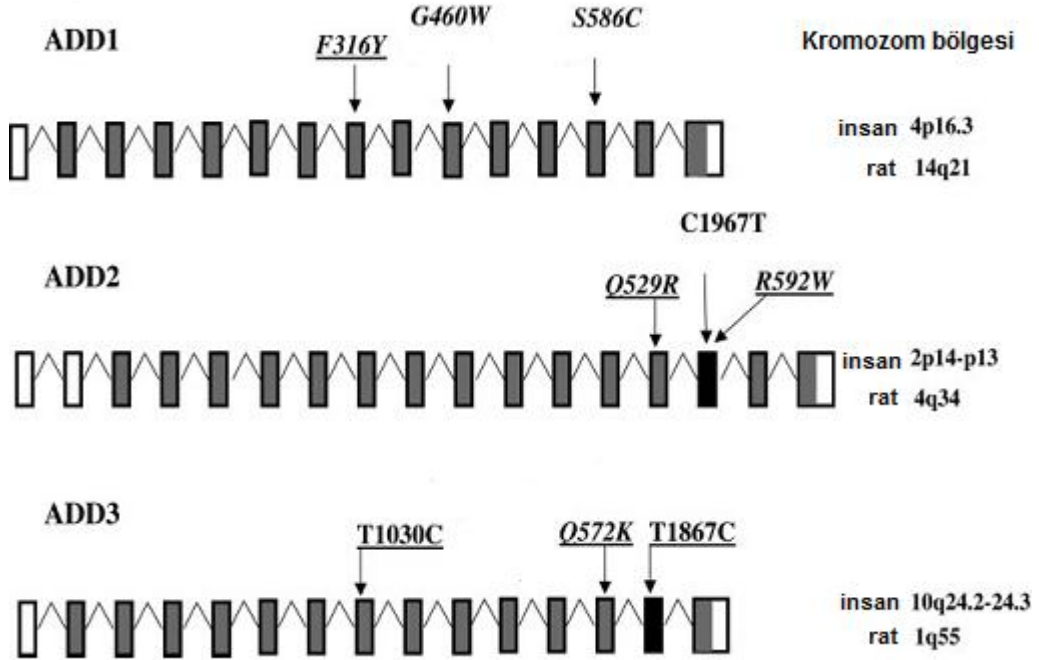
Endotelinin, akut böbrek yetmezliğinin patogenezi de katkısının olduğu sanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği ve renal transplantasyon yapılmış hastalar da plazma düzeyi yüksek bulunur. Bu durum hasta böbrek ET sentezinin artmasına veya itrahin azalmasına bağlanmaktadır (57).

#### 1.4. Addusin

Son 10 yılda olumlu ve olumsuz çalışmaların her ikisi, tek nükleotid polimorfizm aday genler ile HT'yi ilişkilendirmeye çalışmışlardır. Bu konuda en sık ve en iyi çalışılan aday gen  $\alpha$ -addusin genidir. İnsanlarda, ADD1, A2 ve A3 olmak üzere üç gen, sırasıyla 4p16.3, 2p14-p13 ve 10q24.2-24.3'de addusinin üç alt birimini kodlar (şekil 1). Addusin proteini, bu her biri ayrı fakat homolog genlerle kodlanan 3 farklı alt ünitenin [bir  $\alpha$ -subünit (103 kDa), bir  $\beta$ -subünit (97 kDa) veya bir  $\gamma$ -subünit (90 kDa)], ikisinin (ya  $\alpha/\beta$  ya da  $\alpha/\gamma$  heterodimerleri) kombinasyonundan oluşan bir heterodimerik hücre iskelet proteinidir. Özellikle  $\alpha$  alt biriminin iki polimorfizmi son 10 yılda özel ilgi görmüştür. Bunlar Gly460Trp polimorfizmi ki bu polimorfizm G460W olarak da adlandırılmıştır ve daha az çalışılan S586C polimorfizmidir. Gly460Trp varyant prevalansı güçlü bölgesel ve ırksal farklılıklar göstermiştir (77).

Alfa addusin geni 4. kromozom 4p16.3 bölgesinde, 16 ekzona sahiptir. En sık görülen mutasyon ekzon 10 üzerinde 614. pozisonda Glisin-Triptofan (Gly-Trp) değişimi ile görülen Gly460Trp mutasyonu olduğu açıklanmıştır (78).

Beta addusin alt ünitesini kodlayan gen kromozom 2p13'te lokalizedir ve 17 ekzondan oluşur. Beta addusin geninde ekzon 15 teki 1967. pozisyonda yaygın bir tek nükleotid polimorfizmi (C1967T) tanımlanmıştır (79). Gama adducin alt ünitesini kodlayan gen ise kromozom 10q25.1-q25.2 bölgesinde lokalizedir, 15 ekzonluk bir bölge içerdiği bildirilmiştir (80). Bu bölge tarafından kodlanan proteinin spektrin-aktin bağlanmasını desteklediği ve kalmoduline bağlandığı bilinmektedir (Şekil 1) (81).

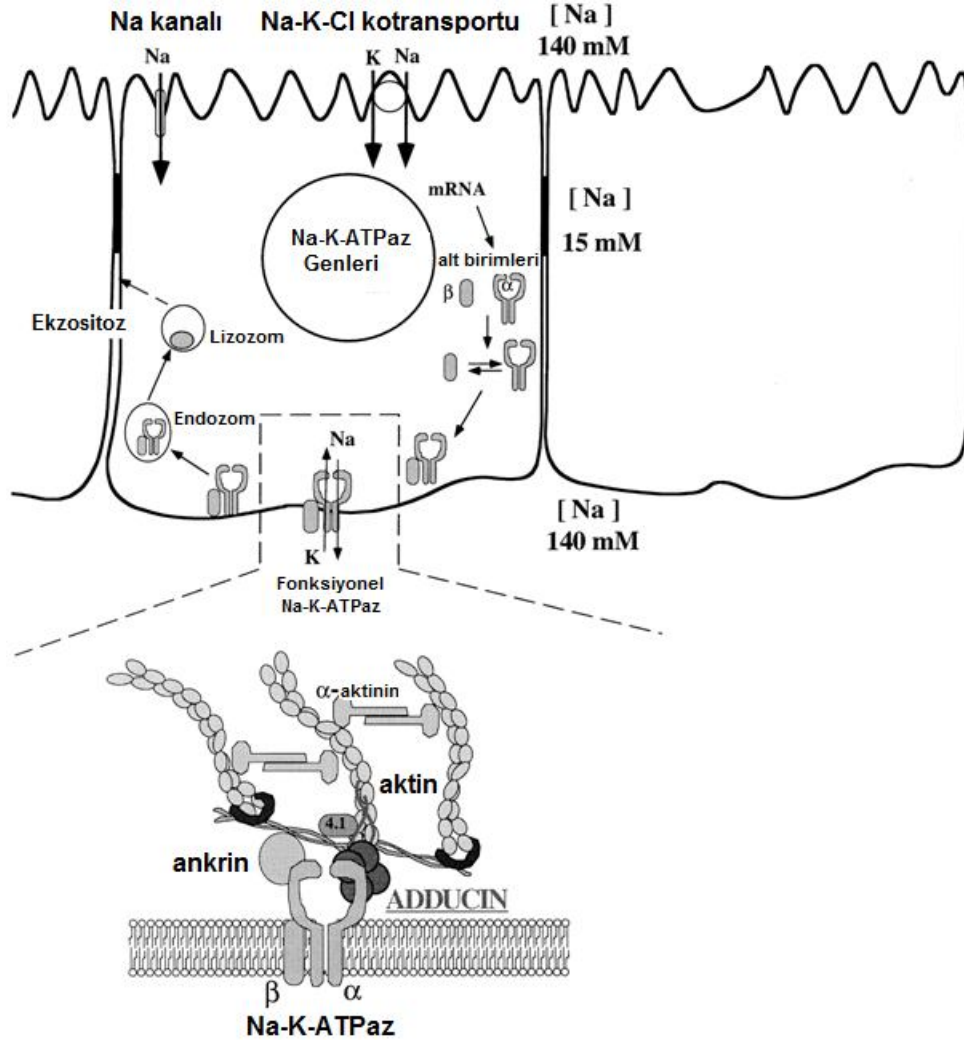


**Şekil 1.** Hipertansif rat ve insanlarda tespit edilmiş ADD1, ADD2 ve ADD3 tek nükleotid polimorfizm (TNP) gen yapısı (82)

Addusin geninin exon ve intron yapısı, kutular ve çizgiler ile belirtilmiştir. Açık ve kapalı kutular sırasıyla mRNA bölgelerinin kodladığı ve kodlamadığı exonları temsil etmektedir. A2 ve A3'teki siyah dolu kutular sırasıyla A2-β4 ve A3-γ2 izoformlarının alternatif bağlanma exonlarını göstermektedir. İnsan ve rat (altı çizili) TNP konumları okla gösterilmiştir. Tek nükleotid polimorfizm koordinatları, sessiz veya intronik mutasyon için nükleotid değişikliği ve missens mutasyon için amino asit değişikliğine (tek harf kodu, italik) dayanır. İnsan ve rat gen lokalizasyonları sağ tarafta bildirilmiştir (82).

