

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİTOKROM P450 2J2 ENZİMİNİ KODLAYAN GENE İLİŞKİN
TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİNİN NOKTURNAL
HİPERTANSİYONLA İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif Hilal VURAL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakan ZENGİL**

**ANKARA
KASIM 2009**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİTOKROM P450 2J2 ENZİMİNİ KODLAYAN GENE İLİŞKİN
TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİNİN NOKTURNAL
HİPERTANSİYONLA İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif Hilal VURAL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakan ZENGİL**

**ANKARA
KASIM 2009**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sadece bilimsel anlamda değil hayata dair her konuda desteğini, hoşgörüsünü eksik etmeyen, üzerinde hiç düşünmediğim konularda bile yeni ufuklar açan, Tıp Fakültesindeyken öğrencisi, uzmanlık eğitimimde asistanı olduğum Prof. Dr. Hakan ZENGİL'e; eğitimimde emekleri olan başta Prof. Dr. Yusuf SARIOĞLU olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine; katkılarından dolayı Prof. Dr. Atiye ÇENGEL'e; bilgisini ve espirili sohbetlerini esirgemeyen Uzm. Dr. Arzu GÜNEŞ'e; her zaman yanımda olan, desteğini ve hoşgörüsünü eksik etmeyen eşim Uzm. Dr. Mert VURAL'a; entellektüel ve moral destekleri için başta Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve beni yetiştiren bugünlere getiren aileme içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	SAYFA
Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Şekil, Tablo ve Grafik Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipertansiyon	4
2.2. Hipertansiyon nedenleri	5
2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörleri ve Hipertansiyon Tipleri	6
2.3.1. Ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile ilgili genel bilgi	6
2.3.2. Kan basıncı ritmi	8
2.3.3. Hipertansiyon tipleri	8
2.3.3.1. Gece düşüşü izlenmeyenler (<i>non-dipper</i>)	9
2.3.3.2. Aşırı gece düşüşü izlenenler (<i>super-dipper</i>)	9
2.3.3.3. Gece kan basıncı artışı izlenenler (<i>revers-dipper</i>)	10
2.3.3.4. Beyaz önlük hipertansiyonu (ofis hipertansiyonu)	10
2.3.3.5. Maskelenmiş hipertansiyon	10
2.3.3.6. Gece Hipertansiyonu (<i>nokturnal hipertansiyon</i>)	11
2.4. Hipertansiyon ve Genetik Özelliği	14

2.5. Araşidonik Asitin Sitokrom P450 Enzimleri Aracılığıyla Oluşan Metabolitleri ve Kan Basıncı Düzenlenmesi	15
2.6. CYP2J2 Enzimi ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi	17
3.GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Kan Basıncı Monitorizasyonu	20
3.2. Data Analizi	21
3.3 Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Uygulaması (<i>Real time PCR</i>) ile <i>CYP2J2</i>*7 Tek Nükleotid Polimorfizminin Belirlenmesi	22
3.4. İstatistik Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIşMA	35
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZET	56
9. SUMMARY	58
10. �ZGEÇMİř	60

Simgeler ve Kısaltmalar

AKBM	= Ambulatuvar kan basıncı monitörü
DHET	= Dihidroksiyakozatrienoikasit
EET	= Aykozatrienoikasit
HETE	= Hidroksiyakozatrienoikasit
LOAD	= Kan basıncı yükü
µl	= mikrolitre
ml	= mililitre
mmHg	= milimetre civa
SBXH	= Sistolik kan basıncı kalp hızı çarpımı
DNA	= Deoksiribo nükleik asit
EDTA	= Etilendiamintetraasetikasit
OSH	= Ortalamanın standart hatası

Şekil, Tablo ve Grafik Dizini	SAYFA
Şekil 1. Hipertansiyon tanı dizini	7
Tablo 1. Çalışma grubunun temel özellikleri	25
Tablo 2. <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmi alel ve genotip frekansı	26
Tablo 3. Diastolik kan basıncı ile <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmi ilişkisi	32
Tablo 4. Kalp atım hızı ile <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmi ilişkisi	32
Grafik 1. <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik kan basıncı değerleri	27
Grafik 2. Sistolik kan basıncının <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmini taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik profili	28
Grafik 3. <i>Nokturnal</i> hipertansif kişilerden <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmini taşıyan ve taşımayanlarda 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik kan basıncı değerleri	29
Grafik 4. <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik <i>LOAD</i> değerleri	30
Grafik 5. <i>Nokturnal</i> hipertansiyonlu <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik <i>LOAD</i> değerleri	31
Grafik 6. Sistolik kan basıncı hız çarpımının <i>CYP2J2</i> *7 polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik profili	33
Grafik 7. Gece düşüşü gösteren ve göstermeyen gruplarda <i>CYP2J2</i> *7 genotip frekansı	34

1. GİRİŞ:

Hipertansiyon; serebrovasküler hastalıkların, iskemik kalp hastalığının, kardiyak ve renal yetmezliğin etyolojisinde önemli rol oynayan bir klinik durumdur. Tedavi edilmediği takdirde hipertansif hastaların %50'sinin koroner kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği, %33'ünün inme ve %10-15'nin de böbrek yetmezliği ile öldüğü belirtilmektedir (1). Hipertansiyonun tedavi edilmesi ile inme ve koroner kalp hastalığında önemli oranda azalma olduğu 1966-2007 arasındaki verilerin meta-analizi ile gösterilmiştir (2).

Ambulatuvar kan basıncı monitörleri kullanılarak tanı konulan gece kan basıncı yüksekliğinin kardiyovasküler mortalitenin ön görülmesinde klinik ölçümlerden daha değerli olduğu bildirilmiştir (3). Normalde kan basıncında gözlenen gece düşüşü yaşlılığa bağlı olarak azalmakta, gece/gündüz oranı ise artmaktadır (4). Gece kan basıncı düşüşünün azalması (*non-dipping*) veya aksine kan basıncının gece artması (*revers-dipping*) rezistan hipertansif hastalarda artmış aortik sertlikle ilişkili bulunmuştur (5). Kardiyovasküler mortalitenin öngörülmesinde gece kan basıncı düşüşünün önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (6).

Sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile oluşan 20-hidroksiaykozatrienoikasit (20-HETE) ve epoksiaykozatrienoikasit (EET) metabolitlerinin böbrek fonksiyonları ve damar tonusu üzerindeki etkileri ve bunlarda meydana gelen değişikliklerin hipertansiyon gelişimiyle ilgili önemine çeşitli yayınlarda değinilmiştir (7). Sıçanda CYP4A2 aracılığı ile artan 20-HETE düzeylerinin hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve böbrek hasarına yol açtığı bildirilmiştir

(8). EET'lerin vazodilatör etkisi çeşitli damar yataklarında gösterilmiştir. Örneğin, 11,12-EET sıçan aferent arteriolünde kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalı aracılığı ile vazodilatasyona neden olmaktadır (9). CYP2C8, CYP2C9 (10), CYP2C19 (11) ve CYP2J2 (12) araşidonik asidden EET üretiminde rol oynayan başlıca epoksijenaz yolağı üyeleridir. Obez sıçanlarda artmış EET düzeyinin renal vazodilatasyonu artırıp, tuz retansiyonunu azaltarak hipertansiyon ve renal hemodinamiğin iyileşmesine yol açtığı gözlenmiştir (13). Doksorubusunin indüklediği kardiyak toksisitede CYP2J2 ifadenmesindeki (*ekspresyon*) artışın toksisiteye karşı koruyucu etki oluşturduğu sıçan kalbinde gösterilmiştir (14). Gebe sıçanlarda CYP2J2 ve diğer EET oluşturan epoksijenazların ifadenmesinin arttığı, bu enzimlerin inhibe edilmesinin ise hipertansiyona yol açtığı izlenmiştir (15).

Gece hipertansiyonu üzerinde biyolojik saatin etkisi farklı çalışmalarda incelenmiştir. Gece kan basıncı açısından *non-dipper* özellik gösteren kişilerde melatonin sekresyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir (16). Başka bir çalışmada ise gece hipertansiyonu olan kişilerin tedavisine melatonin eklenmesi tedavinin başarısını arttırmıştır (17).

Miyokard enfarktüsü nedeniyle ölen kişilerin suprakiazmatik çekirdeklerinde yapılan histokimyasal çalışmalarla normotansif kontrol grubuna göre nöropeptid düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir ve bu durumun bir takım hemodinamik dengesizlikler oluşturarak kardiyovasküler olayların daha çok sabah saatlerinde kümelenmesine yol açtığı belirtilmiştir (18).

Biyolojik saatin sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesi üzerindeki düzenleyici etkisi şimdilik kısıtlı sayıda enzim üzerinde çalışılmıştır (19, 20).

*CYP2J2**7 polimorizmi, 1. kromozomun kısa kolunda yer alan *CYP2J2* geninde tespit edilen birçok tek nokta polimorfizminden biridir. *CYP2J2**7 polimorfizminin, genin promotor bölgesinde Sp1 bağlanma bölgesinin kaybolması ile transkripsiyonel aktivitesinin yabanıl tipe göre azalmasına neden olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla *CYP2J2* polimorfizmi ile araşidonik asit metaboliti olan EET'lerin konsantrasyonunun da azaldığı gösterilmiştir (21). Tayvanlılarda *CYP2J2**7 polimorfizmi taşıyanlar arasında miyokard enfarktüsü riskinin sigara içenlerde 6.7, içmeyenlerde ise 1.3 kat arttığı belirtilmiştir (22). *CYP2J2**7 polimorfizminin esansiyel hipertansiyonla ilişkisi beyaz ırkta da (23, 24) gösterilmiştir.

Bu çalışmada, *CYP2J2**7 polimorfizmi ve nokturnal hipertansiyon ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon sıklıkla asemptomatik, kolay tanımlanabilir ve tedavi edilmediği takdirde ölümcül komplikasyonlara yol açabilen, esas olarak kan basıncı yüksekliği ile karakterize bir hastalıktır (25). Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre 2005 yılında tüm dünyada 17,5 milyon kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmüştür ve bu sayı global ölüm nedenlerinin %30'unu oluşturmaktadır. 2015 yılında bu sayının 20 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (26).

1980'lerin başında ofis ölçümlerinde sistolik kan basıncı 160 mmHg'nın ve/veya diastolik kan basıncının 95 mmHg'nın üzerinde olması hipertansiyon tanısı için yeterli kabul edilirken, yapılan izleme çalışmaları doğrultusunda bu sınır günümüzde giderek düşürülmüştür (1). Günümüzde sistolik kan basıncının 120-139 mmHg ve diastolik kan basıncının ise 80-90 mmHg arasında olması hipertansiyon öncesi (pre-hipertansiyon) olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda önerilen bazı yaşam tarzı değişikliklerinin kardivasküler komplikasyonların önlenmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (27). Kikuya ve arkadaşlarının 5682 katılımcı ile 10 yıllık kardiyovasküler riskin ambulator kan basıncı monitörleri ile değerlendirildiği çalışmalarında normal kan basıncı değerleri 24 saatin ortalaması 125/75 mmHg, gündüz 130/85 mmHg, gece 110/70 mmHg olarak tanımlanmıştır. Bu değerlerin sırasıyla, 130/80 mmHg, 140/85 mmHg, 120/70 mmHg ve üzerinde olması ise hipertansiyon olarak kabul edilmiştir (28).

2.2. Hipertansiyon Nedenleri

Hipertansiyon olgularının yaklaşık %5'inde kan basıncı yüksekliğinin nedeninin çeşitli santral, renal veya endokrin bozukluklar olduğu saptanmıştır. Etiyolojisi belli olan bu tip hipertansiyon “sekonder hipertansiyon” olarak adlandırılmaktadır ve tedavisinde konvansiyonel antihipertansif ilaçlarla beraber nedene yönelik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır (25).

Sekonder hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında: uyku apnesi, ilaçların (NSAID, kokain, amfetaminler, dekonjestanlar, anorektikler, kronik steroid tedavisi, siklosporin, takrolimus, eritropoetin, oral kontraseptifler, vb.) indüklediği hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, primer aldosteronizm, renovasküler hastalıklar, Cushing Sendromu, meyan kökü gibi bazı diyet katkıları, feokromasitoma, aorta koarktasyonu, tiroid ve paratiroid hastalıkları sayılabilir (27).

Olguların geri kalan yaklaşık %95'inde ise etiyoloji belli değildir ve bunlara “esansiyel (primer, idiyopatik) hipertansiyon” adı verilmektedir (25). Bunların tedavisinde uygun antihipertansif ilaçlar kullanılır. Kardiyovasküler hastalıklarda major risk faktörleri arasında hipertansiyon, sigara içiciliği, obezite (vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), fiziksel inaktivite, dislipidemi, diabetes mellitus, mikroalbuminüri veya glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dakika'dan küçük olması, yaşın erkeklerde 55, kadınlarda 65'den büyük olması ve ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi bulunması sayılabilir. Sayılan faktörler tedaviye yön vermektedir (27, 29). Sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık, diastolik basınçtaki her 5 mmHg'lık artışın inme nedenli ölümlerde yaklaşık %40'lık,

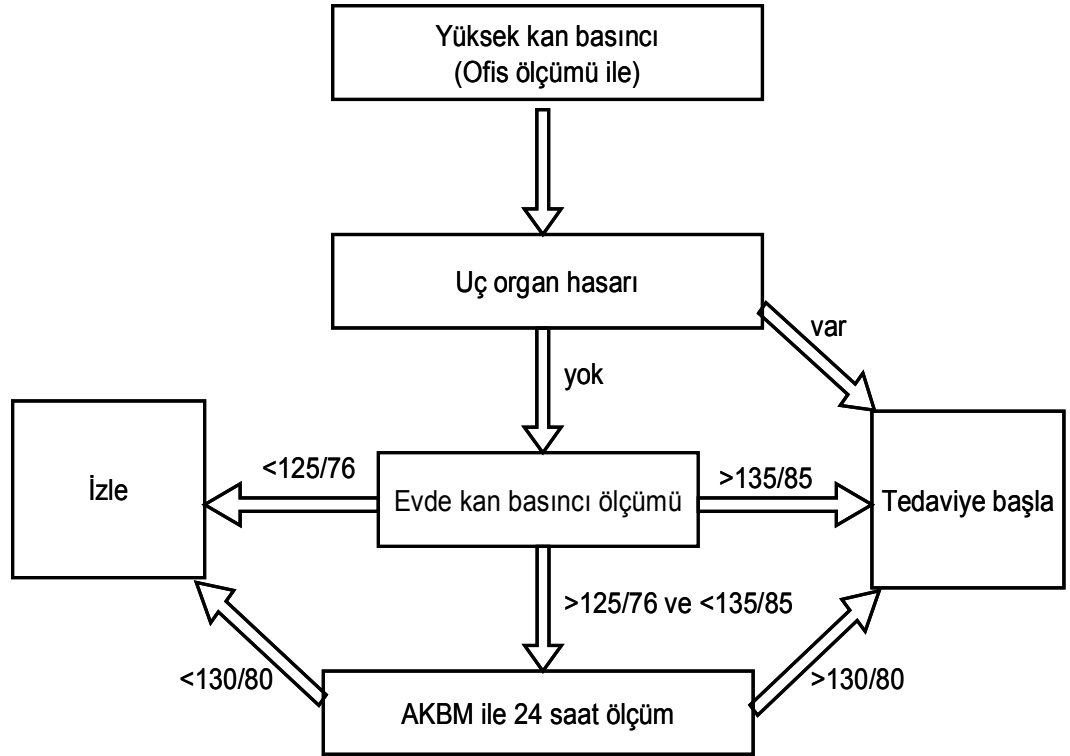
iskemik kalp hastalığı ve diğer vasküler nedenli ölümlerde ise %30'luk bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (30).