#### 1.4.1 Addusinın Biyokimyasal Fonksiyonları

Hücrede, hücre iskeleti protein ağı ve integral membran proteinleri arasındaki etkileşim çeşitli fonksiyonlar için esastır. Buna örnek, hücre polarite ve iyon transportu düzenlenmesi verilebilir (83, 84). Bu durum, band 3 anyon değiştiriciler, epitelyal Na kanalları, Na-K-Cl kotransporu ve Na-K-ATPaz ile aktin tabanlı hücre iskeletinin etkileşimine sahip olması ile gösterilmiştir (85-88) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Renal tübüler hücre içinde hücre iskeleti ve membran proteini ile adducin etkileşiminin şematik modeli (89)

Hücre iskelet proteini adducin, aktin filamentleri ve Na-K-ATPaz alt birimi ile birlikte gösterilmiştir. Aktin filamentleri, talin, fodrin ve integrin gibi diğer membran iskelet bileşenleri ve spektrin filamentleri ile ilişkilidir. Na-K pompası, sırasıyla lüminal membrandan Na girişine izin vererek bazolateral membranda Na gradiyentinden sorumludur. Adducin polimorfizmleri, Na-K pompasının modülasyonu ile Na transportunu etkileyebilir (89).

Spektrin molekülleri, kısa aktin filamentleri tarafından oluşturulan poligonal bir diziyeye bağlıdır (90). Bu kavşaklarda adducin dahil aksesuar proteinler bulunmaktadır. Adducinun rolünün, aktin ve spektrin bağlanması regülasyonu olduğuna inanılmaktadır (91). Bunu aktin filamentlerinin sıkıştırılması ve doğrudan bağlanması ile gerçekleştirir. Bu durum birçok dokuda hücre hücre kontaktını



sağlayarak hücre içine doğru kontraktiliteyi başlatır (92). Sonuç olarak adducin, transmembran proteinlerin açığa çıkması ve hücre iskeletinin yapısının modülasyonunu sağlar. Stoplazmadan hücreye, hücreden hücreye kontakt sağlayan intraselüler Ca ve fosforilasyonun kontrolünde rol oynar.

Addusin, aktin ve spektrin için bağlayıcı rol oynaması yanında, aktin, hücre iskeleti ve Na-K pompası aktivitesinin modülasyonu arasında iyon transportunu da etkilemektedir (89, 93). Addusin geninin (ADD1), 460Trp taşıyan alleli (varyant allel), homozigot Gly460 alleli (Whild tip allel) ile karşılaştırıldığında daha yüksek Na-K pompa faaliyeti göstermektedir. Bu nedenle renal tübüler Na reabsorpsiyonu yüksek oranlarda görülür (94, 95). Gly460Trp polimorfizmi hepsinde değil ama pek çok populasyonda kan basıncı düzeyleri ve HT riski ile ilişkili bulunmuştur (82). Yüksek sistolik kan basıncı hastalarda  $\alpha$ -addusin polimorfizmi açısından T allel taşıyıcıları, G allel taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında T allel taşıyıcılarında mortalite riskinin artmış olduğu da gösterilmiştir (96). Ayrıca bu polimorfizm, tuz duyarlılığı (bu durum kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörüdür) ile ilişkilendirilmiştir (97, 98). Nitekim 460Trp alleli taşıyıcıları KAH için artmış riske sahip bulunmuşlardır. Ancak bu bulgular tartışmalıdır (82, 99).

#### **1.4.2. Addusin Polimorfizmi ve İlişkili Durumlar**

##### **1.4.2.1. Addusin Polimorfizmi ve Esansiyel Hipertansiyon**

Kafkas populasyonunda yapılmış bir çalışmada  $\alpha$ -addusin ile HT arasında bir bağlantı gösterilmiştir. Gly460Trp polimorfizmi İtalyan ve Fransız populasyonunda vaka kontrol çalışması ile test edilmiş ve HT ile mutasyona uğramış allel (Trp) arasında önemli bir ilişki gösterilmiştir (normotansif % 13.6, hipertansif % 20.7,  $p=0.001$ ). Son zamanlarda Gly460Trp alleli varyantı bir Japon vaka kontrol çalışmasında da HT ile ilişkili bulunmuştur (100). 460Trp allel sıklığı diğer Avrupa populasyon çalışma kayıtlarına göre bu çalışmada daha yüksek bulunmuştur (Japon hipertansif % 65.6, Japon normotansif % 52.9  $p=0.0087$ ). Ayrıca İtalyan genel nüfusunda bu polimorfizm kan basıncı ve kardiyovasküler yapı ile ilişkisi araştırılmış ve 460 Trp alleli taşıyan hastalarda yüksek kan basıncına doğru bir eğilim gözlenmiştir (101). Tüm bu farklı populasyon çalışmalarında, HT ile addusin arasında anlamlı bağlantı olduğu gösterilmiştir.

#### **1.4.2.2. Addusin Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Yapılmış üç çalışma kayıtlarının ikisinde koroner olaylar ve hipertansif hastalarda ADD1 T alleli arasında bir ilişki gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada T allelinin sıklığı 75 yaş altında MI geçirenler aynı yaş grubu kontroller ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Bir diğer bulgu, yüksek riskli T allel taşıyıcılarının erken ölümü veya bu allelin koruyucu etkisi olabileceği yönündedir (99, 102-104).

Winnichi ve ark. sol ventrikül hipertrofisi ve ADD1 TT genotip ve kardiyak hipertrofi arasında bir ilişki nitelendirmişlerdir. Belçika popülasyonunda yapılmış bir başka çalışmada, ADD1 polimorfizmi femoral arter intima-media kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (105-107). Serebrovasküler hastalıklar ADD1 arasındaki ilişkiyi gösteren iki çalışmada, hemorajik inme tek başına veya birlikte iskemik inme ilişkisi bakıldığında sadece iskemik inmede bir ilişki saptanmıştır (102, 108, 109).

#### **1.4.2.3. Addusin Polimorfizmi ve Renal Hastalıklar**

Polikistik böbrek hastalığı olanlarda yapılmış iki çalışmada, ADD1 T allel frekansının, renal replasman tedavi süresi üzerine anlamlı farklılık göstermediği gözlemlenmiştir (110, 111). Nicod ve ark. çeşitli nedenli nefropatisi olan 260 hastada, tanı ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi arasında ortalama gecikme süresini, sırasıyla ADD1 GG ve ADD1 TT homozigotlarda 11.6 yıl ve 4.6 yıl ( $p<0.003$ ). olarak bulmuşlardır (112). Başka araştırmacılar, böbrek yetmezliği ilerlemesinde ADD1 GT ve ACE ID polimorfizmi arasında bir etkileşim bildirmişlerdir (113). Bir diğer iki çalışmada, ADD1 TT genotip taşıyan hipertansiflerde GFR ve efektif plazma volümünde bir azalma olduğu saptanmıştır (114, 115).

Bu çalışmanın amacı; Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde AMI tanısı konan hastalarda, AMI tanısı ile endotelin 1 ve addusin gen polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Yine bu hastalarda AMI için risk faktörü olarak belirlenen parametrelerin düzeylerinin saptanması ve yukarıdaki gen polimorfizmi ile ilişkilerinin incelenmesini amaçlandı.

## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **2.1. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Bireylerin Seçimi**

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran, acil serviste akut miyokard enfarktüsü tanısı konulan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu (AMI tanısı almamış kişiler) alındı. Çalışmaya alınan bireylere, çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı izinleri alındı. Daha sonra ilgili mutasyon bölgelerin primerleri dizayn yaptırılarak, Multibl PCR yöntemi ile ilgili gen bölge mutasyonları çalışıldı.

### **2.2. Kan Örneklerinin Toplanması**

Çalışma grubu bireyelerinden EDTA'lı tüplere 2-3 cc kan alınıp, Tıbbi Genetik Laboratuvarında DNA izolasyon kiti (PureLink™ genomik DNA kitleri) ile DNA izolasyonu yapıldı. Çalışma yapılana kadar hasta DNA'ları -20 derecede saklandı.

### **2.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler**

- Steril pipetler (5 ml, 10 ml, 100 ml, 1000ml)
- Steril mikrosantrifüj tüpleri (1, 5 ml, 0, 5 ml, 0, 2 ml)
- Mikro santrifüj (Eppendorf 5415C)
- Sabit başlıklı masa üstü santrifüj (Hettich EBA 3S)
- Otomatik pipetler (P10, P20, P200, P1000, Gilson)
- Otomatik pipet uçları (Sarı, mavi, beyaz, Rainin)
- Vorteks (Nuvemix NVM)
- Su banyosu (Memmert WB-10)
- Derin dondurucu (Vestel)
- PureLink toplama tüpleriyle beraber döndürme sütunları
- PureLink toplama tüpleri (2.0 ml)
- PureLink genomik DNA bağlama kabı
- PureLink genomik DNA yıkama kabı
- 96 derince kap

## 2.4. Kimyasal Maddeler

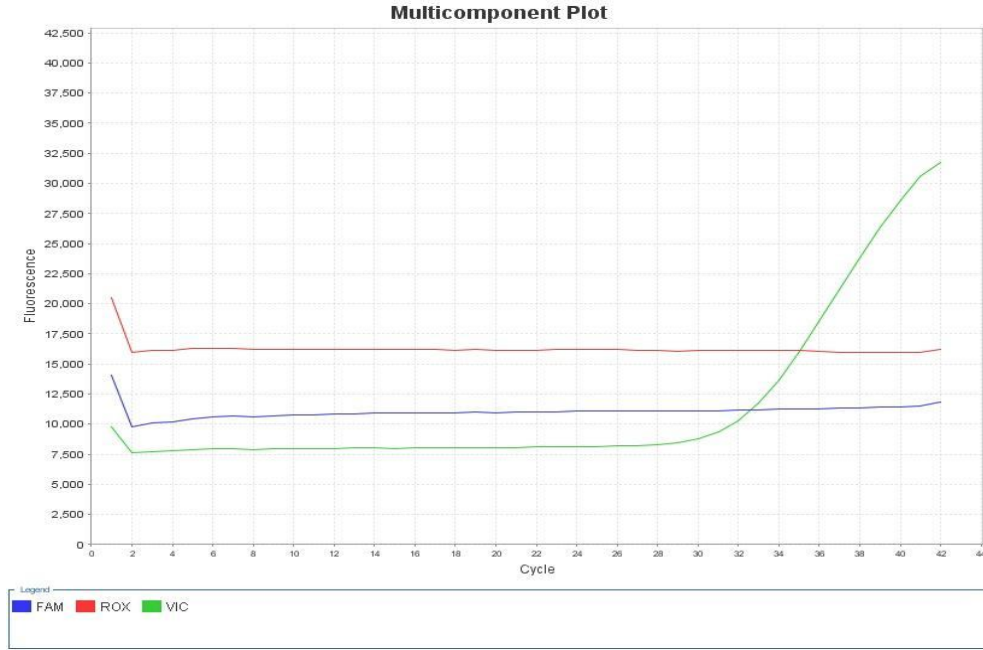
- PureLink™ genomik lizis/bağlayıcı tampon
- PureLink™ genomik parçalayıcı tampon
- PureLink™ genomik yıkama tamponu 1
- PureLink™ genomik yıkama tamponu 2
- PureLink™ genomik elüsyon tamponu (10 mM Tris-HCL, pH 9.0, 0.1 mM EDTA)
- 50 mM Tris-HCL, pH 8.0, 10 mM EDTA içinde RNAaz A (20 mg/ml)
- Saklama tamponu içinde Proteinaz K (20 mg/ml) (tescilli)

## 2.5. Genomik DNA İzolasyonu (İnvitrogen™ PureLink™ genomik DNA kitleri)

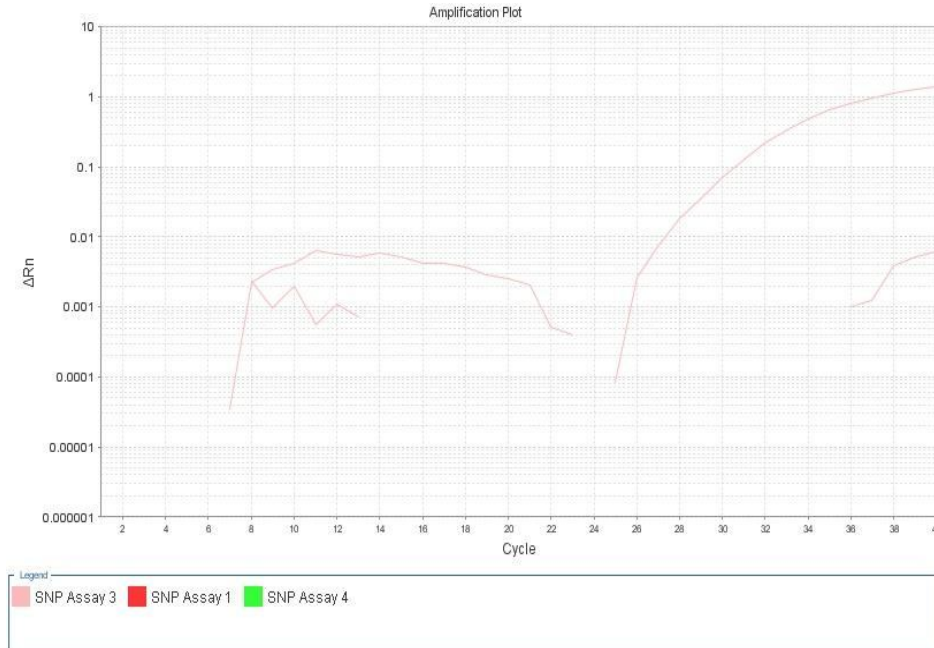
- Benmari 55 °C sıcaklığa hazırlandı.
- Mikrosantrifüj tüpüne 200 µl kan örneği koyuldu.
- 20 µl Proteinaz K eklendi.
- 20 µl RNAaz eklendi.
- 10-15 sn vorteksledikten sonra 2 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- 200 µl lizis tamponu eklenip karıştırıldıktan sonra 10-15 sn vorteksledi.
- Karışım 55 °C'de 10 dk bekletildi.
- Ependorflardaki karışım döndürme sütunlarına aktarıldı.
- 10000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
- Toplama tüpü yeni tüpe aktarıldı.
- 500 µl yıkama tamponu 1 eklendi.
- 10000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
- Toplama tüpü yeni tüpe aktarıldı.
- 500 µl yıkama tamponu 2 eklendi.
- 15000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
- Toplama tüpleri atılıp yerine 1, 5 µl'lik mikrosantrifüj tüpü eklendi.
- 500 µl elüsyon tamponu eklendi.
- Oda sıcaklığında 1 dk beklendikten sonra 15000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası mikrosantrifüj tüplerinde saf DNA elde edilmiş olur.

## 2.6. Genotipleme

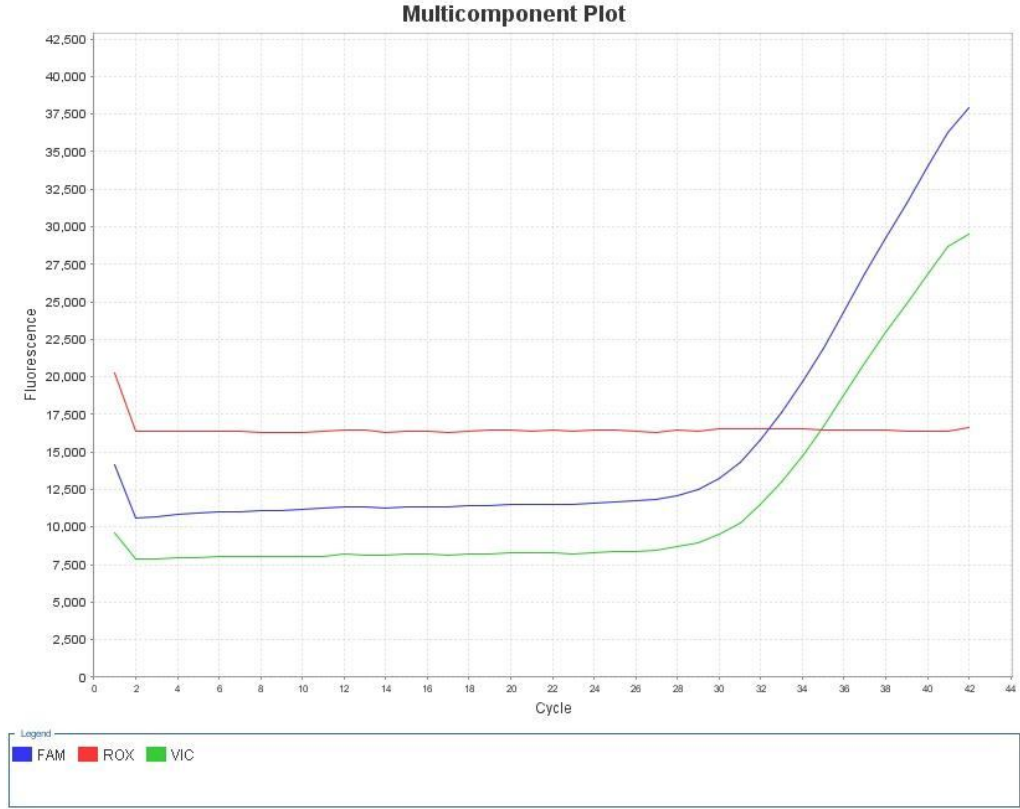
Endotelin 1 ve addusini kodlayan genlerde polimorfizm olup olmadığı Real time PCR yöntemi (İnvitrogen™ PureLink™ genomik DNA kitleri) kullanılarak belirlendi. Wild (normal), heterozigot ve mutant tipe göre multicomponent ve amplification plot görünümü elde edildi (Şekil 3-8).



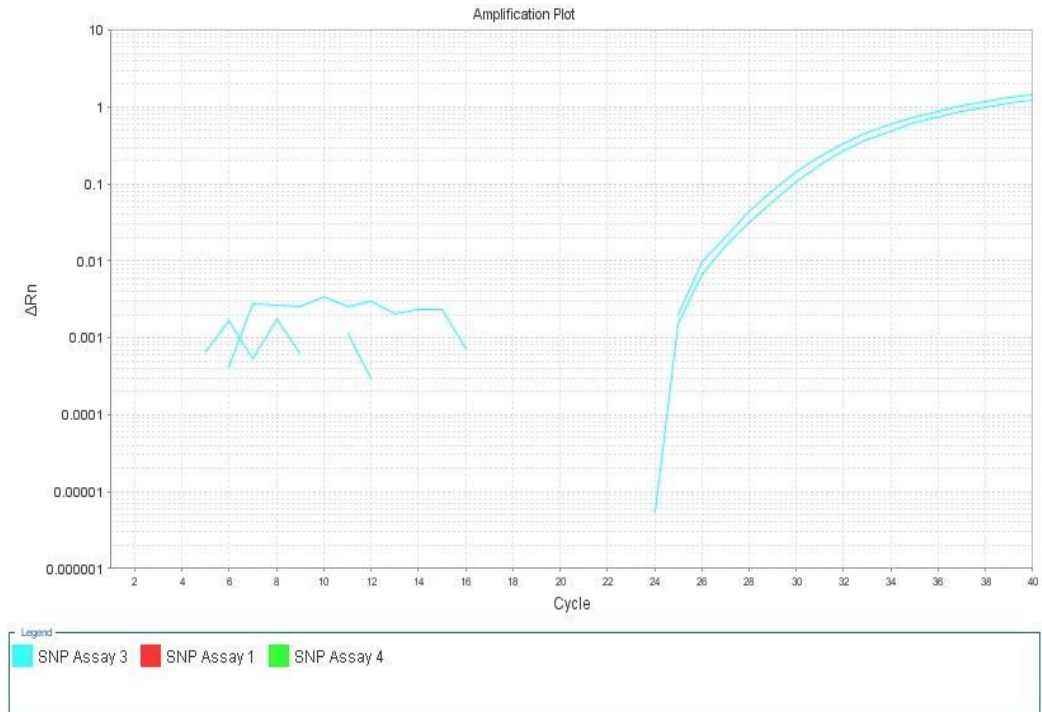
Şekil 3. Wild tip multicomponent plot görünümü