2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörleri ve Hipertansiyon Tipleri

2.3.1. Ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile ilgili genel bilgi

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörleri (AKBM), 24 saat boyunca kişiler günlük aktivitelerine devam ederken kan basıncını ölçüp kaydeden otomatize sistemlerdir (31). Günümüzde AKBM ile elde edilen 24 saatlik kan basıncı profillerinden yararlanılarak kan basıncı ritim bozuklukları ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında ilişki kurulmaya çalışılmaktadır. Örneğin; ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile elde edilen ortalamalar kullanılarak, özellikle kan basıncı yükü ile hipertansiyona bağlı uç organ hasarı arasında yakın ilişki olduğu belirtilmiştir (32). Ohasama, SHEAF, PAMELA ve Belgian çalışmaları evde yapılan kan basıncı monitorizasyonunun inme, kardiyovasküler olaylar ve mortalite riskinin belirlenmesi açısından daha etkin olduğunu göstermiştir (33). 24 saatlik kan basıncı parametreleri ile sol ventrikül kütle indeksi arasında yakın bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (34, 35). Ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile elde edilen sonuçlara göre kan basıncı ritim bozukluklarının; yaş ve diyabet gibi iyi bilinen risk faktörlerinin dışında bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği ifade edilmektedir (36).

Şekil 1’de Pickering ve arkadaşlarının belirttiği şekilde hipertansiyon tanı ve tedavisinde ofis, ev ölçümlerinin ve taşınabilir monitörlerin değerlendirilmesine ilişkin kullanılan sınırlar ve tanı dizini görülmektedir (33).



Şekil 1. Hipertansiyon tanı dizini

AKBM=Ambulatuvar kan basıncı mönitörleri

2.3.2. Kan basıncı ritmi

Kan basıncı 24 saat boyunca sabit değerler göstermez. Kan basıncının gün içinde tipik bir ritim gösterdiği bilinmektedir. Normal koşullarda gündüz aktif olan kişilerde gece boyunca düşük düzeylerde seyreden kan basıncının (hem sistolik hem de diastolik) sabah erken saatlerde (esas olarak yataktan kalmadan önce) artmaya başladığı ve genellikle aktivitenin başlamasından sonraki ilk saat içinde maksimum değerlere ulaştığı, günün geri kalan kısmında ise düşmeye başladığı ve gece istirahat döneminde en düşük düzeylerine ulaştığı gösterilmiştir (37). Normotansif ve hipertansif kişilerde genellikle gündüz ortalaması ile gece ortalaması arasında yaklaşık %10-20 kadar fark bulunmaktadır (27, 38). Hipertansif kişilerde sistolik ve diastolik basınçlarda gözlenen bu ritmisite profilinin değişmediği belirtilmektedir. Benzer şekilde çeşitli antihipertansif ilaçların ritmik değişimi etkilemeksizin kan basıncını azalttıkları da saptanmıştır (39).

2.3.3. Hipertansiyon tipleri

Kan basıncı ritminin ambulatuvar monitörler aracılığıyla izlenmesiyle bazı yeni hipertansiyon tipleri tanımlanmış ve karakteristik ritim özelliklerinin izlenemediği durumlar ile hipertansiyon patogenezi arasında aşağıda açıklanan ilişkiler olduğu saptanmıştır:

2.3.3.1. Gece düşüşü izlenmeyenler (*non-dipper*)

Çoğu kişide kan basıncı geceleyin istirahat döneminde gündüz ortalamasına nazaran %10-20 arasında azalır. Bu azalmanın olmayışı kardiyovasküler olay insidansının artışı ile ilişkilendirilmiştir (27, 38). Bazı normotansif ve hipertansif kişilerde (çoğunlukla sekonder hipertansifler) normaldekinden farklı olarak gece düşüşü gerçekleşmez. Böyle kişilere kan basıncı profili açısından “*non-dipper*” adı verilmektedir (40). Bu durum kardiyovasküler olaylar açısından risk oluşturmaktadır. Yaşlı hipertansiflerde sistolik basınçtaki *nokturnal* azalma ile beyin atrofinin belirteci olarak kullanılan beyin kütle büyüklüğü ve kognitif fonksiyonlar arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (41). Hipertansif *non-dipperlerde* hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının diğer hipertansiflere nazaran daha ciddi olarak gerçekleştiği belirtilmiştir (42). Her yüz hasta yılında atriyal fibrilasyon görülme hızı *dipper* hastalarda 0.38, *nondipper* hastalarda ise 1.13 olarak gösterilmiştir (43).

2.3.3.2. Aşırı gece düşüşü izlenenler (*super-dipper*)

Bazı kişilerde istirahat periyodunda kan basıncında %20’den daha fazla azalma olduğu saptanmıştır. Böyle kişilerde kan basıncında gözlenen sabah artışı normalden çok daha dik olarak gerçekleşmektedir. İstirahat periyodundaki düşüş ve sabah kan basıncının hızlı yükselmesine bağlı semptomlar açısından bu kişilerin risk grubu oluşturduğu düşünülmektedir (44).

2.3.3.3. Gece kan basıncı artışı izlenenler (*revers-dipper*)

İstirahat periodunda kan basıncı azalacağına, aksine artış gözlenmesi şeklinde tanımlanan bu durumda intrakranial kanamaların diğer alt gruplara (*dipper, non-dipper* veya *super-dipper*) göre daha sık izlendiği belirtilmiştir (44). Ayrıca bu durumun kognitif fonksiyon bozukluğu ve vasküler demansla yakından ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (45).

2.3.3.4. Beyaz önlük hipertansiyonu (ofis hipertansiyonu)

Hekimle veya sağlık personeliyle karşılaşmaya, muayene edilmeye veya hastaneye gitmeye bağlı olarak ortaya çıktığı gözlenen emosyonel nedenli bir hipertansiyon şeklidir. Uzun zamandır bilinmesine karşın AKBM'leri ile kanıtlanan, ofiste ölçülen kan basıncının yüksek olmasına rağmen AKBM ile normal sınırlarda olması beyaz önlük hipertansiyonu olarak ifade edilmektedir. (46, 47). Beyaz önlük hipertansiyonu olan kişilerde uç organ hasarı gözlenmemektedir ve lipid profilleri de normotansif kişilere benzemektedir (48), ancak bu kişilerde gereksiz hipertansiyon tedavisi yapılmaktadır (47).

2.3.3.5. Maskelenmiş hipertansiyon

Beyaz önlük hipertansiyonunun tersi olan durumdur. Bu kişilerde kan basıncı ofis ölçümlerinde normal sınırlar içindedir, ancak ambulatuvar ölçümler

kan basıncının limitlerin üzerinde olduğunu gösterir (49). Diğer gruplara nazaran insidansı daha az olmakla beraber Ohasama çalışmasının sonuçlarına göre inme ve kardiyovasküler ölüm riski bu kişilerde daha yüksektir (50).

2.3.3.6. Gece hipertansiyonu (*nokturnal hipertansiyon*)

Ambulatuvar kan basıncı monitörleri aracılığıyla saptanan kan basıncı profilinde gece dönemi ortalamasının 125 mmHg'ye eşit veya büyük olması “gece hipertansiyonu” olarak tanımlanmaktadır (51). Gece sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artış mortalite riskini %21 artırmaktadır (3). Kronik böbrek yetmezliğinde böbrek hasarı gelişimi açısından riskin değerlendirilmesinde gece nabız basıncı ve gece sistolik kan basıncının başlıca risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (52). Kişinin gece kan basıncı yüksek olmasına rağmen gece normal kan basıncı düşüşü görülebilir (53).

Non-dipper hipertansif hastalarda gece melatonin sekresyonunda *dipper* olanlara göre azalma izlenmiştir (16). Normal ve esansiyel hipertansiyonlu kadınlarda melatonin uygulanması ile kan basıncında gece anlamlı bir düşüş gerçekleşmektedir (54). Antihipertansif tedavi almasına rağmen *nokturnal* hipertansiyon profili gösterdiği saptanan kişilerin tedavisine akşam yatarken 2 mg/gün melatonin ilave edilmesiyle kan basıncı profilinin normalleştiği bildirilmiştir (17).

Ding ve arkadaşlarının bir çalışmasına göre melatonin, sıçan beyinde melatonin-1 reseptörleri üzerinden hipotansif bir etki göstermektedir (55). Arilalkilamin-N-asetiltransferaz enzimi melatonin sentezinde kritik bir öneme sahiptir. İnsanlarda bu enzimin *promoter* bölgesindeki -263G/C polimorfizmi araştırıldığında -263G'nin homozigot olduğu kişilerde melatonin salıverilmesinin, -263C homozigot olan kişilere göre daha yüksek fakat farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulunmuştur (56). Melatonin reseptörünü sentezleyen genlerin alelik varyantları da melatoninin reseptörüne olan afinitesini etkilemektedir (57). Melatonin-1 reseptör ifadenmesi insan koroner arterinde gösterilmiştir (58). Öte yandan miyokard enfarktüsü sonrasındaki iyileşme sırasında hem kısa hem uzun dönemde melatoninin güçlü kalp koruyucu etki gösterdiği de bildirilmiştir (59). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geninde homozigot DD polimorfizmi olan esansiyel hipertansiyonlu kişilerde, olmayanlara nazaran “fizyolojik gece sistolik kan basıncı düşüşünün” istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu ifade edilmiştir (60).

Biyolojik saatin sitokrom P450 enzim sistemini de etkilediğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Memelilerde biyolojik ritimler açısından esas tempocu olduğu kabul edilen suprakiazmatik çekirdekte “*clock*” geninin sentezlediği CLOCK proteini tarafından sitokrom P450 enzimlerinin sirkadian ritminin düzenlendiği öne sürülmüştür (61). CYP3A aktivitesini 6β-hidroksi kortizol/kortizol oranı ile değerlendirdikleri çalışmalarında Ohno ve arkadaşları 13:00-21:00 saatleri arasında bu oranın daha yüksek olduğunu, ayrıca 6β-hidroksi kortizol’ün idrarda atılımının da istirahat döneminde daha düşük olduğunu

göstermişlerdir (62). Başka bir çalışmada CYP2E1 mRNA ve protein düzeylerinin zaman bağımlı şekilde değiştiği, mRNA düzeyinin geç aydınlık fazdan erken karanlık faza kadar arttığı gösterilmiştir (20). Sıçan karaciğerinde 20-HETE oluşumunda önemli rolü olan CYP4A3 enzimi aktivitesinin sirkadiyan bir ritim gösterdiği ve bu durumun renal fonksiyonlar ile kan basıncı ritimlerinde rolü olabileceği belirtilmektedir (19).

Koroner arter hastalığı olanlar ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı grupta kalp hızı ve kan basıncı tipik bir ritim gösterirken koroner arter hastalığı olan grupta ise sistolik ve diastolik kan basınçlarının sağlıklı gruptan daha yüksek olduğu ve ritim de göstermedikleri gözlenmiştir. Ritim gözlenmeyen bu kişilerde koruyucu mekanizmaların kaybolduğu ve bu durumun da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (63). Kardiyovasküler olayların artışı sabah kan basıncı artışıyla birliktelik gösterir. Sabah kan basıncı artışının oluşturduğu hemodinamik güç aterosklerotik plakların stabilitesini bozarak trombosit agregasyonu, tromboz ve oklüzyon gibi bir seri olayı başlatır, sonuçta akut miyokard enfarktüsü, iskemik nekroz ve ani kardiyak ölümlere neden olabilir (64). *Kardiyak arrest* insidansı sabah saat 08:00-10:00 ve akşam 04:00-07:00 saatleri arasında artış göstermektedir. Gece pikiinde daha çok ventriküler fibrilasyon görülürken, sabah pikiinde diğer ritim bozuklukları gözlenmiştir (65).

2.4. Hipertansiyon ve Genetik Özelliği

Hipertansiyon çevresel faktörler ve ilişkili genlerin katılımı sonucunda gelişen çok faktörlü bir hastalıktır. İnsanlarda yapılan popülasyon çalışmalarında genetik aktarımın %30-50 civarında olduğu bildirilmektedir (25, 66). Gerek popülasyondaki prevalansının yüksek olması ve koroner hastalık veya diyabet gibi diğer multifaktöryel klinik durumlarla ilişkisinden dolayı, gerekse hipertansiyona neden olan genlerin bilinmesinin tedavi düzenlemelerinde sağlayacağı yarardan dolayı hipertansiyon genetiğinin araştırılması önem taşımaktadır. Farklı etnik gruplarda aday genlerin bir kısmı çalışılmış ve hastalık/genetik ilişkisi önemli şekilde ortaya konulmuşsa da, esansiyel hipertansiyonun spesifik sebebi henüz tam olarak açıklanamamıştır (66).

Hipertansiyonla ilişkili çok sayıda gen çalışılmıştır ve bu sayı sürekli olarak artmaktadır. Aday genler arasında; anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin II reseptör 1, aldosteron sentaz, insülin reseptör substrat 1, lizinsiz serin-treonin kinaz (K), lizinsiz serin-treonin kinaz (K) 4, lipoprotein lipaz, G proteinlerinin β 3 alt ünitesi, hepatosit büyüme faktörü, solüt taşıyıcı ailesi 4, α_{2B} -adrenoseptör, endotelin reseptör tip A, FK506-bağlayıcı protein 1B, adenosin reseptör A1, adenosin reseptör A2, epiteliyal sodyum kanal β 1 alt ünitesi, epiteliyal sodyum kanalı γ 1 alt ünitesi, addusin, G protein-bağlı reseptör kinaz 2, protein tirozin fosfataz, 1-hidroksisteroid dehidrogenaz-1, δ^5 -3- β ve insulin-benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü sayılabilir (67).

Yüksek renin-aldosteron oranıyla ilişkili hipertansiyon gelişmesi fizyopatolojik temelde kronik bir süreçtir. Renin-aldosteron oranı artmış esansiyel

hipertansiyonlu hastalarda aldosteron sentaz enzimini kodlayan *CYP11B2* geninin promotor bölgesinde -344'uncu pozisyonundaki ve 2.intron'da sık rastlanan iki tek nükleotid polimorfizmi gösterilmiştir, ayrıca bazal ve adrenokortikotropinin stimüle ettiği 11-deoksisteroidler, deoksikortikosteron ve deoksikortizol düzeyleri de bu hastalarda artmaktadır. Diğer genetik ve çevresel faktörler de hipertansiyon gelişimine yardım ederler ve çeşitli mekanizmalarla damar yapısı üzerinde zamanla mineralokortikoid etkinin artmasına yol açarlar (68).

DEBATE çalışması kapsamındaki gönüllülerden *CYP3A5*1*3* genotipini taşıyan kişilerde hipertansiyon sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu gözlenmiştir (69). Farklı çalışmalarda genetik faktörlerde gözlenen çeşitlilik esansiyel hipertansiyonlu popülasyonun heterojen yapısından kaynaklanabilir. Ayrıca pek çok çalışmaya göre kalıtım multifaktöriyel olabilir veya farklı genetik defektlerin her biri fenotipik ifadelenmeleri ile kan basıncını yükseltebilir (66).

2.5. Araşidonik Asitin Sitokrom P450 Enzimleri Aracılığıyla Oluşan

Metabolitleri ve Kan Basıncı Düzenlenmesi

Sitokrom P450 enzimi aracılı metabolitler olan EET türevleri ile 20-HETE böbrek, akciğer ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (70). Çeşitli deneysel ve genetik hipertansiyon modellerinde EET'lerin ve HETE'lerin hipertansiyon patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiştir. 20-HETE'nin vazokonstriktör etkisi sıçan preglomerüler

arteriollerinde gösterilmiştir (71). CYP4A2 enzimi aracılığı ile artan 20-HETE'nin sıçanlarda endotel fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (72). Anjiyotensin II'nin indüklediği vazokonstriksiyona, ω -hidroksilaz özellikli sitokrom P450 enzimlerinin ürünü olan 20-HETE'nin aracılık ettiği sıçan mezenterik arterinde gösterilmiştir (73). Hem spontan hipertansif, hem de Wistar-Kyoto sıçanlarda 20-HETE'nin sadece proksimal tübülde, EET'lerin ise tüm tübül boyunca dağılım gösterdiği, ancak spontan hipertansif sıçanlarda proksimal tübülde 19- ve 20-HETE düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74). İnsan proksimal tübülünde de CYP4F2 ve CYP4A11 enzimlerinin araşidonik asidin 20-HETE'ye biyotransformasyonunda görev aldığı belirtilmektedir (75). Ayrıca, "hem oksijenaz"ı indüklemek suretiyle renal 20-HETE oluşumunu azaltan bazı bileşiklerin spontan hipertansif sıçanlarda hipertansiyon gelişmesini önlediği gösterilmiştir (76, 77). Minuz ve arkadaşları renovasküler hastalıkta 20-HETE plazma düzeyinin arttığını, EET'lerin ise azaldığını belirtmişlerdir (78).

İnsanlarda karaciğerde arakidonik asitten EET'lerin oluşumunu başlıca CYP2C8, CYP2C9 (79) daha az olarak da CYP1A2, CYP2E1 ve CYP2B6 enzimleri katalize eder (10). Endotel hücrelerinde de EET üreticisi olan CYP2B1, CYP2E1 ve CYP3A ifadenmesi gösterilmiştir (80). CYP2C8 koroner endotel hücrelerinde de 11,12-EET'nin önemli bir kaynağıdır (81). Daha önce Yaşar ve arkadaşları tarafından, EET ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörlerin (EDHF) biyosentezinde rol alan *CYP2C8* ve *CYP2C9*'un alelik varyantlarını taşıyan hastalarda akut miyokard enfarktüsü riskinin anlamlı olarak arttığı

bildirilmiştir (82). Endotel hücrelerin bir diğer önemli EET kaynağı ise CYP2J2'dir (83).

Sitokrom P450 aracılı araşidonik asid metabolitlerinin, kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanallarının açılması ve hiperpolarizasyon aracılığı ile insan koroner arter tonusunun sağlanmasında önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (84).

EET üretiminin inhibe edilmesinin endotel bağımlı vazodilatatör etkili bradikininin gevşetici etkisinde büyük ölçüde azalmaya yol açtığı sıçan kalbinde gösterilmiştir (85). Bradikinin böbrek damar yatağında EET düzeylerini %50 kadar arttırmaktadır (86). Ayrıca, sitokrom P450 enzimlerinin inhibe edilmesinin anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkisini artırdığı gösterilmiştir (87). Başka bir çalışmada ise sıçanlara yüksek tuzlu diyet ve anjiotensin II'nin birlikte uygulanması renal CYP2C ve CYP2J enzimlerinin artışında bozulmaya yol açmış ve bu bozulmanın anjiotensin II'nin indüklediği tuz duyarlı hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (88). Diyetle alınan tuzun, renal araşidonik asit epoksijenaz aktivitesini artırdığı, fakat mikrozomal omega/omega-1 oksijenaz ve hepatik araşidonik asid oksijenaz aktivitelerini etkilemediği bildirilmiştir (89).

2.6. CYP2J2 Enzimi ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi

CYP2J2 kardiyak miyositlerde, endotel hücrelerinde ve koroner arterlerde tanımlanmıştır. Bulunduğu diğer dokular karaciğer, böbrek ve gastrointestinal kanaldır (12). Nonsedatif bir histamin reseptör antagonisti olan ebastin'in intestinal hidroksilasyonunda rol oynayan esas mikrozomal enzim CYP2J2'dir

(90). CYP2J2, ebastin (90) ve bir diğer antihistaminik astemizol (91) için barsaktan ilk geçiş etkisinde önemli bir aracıdır. Testosteron ve diklofenak da CYP2J2'nin eksojen substratları arasında yer alırlar (92).

CYP2J2 enzimi insan endotel hücrelerinde EET'nin potansiyel bir kaynağı olarak tanımlanmış ve klonlanmıştır (83). CYP2J2 insan kalbinde yüksek oranda ifadelenmektedir, kalpte endojen araşidonik asid epoksidasyonundan sorumlu başlıca enzimlerden biridir 14,15-EET, 8,9-EET ve daha az miktarda da 11,12-EET üretir (12). Sıçan kalbinde CYP2J2 aracılı araşidonik asid metabolitlerinin iskemiye cevapta fonksiyonel rollerinin olabileceği belirtilmektedir (93). Spontan hipertansif sıçanlarda CYP2J2 ifadelenmesinin arttığı, 14,15-EET ve 11,12-EET düzeylerinin normotansif sıçanlarla karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat yükseldiği gösterilmiştir (94).

King ve arkadaşları *CYP2J2* geninde tanımladıkları tek nükleotid polimorfizimlerinden dördünde bir veya daha çok endojen substratın biyotransformasyonunun azaldığını belirtmişlerdir (95). G312R (*CYP2J2**8), kodladığı CYP2J2 enziminde aktivite kaybı gösterilen ilk polimorfik varyanttır. Alel frekansı Koreli'lerde %0.8 olarak gösterilmiştir (96). *CYP2J2**7 mutasyonunu taşıyan kişilerde 14,15-dihidroksiaykozatrienoik asid (DHET) düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir ve bu polimorfizm koroner hastalığı riskinin artışı ile ilişkili bulunmuştur (21). *CYP2J2**7, regülatör bölgede -76. pozisyondaki G-T değişimi, Sp1 transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesinin kaybolmasına yol açar (97). Bu durumda CYP2J2 protein düzeyi azalır ve in vivo CYP2J2 epoksijenaz metabolitlerinin dolaşımdaki miktarı azalır (21, 95).

*CYP2J2*7* mutasyonunun sıklığı ırklara göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin *CYP2J2*7* varyant aleli Çinlilerde, beyaz ırk ve Afrikalılara göre önemli derecede daha az bulunmuştur (98). *CYP2J2*7* polimorfizmi için T aleli frekansı Afrikalılarda %17, Asyalılarda %13 ve beyaz ırkta %8 oranında olduğu gösterilmiştir (95).

*CYP2J2*7* polimorfizmi ile miyokard enfarktüsü ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada; *CYP2J2*7*'nin tek başına bir risk faktörü olarak istatistiksel anlama çok yakın olduğu, ancak örneklem sayısının yetersizliğinden dolayı dislipidemi, yaş, cinsiyet ve sigara içiciliği gibi risk faktörlerinin birlikteliğinde çok değişkenli regresyon analizi ile istatistiksel anlam gösteremediği belirtilmiştir (99). Ancak grup bir bütün olarak incelendiğinde polimorfizm taşıyan kişilerde miyokard enfarktüsünün yabancı tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok gözlemlendiği de belirtilmiştir (99).

*CYP2J2*7* mutasyonu ile esansiyel hipertansiyon ilişkisi farklı ırklarda çalışılmıştır. Çinlilerde, kadınlarda daha fazla olmak üzere, bu genotipin hipertansiyona yatkınlık yaratan bir faktör olduğuna değinilmiştir (100). Ruslarda yakın bir ilişki gösterilirken (24), Afrika kökenli Amerikalılarda ilişki gösterilememiştir (101).

Bu çalışmanın amacı, yaşlı Türk populasyonunda ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile tanısı konabilen bir hipertansiyon çeşidi olan *nokturnal* hipertansiyon ile *CYP2J2*7* polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığının ve bu genotipin 24 saatlik kan basıncı parametreleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kan Basıncı Monitorizasyonu

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu 14.06.2006 tarih ve 193 sayılı izni ile yapılmıştır. Çalışmaya Ankara'da Emekli Sandığı 75. Yıl Dinlenme ve Bakımevinde ve Ankara Seyranbağları Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezinde ikamet eden 60 yaş ve üzeri 128 gönüllü (81 kadın, 47 erkek) katılmıştır. Kan basıncı monitörizasyon kayıtları yetersiz olan sekiz katılımcı değerlendirme dışı bırakılmıştır. Gönüllülerin kaldıkları huzurevindeki sağlık kayıtları ve huzurevi sakinlerini takip eden doktorun rehberliğine göre sekonder hipertansiyon tanısı olan kişiler, bu çalışmaya koordine olamayacağı düşüncesiyle hekim tarafından çalışmaya katılması uygun görülmeyen kişiler, çalışma sırasında başka bir çalışmaya dahil olan hastalar ve son dönem kanser hastalığı olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldıktan sonra 24 saat süresince AKBM (Ambulatory Blood Pressure Monitor=ABPM; Spacelabs 90207 model; Spacelabs Limited, Redmond, Washington, USA) uygulandı. Gönüllülere uygulanacak manşon ölçüsünün kişilerin kol çevresine uygun olmasına dikkat edildi. Monitörler gönüllülerin sağlak veya solak oluşlarına göre aktif olmayan kollarının üst kısmına takıldı. Mevsimsel farklılıklardan kaçınmak için monitör uygulaması sadece Ocak-Mart ayları arasında yapıldı. Monitörler 06:00 ile 24:00 arası her 20 dakikada bir, 24:00-6:00 arasında ise her 30 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde ayarlandı. Monitorizasyon sırasında gönüllülerin günlük aktivitelerine devam etmeleri,

sadece ölçüm yapılırken mümkünse manşon takılı kollarını düz tutmaları istendi. Monitörlerin ölçüm limitleri sistolik kan basıncının ≤ 70 mm Hg veya ≥ 220 mmHg, diastolik kan basıncının ise ≤ 40 mmHg veya ≥ 150 mmHg olduğu durumlarda ölçülen değerin hatalı okuma kabul edilerek program tarafından inceleme dışı bırakılacak şekilde düzenlendi. 24 saat süresince yapılan monitör ölçümlerinin en az %75'inin hatasız olması ve her bir saatte en az bir okumanın bulunması durumunda o gönüllüye ait kayıtlar değerlendirmeye alındı.

Monitörlerde depolanan veri bir arabirim aracılığıyla bilgisayara aktarıldı. ABPM-FIT (University of Heidelberg, Germany, version 2.2) ve CV-SORT programları ile gönüllülerin kendi gece yatağa yatış ve sabah yataktan kalkış saatlerine göre bireysel olarak kan basıncı parametrelerinin verileri hesaplandı ve analiz edildi.

3.2. Data Analizi

Dinlenme periyodunda sistolik kan basıncı ortalamaları 125 mmHg ve üzerinde olanlar *nokturnal* hipertansif olarak sınıflandırıldı. Dinlenme dönemindeki sistolik kan basıncı ortalamaları gündüz dönemine nazaran %10-20 arasında azalanlar *dipperler*, %10'dan az azalanlar ise *non-dipperler* olarak gruplandırıldı. Sistolik kan basıncı gece döneminde gündüz dönemine göre artanlar ise *revers-dipper* olarak gruplandırıldı. Ayrıca sistolik kan basıncı profilindeki sabah artışı ile akşam azalmasının eğimleri değerlendirildi. Bunun için, hastaların belirttiği kendi yatış- kalkış saatlerinin 3 saat öncesi ve 3 saat

sonrası kan basıncı ölçümlerinin ortalamaları kullanıldı. Kan Basıncı Yüğü (LOAD); 24 saatlik, gündüz ve dinlenme periyodlarında önceden belirlenen sınırların üzerindeki ölçüm sayısının o dönemdeki ölçüm sayısının yüzdesi şeklinde ifade edilmesidir. İlgili limitler sistolik kan basıncı için 24 saatlik kayıtlarda 140 mmHg, gündüz periyodunda 140 mmHg ve gece periyodunda 125 mmHg, diastolik kan basıncı için ise 24 saatlik kayıtlarda 90 mmHg, gündüz periyodunda 90 mmHg ve gece periyodunda 80 mmHg olarak kabul edildi (102, 103).