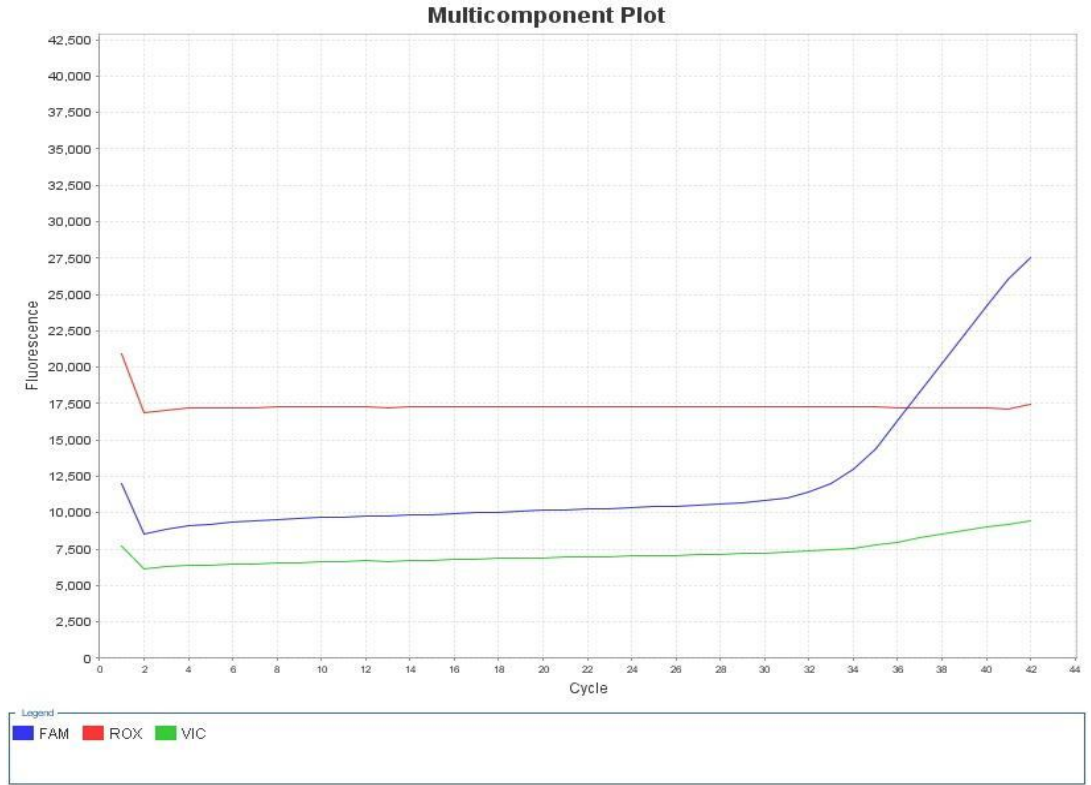
Şekil 4. Wild tip amplification plot görünümü



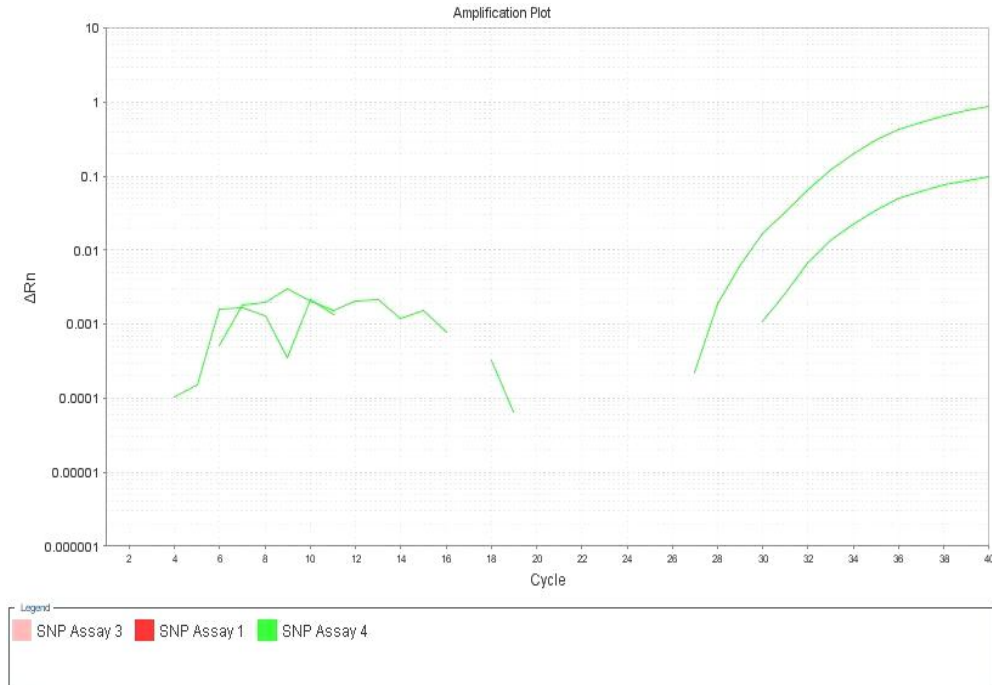
**Şekil 5.** Heterozigot tip multicomponent plot görünümü



**Şekil 6.** Heterozigot tip amplification plot görünümü



**Şekil 7.** Mutant tip multicomponent plot görünümü



**Şekil 8.** Mutant tip amplification plot görünümü

### **2.6.1. Çalışma yöntemi**

Bu çalışma için kullanılan DNA örnekleri, kandan spin-kolon yöntemi ile çalışan bir DNA izolasyon kiti ile kitin protokolü aynen uygulanarak ayrıştırılmıştır. (Invitrogen PureLink® Genomic DNA Mini Kit - Katalog No: K182002). Real Time PCR çalışması için çalışma esnasında kullanılan master mix'in protokolü uygulanmıştır (ABI TaqMan Genotyping Master Mix - Katalog No: 4371355) ve ABI marka StepOne Plus model Real Time PCR cihazı kullanılmıştır. DNA örnekleri ve Master Mix, plate'e yüklendikten sonra, cihazın hazır menüsünden Genotyping seçilmiş ve plate isimlendirmeleri ve numaralandırılmaları yapılmıştır. Ardından platein her kuyucuğuna konulan malzemelerinin toplam hacmi bir sonraki sayfada cihaza kaydedilmiştir. Sonrasında, kullanılan genotyping assayinin floresans boyalarının, cihazın hafızasında kayıtlı olan floresans boyları ile aynı olduğu doğrulanmıştır.

### **2.6.2. Real Time PCR**

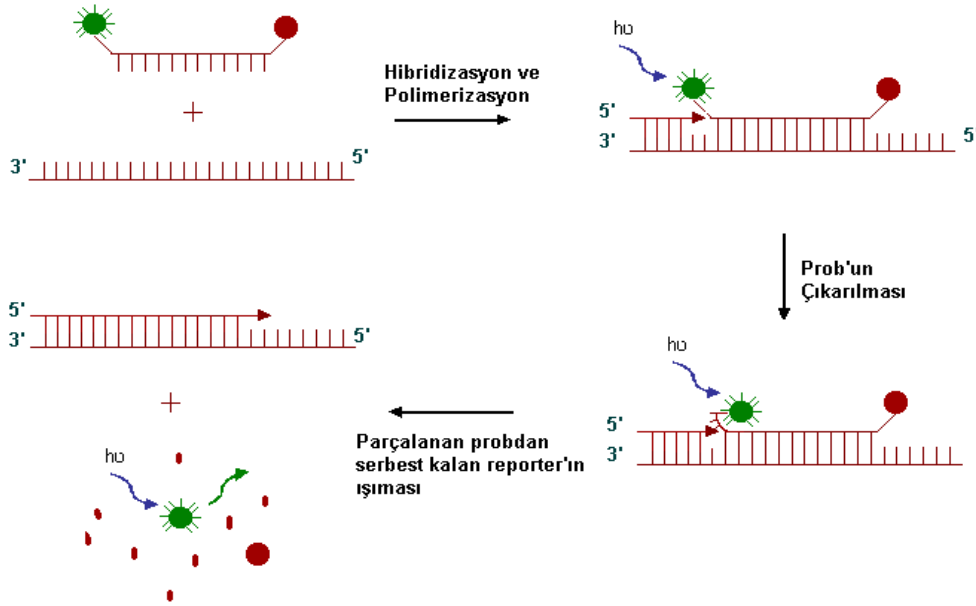
Son yıllarda PCR reaksiyonlarında sıcaklık döngüleri sağlamak için kullanılan cihazların (thermocycler) hassas ölçüm aletleriyle birleştirilmesi, real-time PCR olarak adlandırılan yeni bir yöntemin gelişmesine neden olmuştur. Real-time PCR'da ürünlerin analizi reaksiyon sırasında yapılmaktadır. Bu nedenle, agaroz jel elektroforezi, DNA bantlarının mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Real-time PCR ürünlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde, diziye özgün olmayan floresan boyalardan ya da diziye özgün problardan yararlanılmaktadır.