3.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (*Real Time PCR*)

Uygulaması ile *CYP2J27 Tek Nükleotid Polimorfizminin Belirlenmesi**

Kan basıncı monitörü uygulanmış gönüllülerden etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren tüplere 5 ml kan alındı ve (deoksiribo nükleik asit) DNA izolasyon işlemleri için çalışılincaya kadar -20°C’de saklandı. Genomik DNA periferik lökositlerden QIAamp DNA kan kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak ayrıldı. DNA izolasyonu için DNA izolasyon kitin de önerilen prosedüre bağlı kalındı.

*CYP2J2**7 (-76G>T) (*rs890293*) tek nükleotid polimorfizmi Taqman® Drug Metabolism Genotyping Assay kiti (C_9581699_80) (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) ile TAQMAN ABI7900 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) cihazında Upsala Üniversitesi, Tıbbi Bilimler Departmanı, Klinik Farmakoloji Laboratuvarında çalışıldı. Kalıp karışım her bir örnek için 5 µl

Taqman universal karışım, 0,25 µl allel ayırıcı karışım, 0,05 µl sığır serum albumini (BSA) ve 3.7 µl içerecek şekilde otoklavlanmış distile su ile 9 µl'ye tamamlandı. İki çukur su (negatif kontrol), iki çukur yabancı tip, iki çukur homozigot ve iki çukura heterozigot pozitif kontrol örneklerle birlikte gönüllü DNA'ları (1 µl) kalan çukurlara eklendi. Her bir çukurda kalıp karışım ve gönüllü DNA'larının karışım haline gelebilmesi için plak düşük devirde 10 saniye kadar santrifüj edildikten sonra gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu uygulandı. Polimeraz zincir reaksiyonu için uygulanan program 50°C'de 2 dakika, 95°C'de 10 dakika ve 45 siklus, 92°C'de 15 saniye ve 60°C'de 1 dakika olacak şekilde uygulandı.

3.4. İstatistik Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Sigma Stat 3.1 programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (OSH) olarak ifade edildi. *Nokturnal* hipertansif kişilerle olmayanların devamlı değişkenlerinin temel özelliklerini karşılaştırmak için varyansların homojen olup olmamasına göre *Student*'in t-testi veya *Mann-Whitney U* testi, kategorik özelliklerini değerlendirmek için *Fisher*'in kesin ki-kare testi kullanıldı. *Nokturnal* hipertansif olanlar ile olmayanların genotip frekansı arasındaki ilişki *Fisher*'in kesin ki-kare testi ile değerlendirildi. Genotipin kan basıncı parametreleri üzerindeki etkisi *Student*'in t-testi ile değerlendirildi. Çift yönlü p değeri <0.05 ise sonuç anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

120 gönüllünün (78 kadın, 42 erkek) ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile edilen kan basıncı verileri ile *CYP2J2*7* genotipi değerlendirildi. *CYP2J2*7* taşımayan kişiler yabanıl tipi taşıyor olarak sınıflandırıldı. Gönüllülerin yaklaşık %12'si diabet hastasıydı. Gönüllülerden 45 kişi antihipertansif ilaç kullanıyordu. İlaç kullanım sıklığı *nokturnal* hipertansif olan ve olmayan grupta benzer dağılım gösteriyordu. *Nokturnal* hipertansif grupta 11, *nokturnal* hipertansif olmayan grupta ise 9 kişi, birden fazla antihipertansif ilaç kullanıyordu. Sıklığına göre kullanılan antihipertansif ilaç grupları ise sırasıyla beta blokör, kalsiyum kanal blokörü, anjiotensin II reseptör antagonisti, anjiotensin II reseptör antagonisti ile diüretik kombinasyonu, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile diüretik kombinasyonu ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve alfa blokör şeklindeydi.

Çalışma grubunun temel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma grubunun %47'si *nokturnal* hipertansiyona ($\geq 125/80$ mmHg) sahipti. *Nokturnal* hipertansiyonlu kişiler sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı kalp hızı çarpımı parametreleri açısından 24 saat, gündüz ve gece ortalamaları ile istatistiksel olarak *nokturnal* hipertansiyonu olmayan kişilerden farklıydı (Tablo 1).

Nokturnal hipertansiyonun cinsiyete göre dağılımında Fisher'in kesin ki-kare testi ile istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (OR=1.3; C.I. %95=0.6-2.7), ($p>0.05$).

Tablo 1. Çalışma grubunun temel özellikleri (n = 120)

	<i>Nokturnal Hipertansif</i> SKB $\geq$ 125 mmHg n=56	<i>Nokturnal Hipertansif</i> Olmayan SKB < 125 mmHg n=64	p
Yaş	82.3 $\pm$ 1.0	79.7 $\pm$ 1.3	p>0.05
Kadın / Erkek	38 / 18	40 / 24	p>0.05*
Vücut kitle indeksi	26.27	26.71	p>0.05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)			
24 saat	137.1 $\pm$ 1.4	118.3 $\pm$ 1.3	p<0.001
Gündüz	136.2 $\pm$ 1.5	121.8 $\pm$ 11.4	p<0.001
Gece	137.8 $\pm$ 1.5	111.1 $\pm$ 1.9	p<0.001
Gece yükü (LOAD) (%)	74.2 $\pm$ 3.3	12.5 $\pm$ 1.8	p<0.001
Sabah kan basıncı artış eğimi	4.9 $\pm$ 0.6	7.1 $\pm$ 0.7	p<0.05
Akşam kan basıncı azalış eğimi	-5.7 $\pm$ 0.8	-7.0 $\pm$ 0.6	p<0.05**
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)			
24 saat	72.8 $\pm$ 1.1	67.3 $\pm$ 0.9	p<0.001
Gündüz	73.5 $\pm$ 1.2	69.8 $\pm$ 1.0	p<0.05
Gece	70.8 $\pm$ 1.3	61.4 $\pm$ 0.9	p<0.001
Gece yükü (LOAD) (%)	22.7 $\pm$ 3.6	4.6 $\pm$ 1.0	p<0.001
Kalp Hızı			
24 saat	70.8 $\pm$ 1.4	72.3 $\pm$ 1.2	p>0.05
Gündüz	72.9 $\pm$ 1.5	75.0 $\pm$ 1.3	p>0.05
Gece	67.6 $\pm$ 1.5	67.6 $\pm$ 1.1	p>0.05
Sistolik Kan Basıncı X Kalp Hızı (SBXH)			
24 saat	9724 $\pm$ 232	8660 $\pm$ 183	p<0.001
Gündüz	9955 $\pm$ 233	9188 $\pm$ 207	p<0.05
Gece	9348 $\pm$ 246	7539 $\pm$ 155	p<0.001

* ki-kare testi

** Mann-Whitney U test

Sonuçlar ortalama $\pm$ OSH olarak ifade edildi.

Gönüllülerden (n=120) bir kişi homozigot *CYP2J2**7 (T/T) polimorfizmi taşıırken, 14 kişi heterozigot (G/T) bulundu. 105 birey ise yabancı tip (G/G) olarak sınıflandırıldı. Homozigot *CYP2J2**7 taşıyıcısı insidansı düşük olduğu için heterozigot ve homozigot genotipi aynı grup içinde değerlendirildi. *CYP2J2**7 polimorfizmi taşıyıcısı kişilerin 5'i erkek, 10'u kadındı. Çalışmamızda T aleli frekansı %6,7'ydi (C.I. %95=0.4-0.8). *CYP2J2**7 polimorfizmi *Hardy-Weinberg* eşitliğinden sapma göstermedi. Tablo 2'de *nokturnal* hipertansiyonu olan ve olmayan grupta *CYP2J2**7 için alel ve genotip frekansının dağılımı görülmektedir.

Tablo 2. *CYP2J27 polimorfizmi alel ve genotip frekansı**

	<i>Nokturnal</i> Hipertansif Olan		<i>Nokturnal</i> Hipertansif Olmayan		<i>p değeri</i>
Genotip	n	%	n	%	0.8
Yabancı Tip (GG)	50	89.3	55	85.9	
Heterozigot (GT)	6	10.7	8	12.5	
Homozigot (TT)	0	0	1	1.6	
G/T (%)	94.6/5.4		92.2/7.8		
	<i>Nokturnal</i> Hipertansif Olan		<i>Nokturnal</i> Hipertansif Olmayan		
Alel	n		n		Toplam
G	106		118		224
T	6		10		16
			Toplam		240

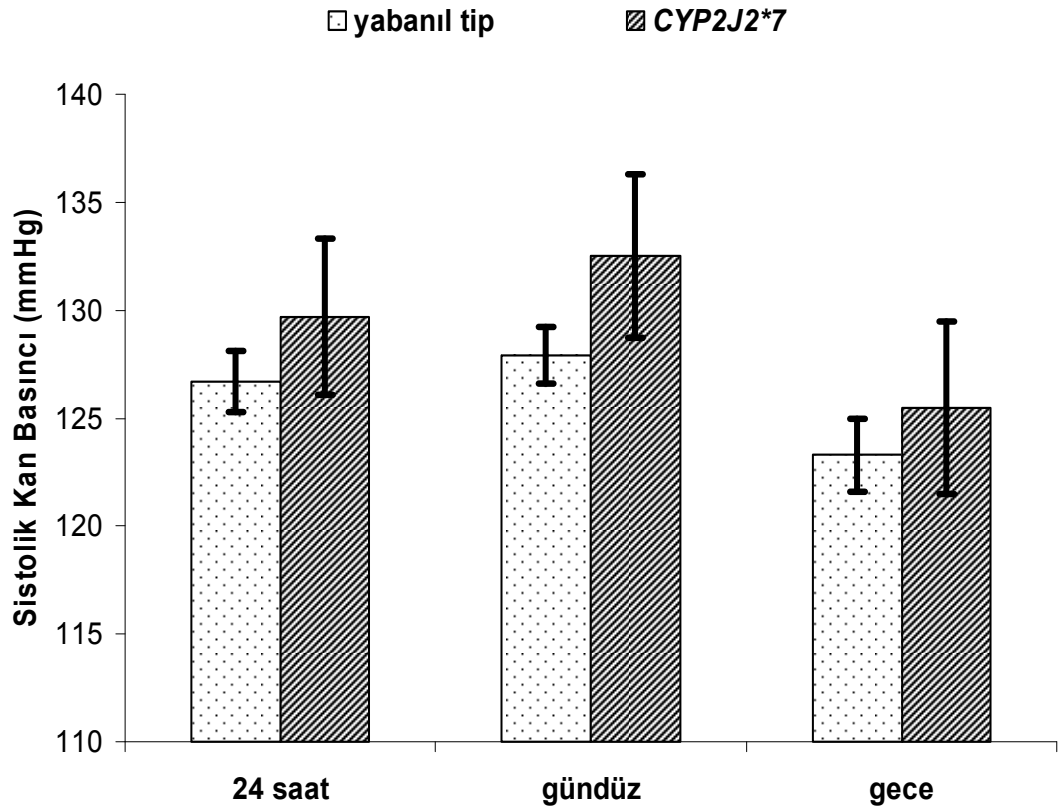
* Yüzdeleer sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

*CYP2J2**7 polimorfizminin sıklığı ile *nokturnal* hipertansiyonun ilişkisi *Fisher'in kesin ki-kare testi* ile değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (OR=0.7; C.I. %95=0.2-2.2), (p=0.8) (Tablo 2). T alelinin sıklığı ile

nokturnal hipertansiyon ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (OR=0.7; C.I. %95=0.2-1.9), (p=0.6).

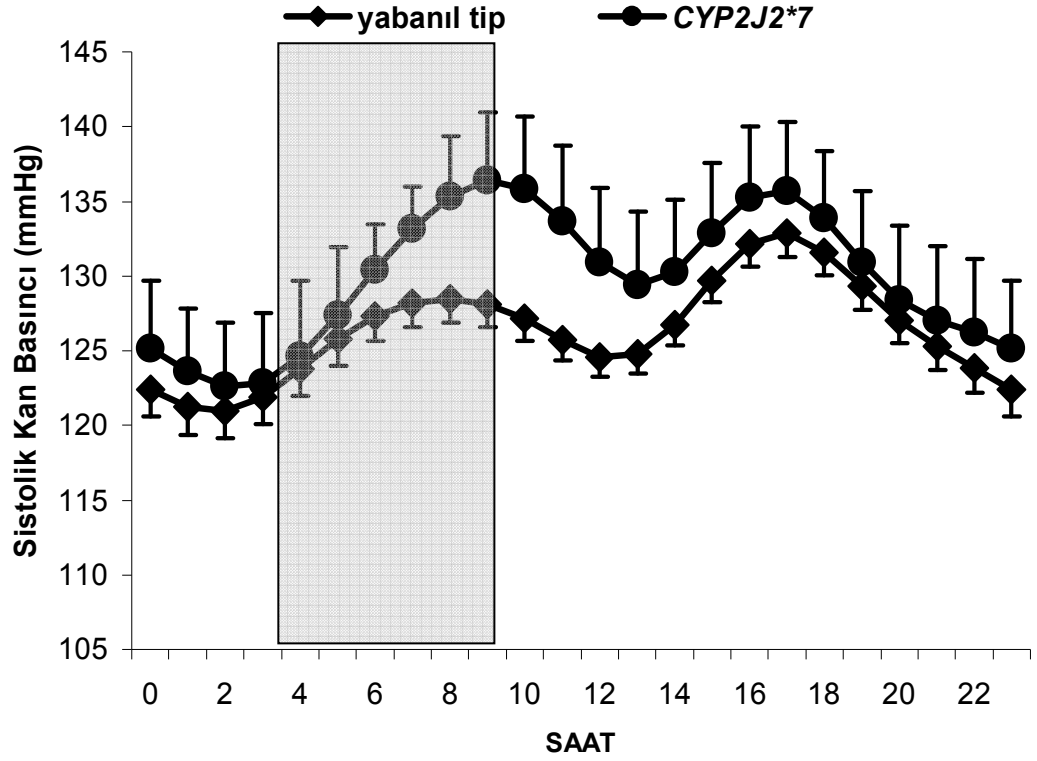
*CYP2J2*7* polimorfizminin kan basıncı parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde;

Sistolik kan basıncı açısından *CYP2J2*7* mutasyonu taşıyan kişilerle (n=15), taşımayan kişiler (n=105) karşılaştırıldığında 24 saat, gündüz ve gece sistolik kan basıncının 2-5 mmHg yükselme eğiliminde olduğu gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Grafik 1).



Grafik 1. *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik kan basıncı değerleri

Sonuçlar ortalama $\pm$ OSH olarak ifade edildi



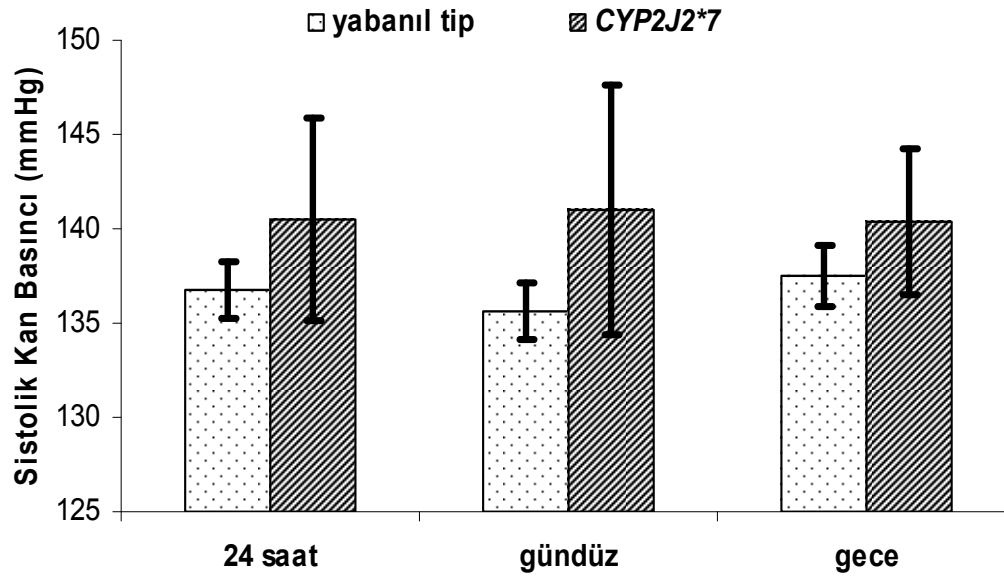
Grafik 2. Sistolik kan basıncının *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik profili

Sonuçlar ortalama $\pm$ OSH olarak ifade edildi.

Koyu renkli bölüm yataktan kalkış saatlerinin ortalamasının 3 saat önce ve sonrasında kapsamaktadır

Kardiyak risk profilinin iyi bir belirteci olan sabah kan basıncı artış eğimi mutasyon taşıyan kişilerde ($n=15$) taşımayanlara ($n=105$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde %50.7 daha yüksek bulundu (Sabah kan basıncı artış eğimi *CYP2J2*7* mutasyonu taşımayanlar ve taşıyanlar için sırasıyla: 5.7 ± 0.5 ve 8.6 ± 2.0 , $p = 0.039$), (Grafik 2).

Akşam kan basıncı azalış eğiminde ise anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).



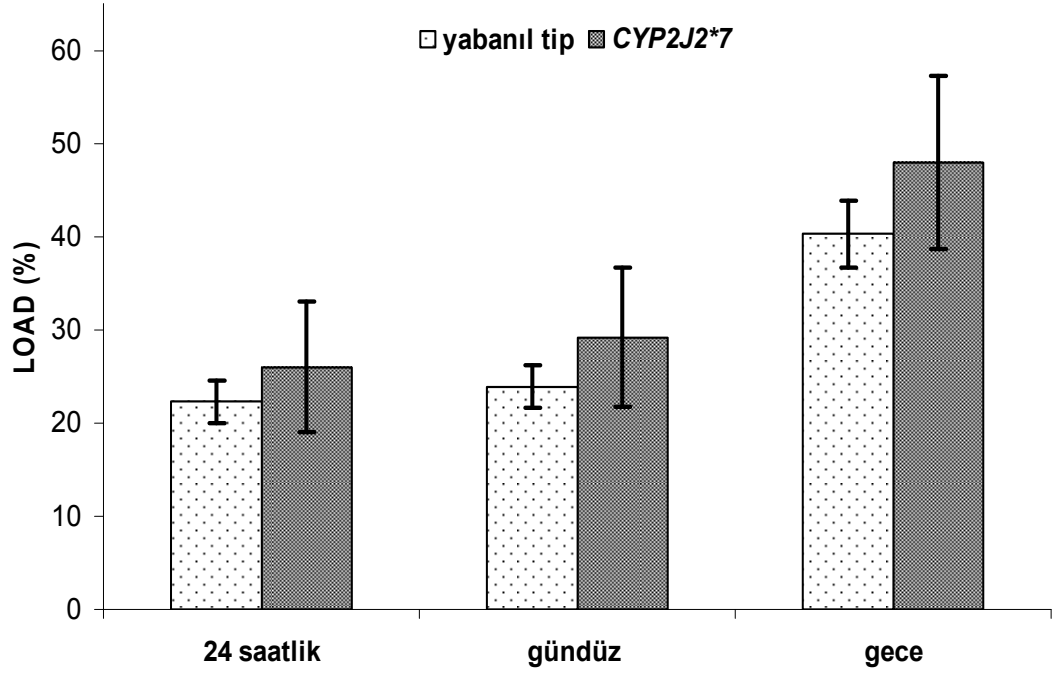
Grafik 3. Nokturnal hipertansif kişilerden *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan ve taşımayanlarda 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik kan basıncı değerleri

Sonuçlar ortalama $\pm$ OSH olarak ifade edildi

Nokturnal hipertansif kişiler kendi içinde *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyanlar (n=6) ve taşımayanlar (n=50) olarak karşılaştırıldığında sistolik kan basıncında tüm zamanlarda 4-5 mmHg yükselme eğilimi gözlemlendi ($p>0.05$), (Grafik3).

Nokturnal hipertansif kişilerden *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyanlarda, taşımayanlara göre istatistiksel anlam bulunmamakla birlikte sabah kan basıncı artış eğiliminde %53 artış gözlemlendi (Sabah kan basıncı artış eğilimi *CYP2J2*7* polimorfizmini taşımayanlar ve taşıyanlar için sırasıyla: 4.7 ± 0.6 ve 7.2 ± 2.4 , $p>0.05$).

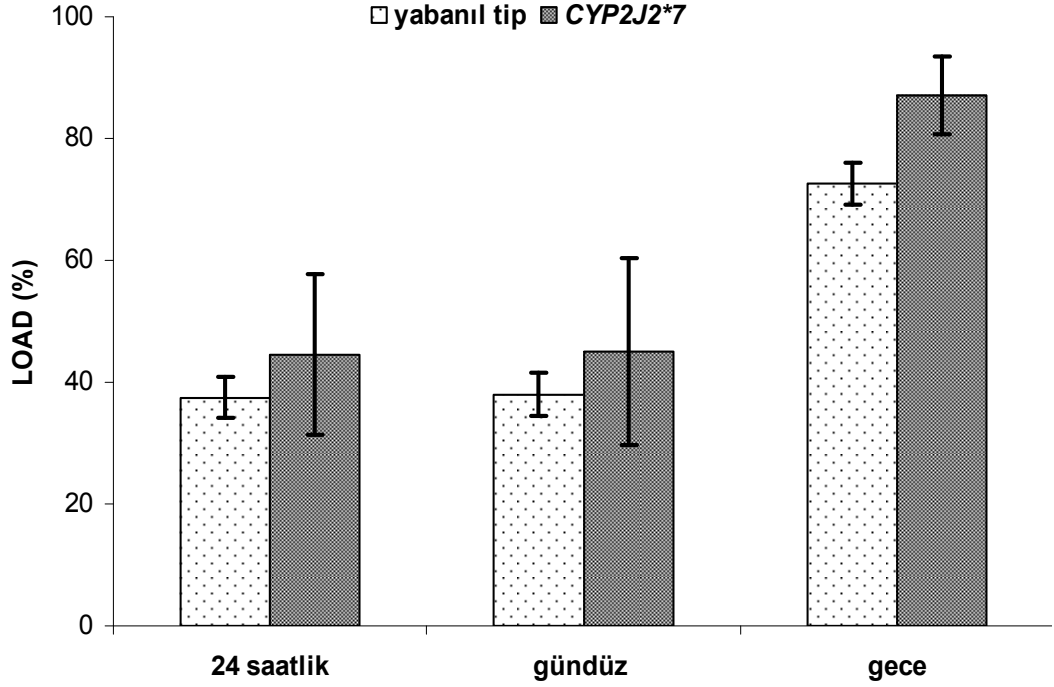
Akşam kan basıncı azalış eğiliminde ise iki grup arasında anlamlı değişiklik izlenmedi ($p>0.05$).



Grafik 4. *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saat, gündüz ve gece sistolik *LOAD* değerleri

Sonuçlar ortalama $\pm$ OSH olarak ifade edildi

Sistolik kan basıncı *LOAD* değerleri *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan (n=15) kişilerde 24 saat, gündüz ve gece değerleri yabanıl tipe (n=105) göre sırasıyla %17, %22 ve %19 daha yüksek bulundu. *LOAD* değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Grafik 4).



Grafik 5. *Nokturnal* hipertansiyonlu *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik *LOAD* değerleri

Sonuçlar ortalama $\pm$ OSH olarak ifade edildi

Benzer şekilde *nokturnal* hipertansiyonlu *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan kişilerde, sistolik kan basıncı *LOAD* değerlerinde 24 saat, gündüz ve gece sırasıyla %18, %18 ve %20 daha yüksek bulundu. *LOAD* değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan *nokturnal* hipertansif bireylerin *LOAD* ortalaması %87 olarak gözlemlendi (Grafik 5).

Diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı ile *CYP2J2*7* polimorfizmi ilişkisi tüm grupta Tablo 3 ve 4’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Diastolik kan basıncı ile *CYP2J2*7* polimorfizmi ilişkisi

	Yabanıl tip (n=105)	<i>CYP2J2*7</i> (n=15)	p
24 saat	69.6 ± 0.8	71.6 ± 2.2	>0.05
Gündüz	71.2 ± 0.8	73.7 ± 2.5	>0.05
Gece	65.6 ± 1.0	66.8 ± 2.0	>0.05
Sabah kan basıncı artış eğimi	4.5 ± 0.3	6.0 ± 1.7	>0.05
Akşam kan basıncı azalış eğimi	-4.9 ± 0.4	-4.4 ± 0.8	>0.05

Sonuçlar ortalama ± OSH olarak ifade edildi

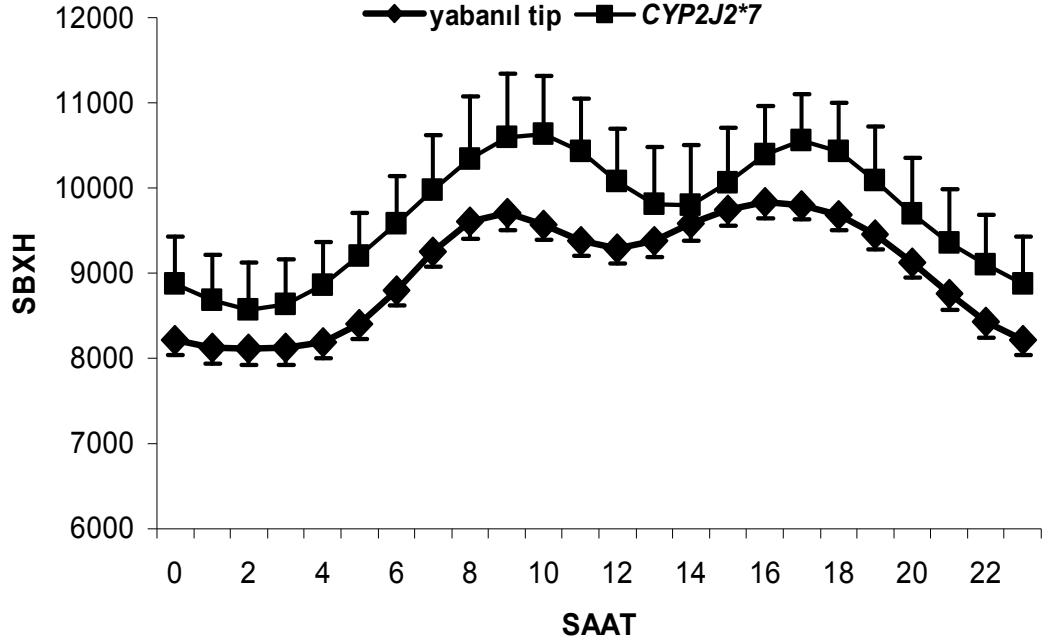
Sabah diastolik kan basıncı artış eğiminde de sistolik kan basıncına benzer şekilde ancak daha küçük bir artış izlenmektedir. *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan kişilerde sabah diastolik kan basıncı artışı %33 daha hızlı gerçekleşmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 4. Kalp atım hızı ile *CYP2J2*7* polimorfizmi ilişkisi

	Yabanıl tip (n=105)	<i>CYP2J2*7</i> (n=15)	p
24 saat	71.3 ± 1.0	73.9 ± 3.2	>0.05
Gündüz	73.7 ± 1.0	76.3 ± 3.3	>0.05
Gece	67.2 ± 1.0	70.7 ± 3.1	>0.05

Sonuçlar ortalama ± OSH olarak ifade edildi

Kalp atım hızı açısından *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyanlar ile taşımayanlar arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi.