### **2.6.3. Hidroliz Probu**

Hidroliz probu, adından da anlaşılacağı gibi, hidrilizasyon mantığına dayanarak çalışmaktadır. 5'ucu floresans benzeri reporter (haberci) bir floresans ile işaretliken, 3' ucu ise quencher (baskılayıcı) ile işaretlidir. Haberci floresan taşıyan prob ucunun ışması, baskılayıcı florasan taşıyan prob ucu tarafından emilir. Bu yüzden bu iki florasan birbirinden ayrılanana kadar ışma gözlemlenmez. TaqMan probları, Taq DNA polimerazın 5'-3' eksonükleaz aktivitesi ile PCR sırasında parçalanırlar. Bu parçalanma sayesinde reporter floresans, baskılayıcı



floresansdan kurtulur ve ışına gözlemlenir. TaqMan prob tipik olarak 20-30 baz uzunluğundaki oligonükleotidlerden oluşur. Probun 3' ucu kapalı olduğundan primer gibi 3' ucundan sentez gerçekleşmez. Primerlerin uzama safhasında diziyeye komplementer olan prob tek iplikli PCR ürününe bağlanır ve böylece amplifikasyon ortamında bulunan gerekli malzemeler bitene kadar bu işlemler tekrarlanarak devam eder.



**Şekil 9.** TaqMan prob mantığı ile Real Time PCR reaksiyonu. Yeşil Küre - Reporter. Kırmızı Küre - Quencher.

## 2.7. Biyoistatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler değerlendirilirken kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi kullanıldı. Gruplardaki parametrelerin birbirleri ile karşılaştırılmasında t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde AMI tanısı alan 50 hasta ve kontrol grubu olarakta 50 sağlıklı (AMI tanısı almamış) kişi alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $60,46 \pm 13,81$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $59,30(\pm) 12,43$  idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Akut miyokard infarktüsü tanısı alan hastaların 41'i erkek (%82), 9'u kadın (%18), kontrol grubunun 34'ü erkek (%68), 16'sı kadın (%32) idi. Hasta ve kontrol grubu risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece iskemik kalp hastalığında olduğu görüldü ( $p=0,002$ ) (Tablo 3).

Akut miyokard enfarktüsü tanısı alan hastaların 47'si ST elevasyonlu MI (%94), 3'ü Non ST elevasyonlu MI olarak tespit edildi. Hastaların tümüne yatış verildi.

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	AMI (n=50)	Kontrol (n=50)	p
Yaş ortalaması (yıl)	$60,46 \pm 13,81$	$59,30 \pm 12,43$	0,66*
Cinsiyet (kadın/erkek)	9/41	16/34	0,58**
Diabetes Mellitus (var/yok%)	14/86	12/88	0,76**
Sigara (var/yok%)	36/64	22/78	0,12**
Hipertansiyon (var/yok%)	22/78	34/66	0,18**
İskemik kalp hastalığı (var/yok%)	26/74	4/96	<b>0,002**</b>

\*:t-testi, \*\*: Mann-Whitney U testi

**Tablo 4.** Akut miyokard enfarktüsü tanısı alan hastaların acil servise başvuru şikâyetleri

Başvuru Şikâyetleri	Birinci Şikâyet (n/%)	İkinci Şikâyet (n/%)	Üçüncü Şikâyet (n/%)
Göğüs Ağrısı	47/94	-	-
Sol Kol Ağrısı	1/2	20/40	2/4
Bayılma	-	-	-
Nefes Darlığı	-	11/22	2/4
Baş Dönmesi	-	3/6	1/2
Terleme	-	8/16	14/28
Epigastrik Ağrı	2/4	-	3/6
Çenede Ağrı	-	-	1/2
Bulantı-Kusma	-	-	4/8
Sırt Ağrısı	-	-	1/2

Tablo 4’de hastaların acil servise başvuru esnasında var olan şikayetlerini göstermektedir. Hastaların 47’sinde göğüs ağrısı (%94), birinde sol kol ağrısı (%2) ve ikisinde epigastrik ağrı (%4) mevcuttu. Bu birinci şikayetlerine ek olarak hastaların 20’sinde sol kol ağrısı (%40), 11’inde nefes darlığı (%22), 8’inde terleme (%16) olduğu görüldü.

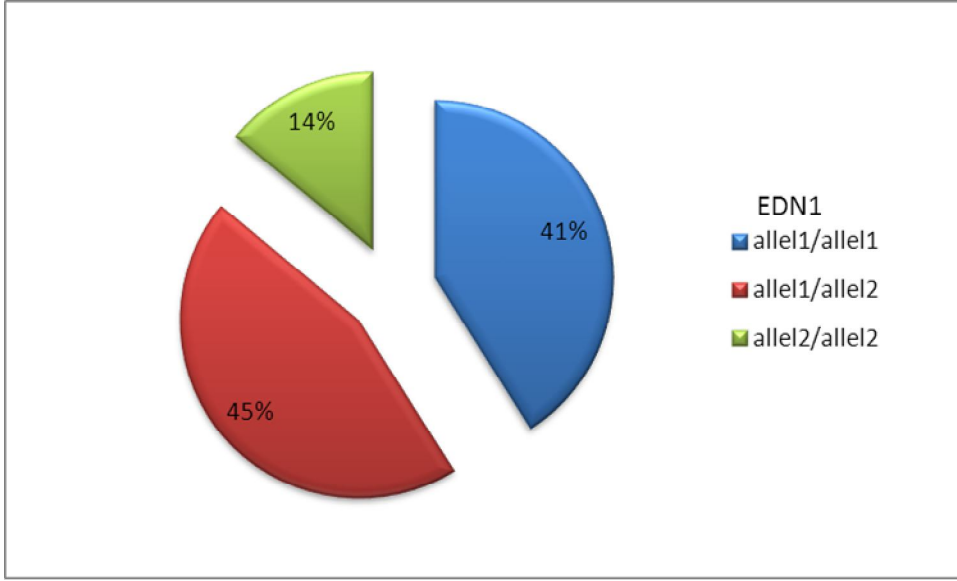
**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunda Endotelin 1 ve Addusin gen polimorfizimlerinin genotip dağılımları

Polimorfizimler	Genotip/allel	Vaka (n=50)	Kontrol (n=50)	
<b>Endotelin 1</b>	G/G, n(%)	16(32)	25(50)	
<b>Lys198Asn</b>	G/T, n(%)	25(50)	20(40)	$\chi^2=3,67$
	T/T, n(%)	9(18)	5(10)	p=0,15
<b>Endotelin 1</b>	-/-, n(%)	24(48)	25(50)	$\chi^2=0,44$
<b>rs10478694</b>	-/A, n(%)	20(40)	21(42)	p=0,80
	A/A, n(%)	6(12)	4(8)	
<b>Addusin</b>	G/G, n(%)	37(74)	37(74)	$\chi^2=3,39$
<b>Gly460Trp</b>	G/T, n(%)	13(26)	10(20)	p=0,18
	T/T, n(%)		3(6)	

$\chi^2$ : ki-Kare testi, G/G: Normal, G/T: Heterozigot, T/T: Mutant, -/-: Normal, -/A: Heterozigot, A/A: Mutant

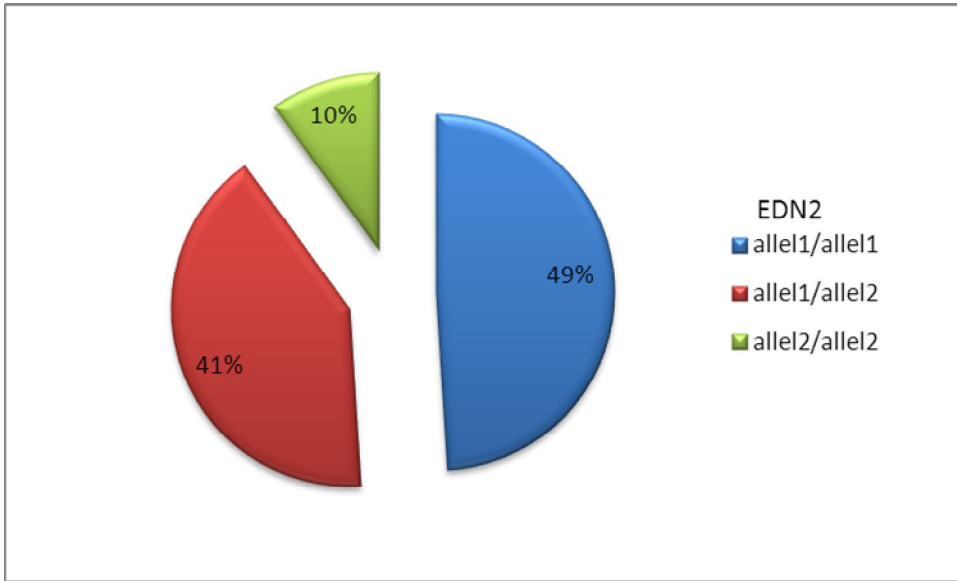
Tablo 5’de AMI tanısı alan hastalar ve kontrol grubuna ait endotelin 1 ve addusin gen polimorfizimlerinin genotip dağılımları gösterilmektedir. Endotelin 1 ve addusin genlerinin her üç genotipte de görülme sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Endotelin 1 Lys198Asn, endotelin 1 rs1078694 ve addusin Gly460Trp genotiplerinin % dağılımları Şekil 3-5’de gösterilmiştir.