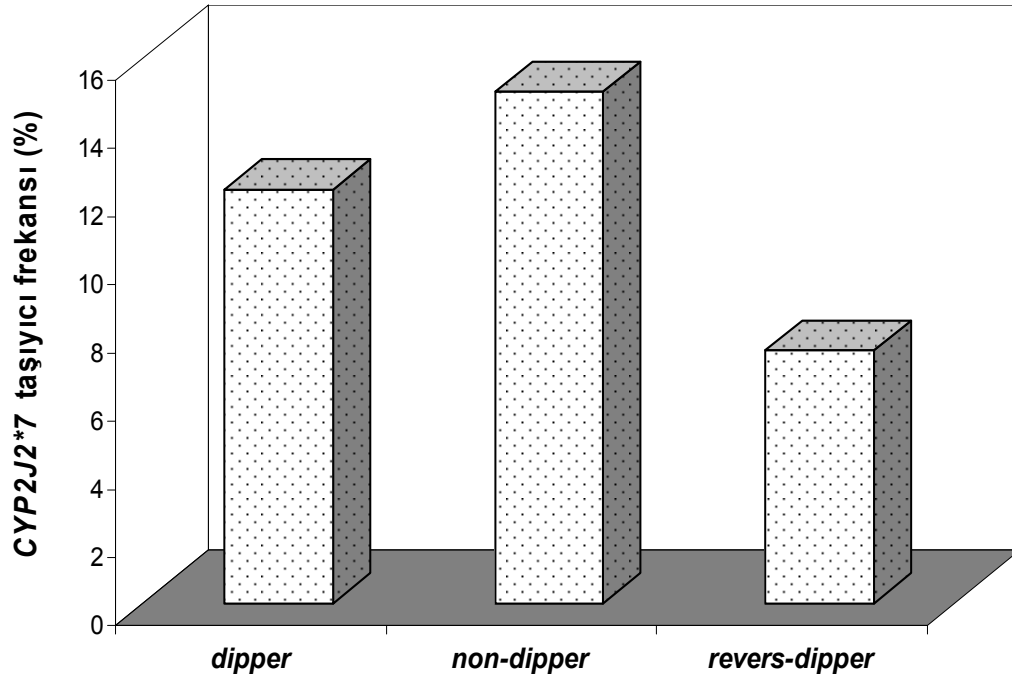


Grafik 6. Sistolik kan basıncı hız çarpımının *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan ve taşımayan kişilerdeki 24 saatlik profili

Sonuçlar ortalama $\pm$ OSH olarak ifade edildi

*CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyanlarda sistolik kan basıncı hız çarpımı her saatte daha yüksek olmakla birlikte polimorfizm taşımayanlarla arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0.05$), (Grafik6).

Gönüllüler gece kan basıncının düşüş oranı açısından gruplandığında ise, %27.5'i *dipper*, %50'si *non-dipper* ve %22.5'i *revers-dipper* profil gösterdi.



Grafik 7. Gece düşüşü gösteren ve göstermeyen gruplarda *CYP2J2*7* genotip frekansı

Dipper kişilerin %12'si, *non-dipper*'lerin %15'i ve *revers-dipper* kişilerinse %7'si *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyordu. Gece düşüşü gösterip göstermemelerine göre polimorfizm taşıyanların ve taşımayanların sıklık dağılımı açısından gruplar arasında *ki-kare test* ile fark gözlenmedi ($p>0.05$).

*CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan kişilerin ($n=15$) %26.7'si *dipper*, %60'ı *non-dipper* ve %13.3'ü *revers-dipper* özellik gösteriyordu. Homozigot *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan gönüllü de *non-dipper* özellik gösteriyordu. *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan kişilerde *dipping* dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). *Non-dipper* kişilerin yoğunluğu *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan kişiler arasında daha fazlaydı.

5. TARTIŞMA

Ambulatuvar kan basıncı monitörlerinin kullanımı ve önemi her geçen gün artmaktadır. Günümüzde ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile kan basıncının uzun dönem izlenmesiyle elde edilen veriler ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiler pekiştirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin yayınladığı kılavuza göre kardiyovasküler olaylarda risk faktörleri olarak kan basıncı yüksekliği, kan şekeri ve lipidlerinin yüksekliği, obezite, fiziksel hareketsizlik, sigara içiciliği, 50 yaş altında olan birinci derece yakınlarıdaki kardiyovasküler hastalık hikayesi ile artan yaş sayılmaktadır (104). Yaşlı kişilerde sistolik ve diastolik kan basınçlarının gece yüksekliği, gece yeterli kan basıncı düşüşünün olmaması ile konjestif kalp yetmezliği insidansı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (105). Rutin sol ventrikül ekokardiyografi uygulamasında ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile kan basıncı profilinin değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (106). Kan basıncı ritmi artan yaşla bazı değişiklikler göstermektedir. Gece kan basıncı düşüşünün yaşlılıkta azaldığı gösterilmiştir (107). Atkinson ve arkadaşları kan basıncının ve kalp hızının gece periyodunda yaşlılarda genç gruba göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (108).

Çalışma grubumuz 60 yaş üzeri gönüllülerden oluşmuştur. Gönüllülerin %47'si *nokturnal* hipertansif tanımına uymaktaydı ve %72,5'i gece periyodunda yeterli düzeyde kan basıncı düşüşü göstermemekteydi. Çalışma grubunda *nokturnal* hipertansif bireylerin tüm kan basıncı parametreleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde *nokturnal* hipertansif olmayan kişilerden daha yüksek

bulunmuştur. Gece kan basıncı değerlerinin, ölüm riskinin değerlendirilmesinde gündüz ölçümlerine göre daha iyi bir parametre olduğu belirtilmektedir (109). Ayrıca esansiyel hipertansiyonda gece kan basıncı değerlerinin arteriyel sertliğin öngörülmesinde önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (110).

Kalıtım esansiyel hipertansiyonun etyolojisinde önemli bir rol oynar (111). Hipertansiyonun genetik temeliyle ilgili pek çok aday gen çalışılmıştır. Mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber ilişkili olabilecek genlerin tanımlanmasının etyolojinin aydınlatılmasında yarar sağlayacağı belirtilmektedir (67).

Kan basıncı, total periferik rezistans ve kalp debisi ile doğru orantılıdır. Kan basıncının düzenlenmesinde baroreseptörler, kemoreseptörler, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, vazopressin, atriyal natriüretik peptid, paratiroid hipertansif faktör gibi hormonal mekanizmalar ve damar çeperinde bulunan lokal düzenleyici sistemler önemli rol alır. Damar çeperindeki lokal düzenleyici faktörler arasında prostasiklin, prostaglandin, endotel kaynaklı nitrik oksit, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör gibi gevşetici ve endotelin gibi büzücü faktörler ve damar çeperinin renin-anjiotensin sistemi sayılabilir (111). Damar yataklarında bölgesel tonus otonom sinir sistemi nörotransmitterleri, kanda dolaşan vazoaktif ajanlar, doku metabolitleri, endotel ve vasküler düz kas kaynaklı otakoidler gibi faktörler tarafından oluşturulur. Sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla oluşan EET ve 20-HETE de vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Araşidonik asid biyotransformasyonunda görevli enzimleri kodlayan genlere ait polimorfizmler de bu enzimlerin enzimatik kapasitelerini

dolayısıyla araşidonik asid ve metabolitlerinin düzeylerini etkilemektedir (112). CYP2J2 periferde araşidonik asitten EET oluşumunda önemli bir rol oynar (83). *CYP2J2*7* polimorfizminin CYP2J2 enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (95).

Çalışma grubunun T aleli frekansı %6.7 olarak bulunmuştur. *CYP2J2*7* mutasyonunun dağılımı açısından cinsiyete bağlı bir fark gözlenmemiştir. Daha önceki çalışmalarda T aleli frekansı İspanyol asıllı beyaz ırkta %7 olarak gösterilmiştir (113). Başka bir çalışmada alel frekansı Afrika kökenli Amerikalılarda %14, beyaz ırkta %8 (23), Han Çinli'lerinde ise %3 olarak gösterilmiştir (98). Çalışma grubumuzun alel frekansı beyaz ırkla uyumludur.

*CYP2J2*7* mutasyonu ile esansiyel hipertansiyon ilişkisi konusundaki çalışmalarının sonuçları ırka bağlı değişiklik göstermektedir. King ve arkadaşları, *CYP2J2*7* genotipi ile “hipertansiyonlu beyaz ırk, erkek” ve “aile hikayesi olmayan hipertansiyonlu beyaz ırk” arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (23). Afrika kökenli Amerikalılarda *CYP2J2*7* polimorfizmine diğer *CYP2J2* polimorfizmlerinden daha sık rastlanmakla birlikte hipertansiyon ile ilişki kurulamamıştır (101). Ruslarda ise *CYP2J2*7* polimorfizmi bulunmasının esansiyel hipertansiyon riskini yaklaşık 4 kat arttırdığı gösterilmiştir (24). Çalışmamızda, *nokturnal* hipertansif kişilerde *CYP2J2*7* polimorfizminde anlamlı bir artış izlenmemiştir. Bunun nedeni çalışma grubundaki kişi sayısının azlığı olabilir.

Günümüzde sabah kan basıncı artışının veya akşam azalmasının eğimleri açısından normal sınırları belirten bir çalışma yoktur. Ancak çalışmamızda

*CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan kişilerde sabah kan basıncı artışının %50.7 daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür. Bu durum *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan kişilerde endojen vazodilatör etkili EET'lerin üretimindeki azalmaya bağlı olarak düzenleyici mekanizmaların bozulmasından kaynaklanabilir. Sabah kan basıncı artışının hızlı olmasının kardiyovasküler olayları tetikleyen bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Miyokard infarktusu ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olayların daha çok sabah saatlerinde görüldüğü saptanmıştır (114, 115). Sabah hızlı kan basıncı artışı gösteren kişilerde göstermeyenlere göre *multiple serebral infarkt* ve inme insidansı gece kan basıncı düşüşünden ve sessiz *infarkt*ların başlangıçtaki sayısından bağımsız olarak daha yüksek oranda gözlenmektedir (116). Sabah kan basıncı artışının hızlı gerçekleştiği kişilerde sol ventrikül kütle indeksi ve internal karotid arter intimal media kalınlığı; 24 saatlik kan basıncı, günlük kan basıncı değişimi, gece düşüşünün derecesi, plazma düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ve kullanılan diüretiklerden bağımsız olarak daha yüksek bulunmuştur (117). Bu çalışmada *CYP2J2*7* mutasyonunun fenotipe etkisini incelediğimizde ise: *nokturnal* hipertansiflerde, *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyanlar ve taşımayanlar arasında istatistiksel fark gözlenmemekle birlikte polimorfizm taşıyan kişilerin sistolik kan basıncı ortalaması 24 saat, gündüz ve gece periyodlarında yaklaşık 4-6 mmHg daha yüksek bulunmuştur. Sabah sistolik kan basıncı artış eğimi de polimorfizm taşıyan kişilerde yaklaşık %53 daha yüksek bulunmuştur.

Ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile elde edilen LOAD değerleri hipertansiyon tanısında önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Sistolik

kan basıncı LOAD değerleri kişinin aktivite periyodunda %31'in veya 24 saatlik kayıtlarda %26'nın üzerinde ise sınırda (borderline) hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (102). Başka bir çalışmada ise kardiyak risk açısından sistolik kan basıncı LOAD'unun %40'ın üzerinde olması anlamlı kabul edilmiştir (118). Bu çalışmada *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan kişilerde LOAD taşımayanlara nazaran yaklaşık %20 daha yüksek bulunmuştur. Polimorfizm taşıyan kişilerde gece LOAD ortalaması %47'dir. Öte yandan *nokturnal* hipertansiyonu olan ve *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan kişilerde 24 saatlik ve gündüz LOAD'u yaklaşık %45 olarak bulunurken, gece LOAD'u %87 olarak bulunmuştur. Önceki çalışmaların ışığında, bu sonuçlar *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan bireylerin *nokturnal* hipertansiyonu olsun veya olmasın kardiyak risk taşıdıklarını düşündürmektedir.

Çalışma grubumuz gece düşüşü gösterip göstermemesine göre sınıflandırıldığında grubun %50'sinin *non-dipper* özellik gösterdiği anlaşılmıştır. Daha önce diabetik hipertansiflerde yapılan bir çalışmada hastalar gece yeterli düşüş gösterenler ve göstermeyenler olarak iki gruba ayrıldığında noradrenalin ve melatonin düzeylerinin bu iki grup arasında anlamlı şekilde farklı oldukları gösterilmiştir. (119). Hipertansif kişilerden *non-dipper* özellik gösterenlerde *dipper*'lere göre atrial fibrilasyon gelişme riskinin 2 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (43).

Çalışmamızda *dipper*'lerin %12'si, *non-dipper*'lerin % 15'i ve *revers-dipper*'lerin ise %7'sinin *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıdığı gözlenmiştir. Polimorfizm dağılımı, *non-dipper*'lerde *dipper*'lere göre artma, *revers-*

dipper'lerde ise azalma eğilimi göstermektedir. *Non-dipper*'lerdeki artış eğilimi *CYP2J2*7* polimorfizmiyle yavaşlayan enzim aktivitesinin EET üretimindeki azalmaya neden olmasıyla gece kan basıncı azalmasının yeterli şekilde gerçekleşemediğini düşündürmektedir. *Revers-dipper* (gece kan basıncı artan) grupta ise bu polimorfizmin diğer gruplardan daha az görülmesi ise araşidonik asid metabolitlerinin düzenleyici etkisi dışındaki mekanizmaların daha baskın rol alabileceğini düşündürmektedir.

Revers-dipper kişilerde kalp hızında gündüz-gece farkının daha az ve atım basıncının da diğer gruplardan daha geniş olduğu gösterilmiştir ve bu durumdan gece değişen sempatik tonus sorumlu tutulmaktadır (120). Grassi ve arkadaşları da, sempatik sinir aktivitesinin hipertansif *dipper* ve *non-dipper*larda benzer özellik gösterirken, *revers-dipper* kişilerde çok daha yüksek olduğunu gözlemişler ve sempatik aktivitenin bu kişilerde daha etkili olabileceğini belirtmişlerdir (121).

Bu çalışmada kalp atım hızı ve hız-basınç çarpımı değerleri ile *CYP2J2*7* polimorfizmi arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Ancak, bu iki parametre, özellikle de hız-basınç çarpımı, kalbin oksijen tüketimi bakımından önemlidirler. Çalışmamızda *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyanlarda 24 saat boyunca tüm saatlerde sistolik kan basıncı hız çarpımının polimorfizm taşımayanlara nazaran daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Damar yataklarında sitokrom P450 enzimleri aracılı düzenleyici fonksiyonların mekanizmaları aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır. Hercule ve arkadaşları, fare izole mezenterik arterinde endotel tahribatının veya nitrik oksit sentezinin inhibe edilmesinin 8,9-EET ve 14,15-DHET aracılı dilatasyonları

inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre P450 kaynaklı aykozanoidler etkilerini endotel NO sentezi aktivasyonu ve NO salıverilmesini artırarak göstermektedir (122). 5,6-EET'nin preglomerüler vazokonstriksiyona, 11,12-EET'nin ise vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (123). Sitokrom P450 enzimleri bağımlı araşidonik asid metabolitleri e-NOS üretimini indüklemektedir ve indüksiyon inositol trifosfat kinaz/proteinkinaz B sinyal yolağı aracılığı ile gerçekleşmektedir (124). Diğer taraftan, NO varlığında sitokrom P450 enzimleri inhibe olmaktadır. Bu durum sağlıklı damarlarda EET/EDHF yolağının daha az önemli olması, endotel disfonksiyonunda ise sitokrom P450 enzimleri ürünlerinin rezerv görevi görmesiyle açıklanmaktadır (112). Bir diğer çalışmada, sığır aortik endotel hücrelerinde Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) tarafından indüklenen apoptozisin artan EET senteziyle önlendiği gösterilmiştir (125). EET'lerin insan pulmoner ve koroner arterlerinden elde edilmiş hücre kültürlerinde de apoptozisi inhibe ettiği bildirilmiştir, bu etkinin altında yatan mekanizmanın EET'lerin anjiogenezi indükleyici etkisi olduğu düşünülmektedir (126).