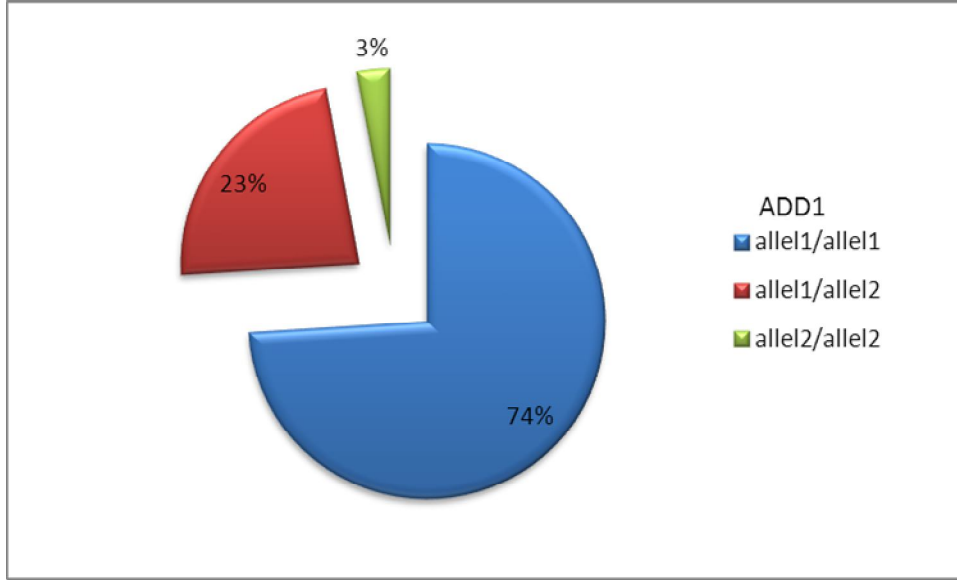
allele1/allele1: Normal, allele1/allele2: Heterozigot, allele2/allele2: Mutant

**Şekil 10.** Endotelin 1 Lys198Asn'in genotip % dağılımı



allele1/allele1: Normal, allele1/allele2: Heterozigot, allele2/allele2: Mutant

**Şekil 11.** Endotelin 1 rs1047894'ün genotip % dağılımı



allele1/allele1: Normal, allele1/allele2: Heterozigot, allele2/allele2: Mutant

**Şekil 12.** Addusin Gly460Trp genotip % dağılımı

**Tablo 6.** Hasta grubuna ait risk faktörleri ile gen polimorfizimlerinin karşılaştırılması

	H (n=50) (var/%) (yok/%)	Endotelin 1 Lys198Asn	Endotelin 1 rs10478694	Addusin Gly460Trp
<b>DM</b>	7(%14) 43(%86)	$\chi^2=3,58$ p=0,21	$\chi^2=0,15$ p=0,69	$\chi^2=3,90$ <b>p=0,04</b>
<b>Sigara</b>	18(%36) 32(%64)	$\chi^2=0,06$ p=0,79	$\chi^2=1,58$ p=0,20	$\chi^2=1,58$ p=0,2
<b>HT</b>	11(%22) 39(%78)	$\chi^2=1,03$ p=0,3	$\chi^2=0,005$ p=0,94	$\chi^2=1,58$ p=0,13
<b>İKH</b>	13(%26) 37(%74)	$\chi^2=0,95$ p=0,62	$\chi^2=0,65$ p=0,72	$\chi^2=2,99$ p=0,08

Tablo 6’da AMI tanısı alan hastalarda tespit edilen risk faktörleri ile gen polimorfizimleri arasındaki ilişki gösterilmektedir. Sigara kullanımı, HT ve İKH görülmesi açısından hasta grubunda her üç gen polimorfizimi ile aralarında anlamlı ilişki görülmedi ( $p>0,005$ ). Sadece DM varlığı açısından addusin polimorfizmi ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,005$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların muhtemelen en sık karşılaşılan örneğidir (1).

Yapılan son çalışmalar tüm dünyada KVH'dan ölüm oranını 1990 ve 2020 yılları arasında %28,9'dan %36,3'e yükseleceğini göstermektedir (2). Kardiyovasküler hastalığa bağlı kadın ölüm oranları 1984 de erkek ölüm oranlarını geçmiştir ve son 30 yıl içinde azalma göstermiştir (3). Her yıl ABD'de yaklaşık 1 milyon kişi AMI geçirmektedir (4). Koroner arter hastalığı genellikle orta yaşlarda görülür. Miyokard infarktüsünün yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalardan meydana gelirken; Koroner arter hastalığından ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (5).

Akut miyokard infarktüsünü başlatan olay koroner plak yırtılması ya da rüptürüdür. Ateromun fibröz şapkası rüptüre olunca subendotelyal matriks ile kanın teması olur ve bunun sonucu trombositlerin aktive olması, trombin oluşumu ve trombüs oluşumdur. Bu olayın sonucu ise ya total oklüzyon, ya kısmi damar tıkanıklığı ya da reperfüzyondur. Anlamli kollateral damar yokluğunda oklüziv trombüs sıklıkla ST segment elevasyonlu myokard infarktüsü ile sonuçlanır (41).

Akut koroner oklüzyon 15-20 dakikadan uzun sürecek olursa irreversible kardiyak injuri başlar. İrreversible injurinin endokarttan epikarda doğru yayılması 4-6 saatte tamamlanır. Bu nedenle koroner kan akımının ilk 4-6 saatte tekrar sağlanması miyokard dokusunda nekrozun yayılmasını önlemektedir. Nekroza uğrayan dokunun miktarı kollateral kan akımının varlığına bağlıdır. Mİ'de mortalite ve morbiditenin major belirleyicisi miyokard hasarının büyüklüğüdür.

Endotelin 1, damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/ pikomolar) bulunur (60). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır (61).

Endotelinler farklı kromozomlar üzerinde en az 3 farklı gen tarafından kodlanır, doku dağılımları da farklıdır (65). ET-1, endotel hücresinden başka beyin, böbrek ve akciğerde, ET-2 ve ET-3 beyin, böbrek, böbreküstü bezi ve barsakta sentezlenir. ET-3, sinir dokusunda yoğun olduğundan buna, endotelinlerin nöral formu da denir (66). Endotelinler parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur. Endotelinin ET -1, ET -2, ET -3, ET -4 olmak üzere dört ayrı izoformu vardır. ET -1 periferde, koroner damarlarda ve renal kan damarlarında daha çok bulunur (63).

İnsanlarda, ADD1, A2 ve A3 olmak üzere üç gen, sırasıyla 4p16.3, 2p14-p13 ve 10q24.2-24.3'de addusinin üç alt birimini kodlar. Addusin proteini, bu her biri ayrı fakat homolog genlerle kodlanan 3 farklı alt ünitenin [bir  $\alpha$ -subünit (103 kDa), bir  $\beta$ -subünit (97 kDa) veya bir  $\gamma$ -subünit (90 kDa)], ikisinin (ya  $\alpha/\beta$  ya da  $\alpha/\gamma$  heterodimerleri) kombinasyonundan oluşan bir heterodimerik hücre iskelet proteini.

Alfa adducin geni 4. kromozom 4p16.3 bölgesinde, 16 ekzona sahiptir. En sık görülen mutasyon ekzon 10 üzerinde 614. pozisonda Glisin-Triptofan (Gly-Trp) değişimi ile görülen Gly460Trp mutasyonu olduğu açıklanmıştır (78).

Alfa adducin geni, hem hipertansiyon için potansiyel bir risk faktörü olarak hem de antihipertansif tedavinin etkisinin değiştirilmesi için aday gen olarak ortaya çıkmıştır. Adducin her yerde bulunan bir hücre iskelet proteini ve iyon transportu gibi çeşitli diğer hücre fonksiyonlarını aktin ile spektrinin bağlanmasını teşvik ederek modüle edebilir (116). Yapılmış deneysel ve klinik çalışmalar ışığında, ADD1 polimorfizminin fonksiyonel etkilerinin, Na ve su dengesi sağlamada önemli olduğu görülmektedir. Buna paralel olarak tuz tutulumu ve HT eğilimi ile ilişkili olarak 460Trp allel varlığının, kardiyovasküler olay riskini artırdığı beklentisi beklenen sonuçtur.

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde AMI tanısı alan 50 hasta ve kontrol grubu olarakta 50 sağlıklı (AMI tanısı almamış) kişi alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $60,46 \pm 13,81$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $59,30 \pm 12,43$  idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). AMI tanısı alan hastaların 41'i erkek (%82), 9'u kadın (%18), kontrol grubunun 34'ü erkek (%68), 16'sı kadın (%32) idi. Hasta ve kontrol grubu risk faktörleri açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece iskemik kalp hastalığında olduğu görüldü ( $p=0,002$ ) (Tablo 3).

Akut miyokard infarktüsü tanısı alan hastaların 47' si ST elevasyonlu MI (%94), 3'ü Non ST elevasyonlu MI olarak tespit edildi. Hastaların tümüne yatış verildi.

Hastaların acil servise başvuru esnasında var olan şikayetleri göz önüne alındığında, hastaların 47'sinde göğüs ağrısı (%94), birinde sol kol ağrısı (%2) ve ikisinde epigastrik ağrı (%4) mevcuttu. Bu birinci şikayetlerine ek olarak hastaların 20'sinde sol kol ağrısı (%40), 11'inde nefes darlığı (%22), 8'inde terleme (%16) olduğu görüldü (tablo 4).

Akut miyokard infarktüsü tanısı alan hastalar ve kontrol grubuna ait endotelin 1 ve adducin gen polimorfizimlerinin genotip dağılımları incelendi ve endotelin 1 ve adducin genlerinin her üç genotipte de görülme sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Sigara kullanımı, HT ve İKH görülmesi açısından hasta grubunda her üç gen polimorfizimi ile aralarında anlamlı ilişki görülmedi ( $p>0,05$ ). Sadece DM varlığı açısından adducin polimorfizmi ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,005$ ).

Li ve ark. (96) yapmış oldukları çalışmada 1323 GlyGly homozigot ve 912 Trp allel taşıyan bireylerin bazal karakteristik özelliklerini karşılaştırmışlar ve AMI risk faktörleri ile gruplar arasında anlamlı fark görmemişlerdir. Psaty ve ark. (102) yaptıkları çalışma da Trp allel (heterozigot GT veya homozigot TT) taşıyanlarda, KAH risk faktörlerini [kadın cinsiyet ( $p=0,38$ ), sigara ( $p=0,08$ ), HT ( $p=0,95$ ) ve total-K ( $p=0,32$ )] anlamlı bulmamışlardır. Bizde çalışmamızda da hasta bireylerin taşıdıkları risk faktörleri ile adducin polimorfizmi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir risk olmadığını gördük [Sigara ( $p=0,13$ ), HT ( $p=0,13$ ), İKH ( $p=0,08$ )]. Buna karşın Seung-Hun Cha ve ark. (117)  $\alpha$ -adducin genotipini tayin ettikleri 535 bireyden oluşan çalışma sonuçlarında, bulgularımıza zıt, HT ve Trp allel taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır ( $p=0,03$ ).

Tobias ve ark. (118) farklı etnik gruplarda (siyah, ispanyol, beyaz ırk ve az sayıda diğer bireylerin oluşturduğu),  $\alpha$ -adducin Gly460Trp polimorfizminin kardiyovasküler sonlanımlar ile arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve çalışma



sonucunda KAH olan hipertansif hastalarda, kardiyovasküler sonlanım açısından sadece siyah ırkta ADD1 varyant taşıyıcılığının, 2.62 kez daha artmış riske sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Beyazlar dahil diğer gruplarda anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bizde çalışmamızda addusin gen polimorfizmi ile AMI arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Öte yandan Martin ve ark. (119) 1052 bireyden oluşan geniş çaplı bir vaka-kontrol çalışmasında, 35 aday gende 58 polimorfizm ve miyokard infarktüsü (MI) arasındaki ilişkiyi incelemişler ve sonuçta ADD1 460Trp allelinin, MI'ya karşı koruyucu olduğunu saptamışlardır.

Bizim bulgularımızla benzer bir şekilde, Palacin ve ark. (120) erken başlangıçlı AMI tanısı (<55 yaş) alan 316 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hiçbir endotelin 1 polimorfizmi ile AMI arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Buna karşın Dzhodasbekova ve ark. (121) evre 2-3 HT olan 120 Kazak hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada Endotelin-1 geninin allel 198Asn ve AsnAsn genotipinin arteriyel hipertansiyon gelişimi için bir risk belirteci olarak rol oynadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise AMI'ü risk faktörleri arasında yer alan HT ile endotelin 1 polimorfizimleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Van Rijn ve arkadaşları (122) yaptıkları çalışmada Addusin Gly460Trp gen polimorfizminin özellikle HT hastalarda ateroskleroz, kalp-damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Zhang ve arkadaşları (123) esansiyel hipertansiyonu (EHT) olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında; addusin gen polimorfizminin sadece erkek EHT ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise risk faktörlerimiz içerisinde yer alan HT ile addusin polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak;

1. Sigara, erkek cinsiyet, ileri yaş, DM ve HT'nin AMI için önemli risk faktörleri olduğu teyit edildi,
2. AMI etyopatogenezinde, bu risk faktörlerinin endotelin 1 Lys198Asn, endotelin 1 rs10478694 ve addusin Gly460Trp gen polimorfizimlerinden bağımsız rol oynadığı ve bulgularımızın teyidi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

## 5. KAYNAKLAR

1. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidationspecific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 605–616.
2. Charles H, Hennekens PH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on rise factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102.
3. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E. Recent trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care and risk factors. The Minnesota: Heart Survey Investigators, *N Engl J Med* 1996; 334: 884-890.
4. American Heart Association: Heart and Stroke Facts: 1995 Statistical Suppl. Dallas: American Heart Association, 1994.
5. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83; 56.
6. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul: Yenilik Basımevi: 2000: 11-25.
7. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2003.
8. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2001: 101-190.
9. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596-601.
10. D Tousoulis, M Charakida, C Stefanadis. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart* 2006; 92: 441–444.
11. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.

12. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
13. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds). *Cardiology*. 1st edition, Mosby International Ltd. England, 2003.
14. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi* 2002; 22-27.
15. Öngen Z, Yılmaz Y, Kültürsay H (ed). *Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* 2001: 31-66.
16. Kovanen PT, Pentikainen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 86-91.
17. Liu AC, Lawn RM, Verstuyft JG, Rubin EM. Human apolipoprotein A-I prevents atherosclerosis associated with apolipoprotein[a] in transgenic mice. *J Lipid Res* 1994; 35: 2263-2266.
18. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. *Angiology* 2001; 52: 89-98.
19. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977; 86: 675-684.
20. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2752-2761.
21. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts genderspecific effects on atherogenesis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 661-670.
22. Laurat E, Poirier B, Tupin E, Caligiuri G, Hansson GK, Bariety J, Nicoletti A. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001; 104: 197-202.

23. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001; 89: 41-52
24. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:1596-1601.
25. Elhage R, Jawien J, Rudling M, Ljunggren HG, Takeda K, Akira S, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 234-240.
26. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). İstanbul: Ohan Matb. Ltd Şti, 2000.
27. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.
28. Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute, update: December 2002.
29. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282: 2149.
30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937.
31. Tofler, GH, Muller, JE, Stone, PH. Comparison of long-term outcome after acute myocardial infarction in patients never graduated from high school with that in more educated patients. Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size (MILIS). *Am J Cardiol* 1993; 71: 1031.
32. Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH, Stack RS, Morrissey JH, Peters KG. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619-622.

33. Steenland K, Thun M, Lally C. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94: 622.
34. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004; 329:200.
35. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279:119.
36. Critchly JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86.
37. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865.
38. Vasan RS, Larson MG, Leip EP. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 2001; 345:1291.
39. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 48.
40. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288: 2709; 2002.
41. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Second of two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
42. ESC/ACC/AHA/WHF Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653
43. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. Braunwald E (editor). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 1184-1188.

44. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
45. Gök H (ed). Akut miyokard infarktüsü. *Klinik Kardiyoloji*. İkinci Baskı, İstanbul: 2002: 273-321.
46. Apple FS. Cardiac function. Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 682-697.
47. Moss DW, Henderson AR, Enzymes CA. Burtis and ER. Ashwood (editors). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Second Ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 735-896.
48. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD. Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim ACTA* 1995; 237: 59-66.
49. Apple FS, for the IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. Biochemical markers of thrombolytic success. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 59: 60-66.
50. Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. Gersh & Rahimtoola, (eds). *Acute Myocardial Infarction*, 2nd ed. New York: Chapman & Hall, 1996:136-62.
51. Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1709.
52. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 423-449.
53. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.

54. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
55. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-657.
56. İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları. 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 1996: 322-340.*
57. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobaya-shi M, Mitsui Y. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
58. Gandhi CR, Berkowitz DE, Watkins WD. Endothelins. *Anesthesiology* 1994; 80: 892-905.
59. Battistini B, Chailier P, D'Orleans -Juste P, Briere N, Sirosis P. Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides* 1993; 14: 385-99.
60. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 1675-1677.
61. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 170-178.
62. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1: 7-10.
63. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma levels of endothelin. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 724-7.
64. Simonson MS, Dunn MJ. Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J* 1990; 4: 2989- 3000.

65. Block KD, Friedrich SP, Lee ME, Eddy RL, Shows TB. Structural organization and chromosomal assignment of the gene encoding endothelin. *J Biol Chem* 1989; 264: 10851-10857.
66. Sakurai T, Goto K. Endothelins; vascular actions and clinical implications. *Drugs* 1993; 46: 795-804.
67. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin 1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264:150-6.
68. Lüscher TF. The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 670-685.
69. Lüscher TF. Do we need endothelin antagonists? *Cardio-vasc Res* 1993; 27: 2089-2093.
70. Rubin SA, Levir ER. The endocrinology of vasoactive peptides: Synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 6-10.
71. Hahn WA, Resink TJ, Kern F, Bühler FR. Peptide vasoconstrictors, vessel structure and vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 37-43.
72. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 38-43.
73. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1573-1579.
74. Kramer BK, Ackermann M, Kohler SM, Riegger GAJ. Role of endothelin in hypertension. *Clin Invest* 1994; 72: 88-93.
75. Hocker B, Rohmeiss P, Diekmann F, Zart R, Vogt V, Schiller S. Distribution of endothelin receptor subtypes in the rat kidney; renal and haemodynamic effect of the mixed (A/B) endothelin receptor antagonist bosentan. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 463-472.



76. Shiba R, Sakurai T, Yamada G, Morimoto H, Saito A. Cloning and expression of rat preproendothelin-3 cDNA. *Bio-chem Biophys Res Commun* 1992; 186: 588-594.
77. Marc De Buyzere. Selective genetic advantages for users of thiazide diuretics. Is there a case for the 460Trp variant of  $\alpha$ -adducin? *J Hypertensi* 2009; 27: 24–27.
78. Bianchi G, Tripodi G, Casari G, Salardi S, Barber B, Garcia R, et al. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 3999–4003.
79. Tikhonoff V. Staessen and European project on genes in hypertension (EPOGH) investigators beta-adducin polymorphisms, blood pressure, and sodium excretion in three European populations. *Am J Hypertensi* 2003; 16: 840-846.
80. Efendiev R. Hypertension- Linked Mutation in the Adducin – Subunit Leads to Higher AP2- 2 Phosphorylation and Impaired Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase Trafficking in Response to GPCR Signals and Intracellular Sodium. *Circ Res* 2004; 95: 1100-1108.
81. Arystarkhova E. The subunit modulates Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> affinity of the renal Na, K ATPase. *J Biolog Chemistry* 1999; 274: 33183-33185.
82. Giuseppe B, Patrizia F, Jan AS. Adducin polymorphism detection and Impact on hypertension and related disorders. *Hypertension* 2005; 45: 331-340.
83. Hammerton R, Krzeminski KA, Ryan TA, Wollner DA and Nelson WJ. Mechanism for regulating cell surface distribution of Na<sup>+</sup>, K(+)-ATPase in polarized epithelial cells. *Science* 1991; 254: 847-850.
84. Cantiello HF. Role of the actin cytoskeleton on epithelial Na<sup>+</sup> channel regulation. *Kidney Int* 1995; 48: 970-984.
85. Berdiev BK, Prat AG, Cantiello HF, Ausiello DA, Fuller GM, Jovov B, et al. Regulation of epithelial sodium channels by short actin filaments. *J Biol Chem* 1996; 271: 17704-17710.
86. Drenckhahn D, Schluter K, Allen DP and Bennet V. Colocalization of band 3 with ankyrin and spectrin at the basal membrane of intercalated cells in the rat kidney. *Science* 1985; 230: 1287-1289.

87. Wu MS, Bens M, Cluzeaud F, Vandewalle A. Role of F-actin in the activation of Na(+)-K(+)-Cl- cotransport by forskolin and vasopressin in mouse kidney cultured thick ascending limb cells. *J Membr Biol* 1994; 142: 323-336.
88. Morrow JS, Cianci CD, Ardito T, Mann AS, Kashgarian M. Ankyrin links fodrin to the alpha subunit of Na, K-ATPase in Madin-Darby canine kidney cells and in intact renal tubule cells. *J Cell Biol* 1989; 108: 455-465.
89. Manunta P, Barlassina C, Bianchi G. Adducin in essential hypertension. *FEBS Lett* 1998; 430: 41–44.
90. Byers TJ, Branton D. Visualization of the protein associations in the erythrocyte membrane skeleton. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 6153-6157.
91. Kuhlman PA, Hughes CA, Bennet V, Fowler VM. A new function for adducin. Calcium/calmodulin-regulated capping of the barbed ends of actin filaments. *J Biol Chem* 1996; 271: 7986-7991.
92. Gardner K, Bennett V. Modulation of spectrin-actin assembly by erythrocyte adducin. *Nature* 1987; 328: 359-362.
93. Hughes CA, Bennett V. Adducin: a physical model with implications for function in assembly of spectrin-actin complexes. *J Biol Chem* 1995; 270: 18990–18996.
94. Glorioso N, Filigheddu F, Cusi D, Troffa C, Conti M, Natalizio M, et al.  $\alpha$ -Adducin 460Trp allele is associated with erythrocyte Na transport rate in North Sardinian primary hypertensives. *Hypertension* 2002; 39: 357–362.
95. Manunta P, Cusi D, Barlassina C, Righetti M, Lanzani C, D'Amico M, et al.  $\alpha$ -Adducin polymorphisms and renal sodium handling in essential hypertensive patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1471–1478.
96. Li Y, Thijs L, Kuznetsova T, Zagato L, Struijker-Boudier H, Bianchi G, Staessen JA. Cardiovascular risk in relation to  $\alpha$ -adducin Gly460Trp polymorphism and systolic pressure: a prospective population study. *Hypertension* 2005; 46: 527–532.
97. Beeks E, Kessels AG, Kroon AA, van der Klauw MM, de Leeuw PW. Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 1243–1249.

98. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734–1737.
99. Morrison AC, Bray MS, Folsom AR, Boerwinkle E. ADD1 460W allele associated with cardiovascular disease in hypertensive individuals. *Hypertension*. 2002; 39: 1053–1057.
100. Iwai N, Tamaki S, Nakamura Y, Kinoshita M. Polymorphism of alpha-adducin and hypertension. *Lancet* 1997; 350: 369.
101. Castellano M, Barlassina C, Muiesan ML, Beschi M, Cinelli A, Rossi F, et al.  $\alpha$ -adducin gene polymorphism and cardiovascular phenotypes in a general population. *J Hypertens* 1997; 15: 1707–1710.
102. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, Vos HL, Lemaitre RN, Reiner AP, et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1680–1689.
103. Psaty BM, Doggen C, Vos HL, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Association of the alpha-adducin polymorphism with blood pressure and risk of myocardial infarction. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 95–97.
104. Tobin MD, Braund PS, Burton PR, Thompson JR, Steeds R, Channer K, et al. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study. *Eur Heart J* 2004; 25: 459–467.
105. Winnicki M, Somers VK, Accurso V, Hoffmann M, Pawlowski R, Frigo G, et al. HARVEST Study Group. alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism, left ventricular mass and plasma renin activity. *J Hypertens* 2002; 20: 1771–1777.
106. Balkestein EJ, Wang JG, Struijker-Boudier HA, Barlassina C, Bianchi G, Birkenhager WH, et al. Carotid and femoral intima-media thickness in relation to three candidate genes in a Caucasian population. *J Hypertens* 2002; 20: 1551–1561.
107. Balkestein EJ, Staessen JA, Wang JG, van Der Heijden-Spek JJ, Van Bortel LM, Barlassina C, et al. Carotid and femoral artery stiffness in relation to three candidate genes in a white population. *Hypertension* 2001; 38: 1190–1197.

108. Dou XF, Zhang HY, Huang XH, Liu XN, Ju ZY, Sun K, et al. Alpha-adducin gene G/W460 polymorphism is associated with intracerebral hemorrhage in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84: 186–188.
109. Morrison AC, Doris PA, Folsom AR, Nieto FJ, Boerwinkle E. Atherosclerosis risk in communities study. G-protein beta3 subunit and alphaadducin polymorphisms and risk of subclinical and clinical stroke. *Stroke* 2001; 32: 822–829.
110. Persu A, El-Khattabi O, Messiaen T, Pirson Y, Chauveau D, Devuyst O. Influence of ACE (I/D) and G460W polymorphism of alpha-adducin in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2032–2038.
111. Merta M, Reiterova J, Stekrova J, Rysava R, Rihova Z, Tesar V, et al. Influence of the alpha-adducin and ACE gene polymorphism on the progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 42–49.
112. Nicod J, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Role of the alpha-adducin genotype on renal disease progression. *Kidney Int* 2002; 61: 1270–1275.
113. Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Ajiro J, Sato F, et al. Interaction between ACE and ADD1 gene polymorphisms in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Hypertension* 2003; 42: 304–309.
114. Wang JG, Staessen JA, Tizzoni L, Brand E, Birkenhager WH, Fagard R, et al. Renal function in relation to three candidate genes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1158–1168.
115. Beeks E, Van Der Klauw MM, Kroon AA, Spiering W, Fuss-Lejeune MJ, de Leeuw PW.  $\alpha$ -Adducin Gly460Trp polymorphism and renal hemodynamics in essential hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 419–423.
116. Matsuoka Y, Li X, Bennett V. Adducin: structure, function and regulation. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 884–95.
117. Seung-Hun Cha, Hung-Tae Kim, Yangsoo Jang, Sungha Park, Jae-Jung Kim, Min Young Song, et al. Association of  $\alpha$ -adducin Gly460Trp polymorphism with coronary artery disease in a Korean population. *J Hyperten* 2007; 25: 2413–2420

118. Tobias G, Yan G, Amber LB, Xianyun M, Maximilian TL.  $\alpha$ -Adducin polymorphism associated with increased risk of adverse cardiovascular outcomes: results from genetic substudy of the international verapamil SR-trandolapril Study (INVEST-GENES). *Am Heart J* 2008; 156: 397-404.
119. Martin DT, Peter SB, Paul RB, John RT, Richard S, Channer K, et al. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study. *Eur Heart J* 2004; 25: 459–467
120. Palacin M, Rodriquez-Pascual F, Requero JR. Lack of association between endothelin-1 gene variants and myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 388-395.
121. Dzholdasbekova AU, Gaipov AE. The association between polymorphism of Lys198Asn of Endothelin-1 gene and arterial hypertension risk in kazakh people. *Eu J Gen Med* 2010; 7: 187-191.
122. Van Rijn MJ, Bos MJ, Yazdanpanah M, Isaacs A, Hofman A, Breteler MM, et al. Alpha-adducin polymorphism, atherosclerosis, and cardiovascular and cerebrovascular risk. *Stroke* 2006; 37: 2930-2934.
123. Zhang LN, Ji LD, Fei U, Yuan F, Zhang YM, Xu J. Association between Polymorphisms of Alpha-Adducin Gene and Essential Hypertension in Chinese Population. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 451094.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden derece ile mezun oldum. 2004-2008 yılları arasında Elazığ'ın çeşitli ilçelerinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2008 yılı Mart ayından itibaren Fırat Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.