14,15-EET'nin izoprenalin ile stimüle edilmiş renin salıverilmesini inhibe ettiği, sıçan böbrek korteks dilimlerinde gösterilmiştir. Bu etki doku cAMP ve cGMP düzeylerini etkilemeden gerçekleşmektedir (127). Farelerde cilt altına yerleştirilen sünger pelletlerle EET'ler uygulandığında 5,6-EET ve 8,9-EET'nin güçlü ve selektif olarak anjiogenezi indüklediği gösterilmiştir (128). Hipoksinin eşlik ettiği durumlarda *CYP2C*'nin artmış ifadenmesi sayesinde artan EET üretiminin anjiogenezdeki olaylar dizisini etkilediği öne sürülmektedir (129).

Bu sonuçlara göre sitokrom P450 enzimlerinin sentezinde rol oynayan genlerin bazı mutasyonları da enzimin aktivitesinde değişikliklere neden olabilir. *CYP2J2*'nin mutasyonu ile EET'lerin bozulmuş sentezi de sabah kan basıncı artışının düzenlenmesinde önemli olabilir. Enzim aktivitesindeki yavaşlama özellikle endotel disfonksiyonunun gözleendiği durumlarda daha da önem kazanacaktır.

Sonuçta *nokturnal* hipertansiyon ve gece kan basıncı düşüşü arasında ilişki kısıtlı sayıdaki gönüllüden oluşan çalışma grubumuzda gösterilemedi ancak *CYP2J2**7 polimorfizminin sadece gece değil gündüz ve 24 saatlik sistolik kan basıncı değerlerinde de artış eğilimi oluşturduğu gözlenmiştir. *CYP2J2**7 polimorfizmine bağlı olarak azalan endojen araşidonik asit metabolitlerinin özellikle gece kan basıncı düşüşü ve sabah kan basıncı artışı üzerinde düzenleyici etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler risk değerlendirilirken gece periyodundaki sistolik kan basıncı ve *CYP2J2**7 polimorfizmi dikkate alınması gereken parametrelerdir.

6. SONUÇLAR

1. 60 yaş üzeri gönüllülerden oluşan çalışma grubunun %46.7'si *nokturnal* hipertansifti.
2. Sitokrom P450 2J2*7 polimorfizmi çalışmamızda beyaz ırka benzer sıklıkta bulunmuştur.
3. *Nokturnal* hipertansiyonla *CYP2J2*7* polimorfizminin dağılımı açısından ilişki çalıştığımız kısıtlı sayıdaki Türk populasyonunda gösterilememiştir.
4. Gece kan basıncında yeterli düşüşün olup olmaması ve / veya artışı ile *CYP2J2*7* polimorfizmi arasında ilişki gösterilememiştir.
5. *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan kişilerde 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik kan basıncı parametrelerinde yabancı tip olan kişilere göre artış eğilimi izlenmiştir.
6. *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan bireylerde *non-dipper* özelliğin daha fazla olduğu gözlenmiştir.
7. İnme ve mortalite gibi hipertansiyonun önemli komplikasyonlarının belirteci sayılan sabah kan basıncı artış eğilimi *CYP2J2*7* polimorfizmi taşıyan kişilerde daha yüksek bulunmuştur.
8. Kardiyovasküler ve serebrovasküler risk değerlendirilirken *CYP2J2*7* polimorfizmi dikkate alınması gereken bir parametredir.

KAYNAKLAR

1. Kaplan NM. Systemic Hypertension. In: Braunwald E, editor. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; 807-34.
2. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
3. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46(1):156-61.
4. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The 'Ad Hoc' Working Group. *Hypertension* 1997;29(1 Pt 1):30-9.
5. Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res* 2009;32(7):591-6.
6. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169(9):874-80.
7. Sarkis A, Roman RJ. Role of cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in hypertension. *Curr Drug Metab* 2004;5(3):245-56.
8. Inoue K, Sodhi K, Puri N, Gotlinger KH, Cao J, Rezzani R, et al. Endothelial-specific CYP4A2 overexpression leads to renal injury and hypertension via increased production of 20-HETE. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(4):F875-84.
9. Imig JD, Dimitropoulou C, Reddy DS, White RE, Falck JR. Afferent arteriolar dilation to 11, 12-EET analogs involves PP2A activity and Ca²⁺-activated K⁺ Channels. *Microcirculation* 2008;15(2):137-50.
10. Rifkind AB, Lee C, Chang TK, Waxman DJ. Arachidonic acid metabolism by human cytochrome P450s 2C8, 2C9, 2E1, and 1A2: regioselective oxygenation and evidence for a role for CYP2C enzymes in arachidonic acid epoxyoxygenation in human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1995;320(2):380-9.

- 11.** Bylund J, Ericsson J, Oliw EH. Analysis of cytochrome P450 metabolites of arachidonic and linoleic acids by liquid chromatography-mass spectrometry with ion trap MS. *Anal Biochem* 1998;265(1):55-68.
- 12.** Wu S, Moomaw CR, Tomer KB, Falck JR, Zeldin DC. Molecular cloning and expression of CYP2J2, a human cytochrome P450 arachidonic acid epoxygenase highly expressed in heart. *Biol Chem* 1996;271(7):3460-8.
- 13.** Huang H, Morisseau C, Wang J, Yang T, Falck JR, Hammock BD, et al. Increasing or stabilizing renal epoxyeicosatrienoic acid production attenuates abnormal renal function and hypertension in obese rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(1):F342-9.
- 14.** Zhang Y, El-Sikhry H, Chaudhary KR, Batchu SN, Shayeganpour A, Jukar TO, et al. Overexpression of CYP2J2 provides protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(1):H37-46.
- 15.** Zhou Y, Chang HH, Du J, Wang CY, Dong Z, Wang MH. Renal epoxyeicosatrienoic acid synthesis during pregnancy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ;288(1):F221-6.
- 16.** Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, Laudon M, Grossman E. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003;12(1):19-24.
- 17.** Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006;119(10):898-902.
- 18.** Goncharuk VD, van Heerikhuizen J, Dai JP, Swaab DF, Buijs RM. Neuropeptide changes in the suprachiasmatic nucleus in primary hypertension indicate functional impairment of the biological clock. *J Comp Neurol* 2001;431(3):320-30.
- 19.** Desai VG, Moland CL, Branham WS, Delongchamp RR, Fang H, Duffy PH, et al. Changes in expression level of genes as a function of time of day in the liver of rats. *Mutat Res* 2004;549(1-2):115-29.
- 20.** Matsunaga N, Ikeda M, Takiguchi T, Koyanagi S, Ohdo S. The molecular mechanism regulating 24-hour rhythm of CYP2E1 expression in the mouse liver. *Hepatology*. 2008;48(1):240-51.
- 21.** Spiecker M, Darius H, Hankeln T, Soufi M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Risk of coronary artery disease associated with polymorphism of the cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2. *Circulation* 2004;110(15):2132-6.

22. Liu PY, Li YH, Chao TH, Wu HL, Lin LJ, Tsai LM, et al. Synergistic effect of cytochrome P450 epoxigenase CYP2J2*7 polymorphism with smoking on the onset of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2007;195(1):199-206.
23. King LM, Gainer JV, David GL, Dai D, Goldstein JA, Brown NJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in the CYP2J2 and CYP2C8 genes and the risk of hypertension. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(1):7-13.
24. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, Khoroshaya IV, Kozhuhov MA, Ivakin VE, et al. A common polymorphism G-50T in cytochrome P450 2J2 gene is associated with increased risk of essential hypertension in a Russian population. *Dis Markers* 2008;24(2):119-26.
25. Fisher NDL and Williams GH. Hypertensive vascular disease. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Edition. Newyork: McGrawHill, 2005,1463-1480.
26. Hipertansiyon nedenli ölüm istatistiklerine aşağıdaki adresten ulaşılabilir. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (18.10.2009).
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560–72.
28. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115(16):2145-52.
29. Chiamvimonvat N, Ho CM, Tsai HJ, Hammock BD. The soluble epoxide hydrolase as a pharmaceutical target for hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(3):225-37.
30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality a meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
31. White WB. Ambulatory blood-pressure monitoring in clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348(24):2377-8.

- 32.** Tseng YZ, Tseng CD, Lo HM, Chiang FT, Hsu KL. Characteristic abnormal findings of ambulatory blood pressure indicative of hypertensive target organ complications. *Eur Heart J* 1994;15(8):1037-43.
- 33.** Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary. A joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52;1-9.
- 34.** Feola M, Boffano GM, Procopio M, Reynaud S, Allemano P, Rizzi G. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring: correlation between blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in untreated hypertensive patients. *G Ital Cardiol* 1998; 28:38-44.
- 35.** Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95(6):1464-70.
- 36.** Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, Schillaci G, Pede S, Bentivoglio M, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:878-885.
- 37.** Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978;1(8068);795-7.
- 38.** Pickering T, Alpert BS, de Swiet M, Harshfield GA, O'Brien E, Shennan AH. Biophysical Measurement Series, Ambulatory Blood Pressure. Washington, USA: SpaceLabs Medical Inc;1994.
- 39.** Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. In: Redfern PH, Lemmer B, editors. *Physiology and pharmacology of biological rhythms* Berlin Heidelberg:Springer-Verlag, 1997;251-97.
- 40.** O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2(8607):397.
- 41.** Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens* 2008;26(8):1636-41.

42. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertension* 1992;10(8):875-8.
43. Pierdomenico SD, Lapenna D, Cuccurullo F. Risk of atrial fibrillation in dipper and nondipper sustained hypertensive patients. *Blood Press Monit* 2008;13(4):193-7.
44. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38(4):852-7.
45. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(5):302-8.
46. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259(2):225-8.
47. Lerman CE, Brody DS, Hui T, Lazaro C, Smith DG, Blum MJ. The white-coat hypertension response: prevalence and predictors. *J Gen Intern Med* 1989;4(3):226-31.
48. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, Antidormi T, Schiavone C, Cuccurullo F, et al. Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension* 1995;26(5):801-7.
49. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002;40(6):795-6.
50. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):508-15.
51. O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322(7294):1110-4.
52. Paoletti E, Bellino D, Amidone M, Rolla D, Cannella G. Relationship between arterial hypertension and renal damage in chronic kidney disease: insights from ABPM. *J Nephrol* 2006;19(6):778-82.
53. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994;308(6929):630-2.

54. Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A, Baldassari F, Arangino S, Volpe A. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in woman. *Am J Hyperten*. 2005;18(12 Pt 1):1614-8.
55. Ding CN, Cao YX, Zhou L, Zhu DN, Shen ZY, Fei MY, et al. Effects of microinjection of melatonin and its receptor antagonists into anterior hypothalamic area on blood pressure and heart rate in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(11):997-1002.
56. Ying GW, Lee CG, Lee EJ. A naturally occurring -263G/C variant of the human AA-NAT gene and overnight melatonin production. *Mol Genet Metab* 2004;81(1):65-9.
57. Ebisawa T, Kajimura N, Uchiyama M, Katoh M, Sekimoto M, Watanabe T, et al. Allelic variants of human melatonin 1a receptor: function and prevalence in subjects with circadian rhythm sleep disorders. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262(3):832-7.
58. Ekmekcioglu C, Haslmayer P, Philipp C, Mehrabi MR, Glogar HD, Grimm M, et al. Expression of the MT1 melatonin receptor subtype in human coronary arteries. *J Recept Signal Transduct Res* 2001;21(1):85-91.
59. Lochner A, Genade S., Davids A., Ytrehus K., Moolman JA. Short -and long-term effects of melatonin on myocardial post-ischemic recovery. *J. Pineal Res* 2006;40(1):56-63.
60. Julve R, Chaves FJ, Rovira E, Pascual JM, Miralles A, Armengod ME, et al. Polymorphism insertion/deletion of the ACE gene and ambulatory blood pressure circadian variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001;6(1):27-32.
61. Oishi K, Miyazaki K, Kadota K, Kikuno R, Nagase T, Atsumi G, et al. Genome-wide expression analysis of mouse liver reveals CLOCK-regulated circadian output genes. *J Biol Chem* 2003;278(42):41519-27.
62. Ohno M, Yamaguchi I, Ito T, Saiki K, Yamamoto I, Azuma J. Circadian variation of the urinary 6 β -hydroxycortisol to cortisol ratio that would reflect hepatic CYP3A activity. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55(11-12):861-5.
63. Shaw JA, Chin-Dusting JP, Kingwell BA, Dart AM. Diurnal variation in endothelium-dependent vasodilatation is not apparent in coronary artery disease. *Circulation* 2001;103(6):806-12.
64. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens* 2006;24(Suppl 2):S11-6.

65. Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrest: initial and repeat episodes. *Circulation* 1998;98(1):31-9.
66. Marteau JB, Zaiou M, Siest G, Visvikis-Siest S. Genetic determinants of blood pressure regulation. *J Hypertens* 2005;23(12): 2127-43.
67. Yagil Y, Yagil C. The search for the genetic basis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(2):141-7.
68. Connell JMC, Fraser R, MacKenzie S, Davies E. Is altered adrenal steroid biosynthesis a key intermediate phenotype in hypertension? *Hypertension* 2003;41(5):993-9.
69. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, et al. CYP3A5 genotype is associated with diagnosis of hypertension in elderly patients: data from the DEBATE study. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(3):191-5.
70. Roman RJ, Maier KG, Sun CW, Harder DR, Alonso-Galicia M. Renal and cardiovascular actions of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid and epoxyeicosatrienoic acids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(11):855-65.
71. Imig JD, Zou AP, Stec DE, Harder DR, Falck JR, Roman RJ. Formation and actions of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in rat renal arterioles. *Am J Physiol* 1996;270(1 Pt 2):R217-27.
72. Wang JS, Singh H, Zhang F, Ishizuka T, Deng H, Kemp R, et al. Endothelial dysfunction and hypertension in rats transduced with CYP4A2 adenovirus. *Circ Res* 2006;98(7):962-9.
73. Chu ZM, Croft KD, Kingsbury DA, Falck JR, Reddy KM, Beilin LJ. Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid may be important mediators in angiotensin II-induced vasoconstriction in the rat mesentery in vivo. *Clin Sci (Lond)* 2000;98(3):277-82.
74. Omata K, Abraham NG, Schwartzman ML. Renal cytochrome P-450-arachidonic acid metabolism: localization and hormonal regulation in SHR. *Am J Physiol* 1992;262(4 Pt 2):F591-9.
75. Lasker JM, Chen WB, Wolf I, Bloswick BP, Wilson PD, Powell PK. Formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, a vasoactive and natriuretic eicosanoid, in human kidney. Role of Cyp4F2 and Cyp4A11. *J Biol Chem* 2000;275(6):4118-26.

- 76.** Levere RD, Martasek P, Escalante B, Schwartzman ML, Abraham NG. Effect of heme arginate administration on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest* 1990;86(1):213-9.
- 77.** Escalante B, Sacerdoti D, Davidian MM, Laniado-Schwartzman M, McGiff JC. Chronic treatment with tin normalizes blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1991;17(6 Pt 1):776-9.
- 78.** Minuz P, Jiang H, Fava C, Turolo L, Tacconelli S, Ricci M, et al. Altered release of cytochrome p450 metabolites of arachidonic acid in renovascular disease. *Hypertension* 2008;51(5):1379-85.
- 79.** Daikh BE, Lasker JM, Raucy JL, Koop DR. Regio- and stereoselective epoxidation of arachidonic acid by human cytochromes P450 2C8 and 2C9. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271(3):1427-33.
- 80.** Hoebel BG, Steyrer E, Graier WF. Origin and function of epoxyeicosatrienoic acids in vascular endothelial cells: more than just endothelium-derived hyperpolarizing factor? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25(10):826-30.
- 81.** Fisslthaler B, Popp R, Kiss L, Potente M, Harder DR, Fleming I, et al. Cytochrome P450 2C is an EDHF synthase in coronary arteries. *Nature* 1999;401(6752):493-7.
- 82.** Yasar U, Bennet AM, Eliasson E, Lundgren S, Wiman B, De Faire U, et al. Allelic variants of cytochromes P450 2C modify the risk for acute myocardial infarction. *Pharmacogenetics* 2003;13(12):715-20.
- 83.** Node K, Huo Y, Ruan X, Yang B, Spiecker M, Ley K, et al. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999;285(5431):1276-9.
- 84.** Miura H, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to arachidonic acid depends on cytochrome P-450 monooxygenase and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circ Res* 1998;83(5):501-7.
- 85.** Fulton D, McGiff JC, Quilley J. Pharmacological evaluation of an epoxide as the putative hyperpolarizing factor mediating the nitric oxide-independent vasodilator effect of bradykinin in the rat heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287(2):497-503.
- 86.** Imig JD, Falck JR, Wei S, Capdevila JH. Epoxygenase metabolites contribute to nitric oxide-independent afferent arteriolar vasodilation in response to bradykinin. *J Vasc Res* 2001;38(3):247-55.

- 87.** Kohagura K, Arima S, Endo Y, Chiba Y, Ito O, Abe M, et al. Involvement of cytochrome P450 metabolites in the vascular action of angiotensin II on the afferent arterioles. *Hypertens Res* 2001;24(5):551-7.
- 88.** Zhao X, Pollock DM, Inscho EW, Zeldin DC, Imig JD. Decreased renal cytochrome P450 2C enzymes and impaired vasodilation are associated with angiotensin salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):709-14.
- 89.** Capdevila JH, Wei S, Yan J, Karara A, Jacobson HR, Falck JR, et al. Cytochrome P-450 arachidonic acid epoxigenase. Regulatory control of the renal epoxigenase by dietary salt loading. *J Biol Chem* 1992;267(30):21720-6.
- 90.** Hashizume T, Imaoka S, Mise M, Terauchi Y, Fujii T, Miyazaki H, et al. Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300(1):298-304.
- 91.** Matsumoto S, Hirama T, Matsubara T, Nagata K, Yamazoe Y. Involvement of CYP2J2 on the intestinal first-pass metabolism of antihistamine drug, astemizole. *Drug Metab Dispos* 2002;30(11):1240-5.
- 92.** Scarborough PE, Ma J, Qu W, Zeldin DC. P450 Subfamily CYP2J and their role in the bioactivation of arachidonic acid in extrahepatic tissues. *Drug Metab Rev* 1999;31(1):205-34.
- 93.** Wu S, Chen W, Murphy E, Gabel S, Tomer KB, Foley J, et al. Molecular cloning, expression, and functional significance of a cytochrome P450 highly expressed in rat heart myocytes. *J Biol Chem* 1997;272(19):12551-9.
- 94.** Yu Z, Huse LM, Adler P, Graham L, Ma J, Zeldin DC, et al. Increased CYP2J expression and epoxyeicosatrienoic acid formation in spontaneously hypertensive rat kidney. *Mol Pharmacol* 2000;57(5):1011-1020.
- 95.** King LM, Ma J, Srettabunjong S, Graves J, Bradbury JA, Li L, et al. Cloning of CYP2J2 gene and identification of functional polymorphisms. *Mol Pharmacol* 2002;61(4):840-52.
- 96.** Lee SS, Jeong HE, Liu KH, Ryu JY, Moon T, Yoon CN, et al. Identification and functional characterization of novel CYP2J2 variants: G312R variant causes loss of enzyme catalytic activity. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(2):105-13.
- 97.** CYP alelleri ile ilgili adlandırma bilgisine aşağıdaki adresten ulaşılabilir <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2j2.htm> (18.10.2009).
- 98.** Wang H, Jiang Y, Liu Y, Lin C, Cheng G, Chen X, et al. CYP2J2*7 single nucleotide polymorphism in a Chinese population. *Clin Chim Acta.* 2006;365(1-2):125-8.

- 99.** Börgel J, Bulut D, Hanefeld C, Neubauer H, Mügge A, Epplen JT, et al. The CYP2J2 G-50T polymorphism and myocardial infarction in patients with cardiovascular risk profile. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:41.
- 100.** Wu SN, Zhang Y, Gardner CO, Chen Q, Li Y, Wang GL, et al. Evidence for association of polymorphisms in CYP2J2 and susceptibility to essential hypertension. *Ann Hum Genet* 2007;71(Pt 4):519-25.
- 101.** Dreisbach AW, Japa S, Sigel A, Parenti MB, Hess AE, Srinouanprachanh SL, et al. The Prevalence of CYP2C8, 2C9, 2J2, and soluble epoxide hydrolase polymorphisms in African Americans with hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18(10):1276-81.
- 102.** Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, Long CR, Bailey KR, Wiltgen CM, et al. Blood pressure load--a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 1988;63(11):1085-91.
- 103.** White WB, Larocca GM. Improving the utility of the nocturnal hypertension definition by using absolute sleep blood pressure rather than the "dipping" proportion. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1439-41.
- 104.** Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
- 105.** Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295(24):2859-66.
- 106.** Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, et al. Risk stratification of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1990;66(5):583-90.
- 107.** O'Sullivan C, Duggan J, Atkins N, O'Brien E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in community-dwelling elderly men and women, aged 60-102 years. *J Hypertens* 2003;21(9):1641-7.
- 108.** Atkinson G, Witte K, Nold G, Sasse U, Lemmer B. Effects of age on circadian blood pressure and heart rate rhythms in patients with primary hypertension. *Chronobiol Int* 1994;11(1):35-44.
- 109.** Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office

blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111(14):1777-83.

110. Rosa J, Strauch B, Petrák O, Pikus T, Holaj R, Zelinka T, et al. Relationship between clinical, 24-hour, average day-time and night-time blood pressure and measures of arterial stiffness in essential hypertension. *Physiol Res* 2008;57(2):303-6.

111. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt2. 7. baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1995.

112. Fleming I. Cytochrome P450 and vascular homeostasis. *Circ Res* 2001;89(9):7553-762.

113. Gervasini G, Vizcaino S, Carrillo JA, Caballero MJ, Benitez J. The effect of CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 and the MDR1 polymorphisms and gender on the urinary excretion of the metabolites of the H-receptor antihistamine ebastine: a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(2):177-86.

114. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schröder R, et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior β -adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation* 1989;80(4):853-858.

115. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75(1):131-8.

116. Madin K, Iqbal P. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: a new tool for determining cardiovascular prognosis. *Postgrad Med J* 2006;82(971):548–51.

117. Yano Y, Hoshide S, Inokuchi T, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2009;22(11):1177-82.

118. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118(4):782-95.

119. Nielsen FS, Hansen HP, Jacobsen P, Rossing P, Smidt UM, Christensen NJ, et al. Increased sympathetic activity during sleep and nocturnal hypertension in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1999;16(7):555-62.

- 120.** Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2007;25(6):1233-9.
- 121.** Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension* 2008;52(5):925-31.
- 122.** Hercule HC, Schunck WH, Gross V, Seringer J, Leung FP, Weldon SM, et al. Interaction between P450 eicosanoids and nitric oxide in the control of arterial tone in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(1):54-60.
- 123.** Imig JD, Navar LG, Roman RJ, Reddy KK, Falck JR. Actions of epoxygenase metabolites on the preglomerular vasculature. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(11):2364-70.
- 124.** Chen R, Jiang J, Xiao X, Wang D. Effects of epoxyeicosatrienoic acids on levels of eNOS phosphorylation and relevant signaling transduction pathways involved. *Sci China C Life Sci* 2005;48(5):495-505.
- 125.** Yang S, Lin L, Chen JX, Lee CR, Seubert JM, Wang Y, et al. Cytochrome P-450 epoxygenases protect endothelial cells from apoptosis induced by tumor necrosis factor- α via MAPK and PI3K/Akt signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(1):H142-51.
- 126.** Dhanasekaran A, Al-Saghir R, Lopez B, Zhu D, Gutterman DD, Jacobs ER, et al. Protective effects of epoxyeicosatrienoic acids on human endothelial cells from the pulmonary and coronary vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(2):H517-31.
- 127.** Henrich WL, Falck JR, Campbell WB. Inhibition of renin release by 14,15-epoxyeicosatrienoic acid in renal cortical slices. *Am J Physiol* 1990;258(2 Pt 1):E269-74.
- 128.** Pozzi A, Macias-Perez I, Abair T, Wei S, Su Y, Zent R, et al. Characterization of 5,6- and 8,9-epoxyeicosatrienoic acids (5,6- and 8,9-EET) as potent in vivo angiogenic lipids. *J Biol Chem* 2005;280(29):27138-46.
- 129.** Michaelis UR, Fisslthaler B, Barbosa-Sicard E, Falck JR, Fleming I, Busse R. Cytochrome P450 epoxygenases 2C8 and 2C9 are implicated in hypoxia-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 23):5489-98.

8. ÖZET

SİTOKROM P450 2J2 ENZİMİNİ KODLAYAN GENE İLİŞKİN TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİNİN NOKTURNAL HİPERTANSİYONLA İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Nokturnal hipertansiyon gece kan basıncının 125/80 mmHg üzerinde olması ile karakterize olan ve tanısı ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile konulabilen bir hipertansiyon çeşididir. Gerek karaciğerde gerekse damar yataklarında sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile oluşan araşidonik asid metabolitleri kan basıncı düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Çalışmamızın amacı, periferde araşidonik asid metabolitlerinin kaynağı olan CYP2J2 enzimini kodlayan gende sık rastlanan bir polimorfizm olan *7 mutasyonu ile *nokturnal* hipertansiyon arasında ilişki olup olmadığının yaşlı Türk populasyonunda araştırılması ve bu genotipin kan basıncı parametreleri üzerindeki etkisinin belirlenmesidir.

60 yaş üzeri gönüllülerde ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu yapıldı ve 5 ml periferik kan alındı. Genetik inceleme için periferik lökositlerden DNA elde edildi. *CYP2J2**7 polimorfizmi için genotipleme gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile yapıldı. Kan basıncı monitörlerinden elde edilen veri, bilgisayar ortamına aktararak hastaların kendi yatış ve kalkış saatleri dikkate alınarak ABPM-FIT ve CV-Sort programları aracılığı ile düzenlendi. Gerekli istatistiksel karşılaştırmalar Sigma Stat 3.1 ile yapıldı.

Nokturnal hipertansiyon ile *CYP2J2*7* polimorfizmi arasında istatistiksel ilişki gösterilemedi. *CYP2J2*7* polimorfizmini taşıyan kişilerde sistolik kan ve diastolik kan basıncı parametrelerinde artış eğilimi gözlemlendi. Sabah saatlerinde sistolik kan basıncı artış eğilimi *CYP2J2*7* taşıyıcısı kişilerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değerde bulunmuştur

Sonuç olarak *CYP2J2*7* polimorfizmi gece hipertansiyonu ve kardiyovasküler veya serebrovasküler riski değerlendirilirken dikkate alınması gereken önemli bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: *CYP2J2*7*, nokturnal, hipertansiyon.

9. SUMMARY

TO DETERMINE THE ASSOCIATION BETWEEN SINGLE NUCLEOTID POLYMORPHISMS IN THE CYTOCHROME P450 2J2 CODING GENE AND NOCTURNAL HYPERTENSION

Nocturnal hypertension is diagnosed with blood pressure values $\geq 125/80$ mmHg during night period by ambulatory blood pressure monitors. Arachidonic acid metabolites produced by cytochrome P450 enzyme system in either liver or vascular bed have a role on the regulation of blood pressure. The aim of this study was to investigate any association between nocturnal hypertension and *CYP2J2**7 which is a common polymorphism of *CYP2J2* enzyme coding gene with elderly Turkish population. We also studied the effect of *CYP2J2**7 polymorphism on blood pressure parameters.

Ambulatory blood pressure monitors were applied for 24 h and 5 ml peripheral blood were obtained from the study participants. Genomic DNA obtained from peripheral leucocytes. *CYP2J2**7 genotype was determined using real time PCR. Blood pressure data transferred from ambulatory blood pressure monitors to computer. Data were fitted according to the volunteer's waking and sleeping times via ABPM-FIT and CV-Sort programmes. All statistical calculations were performed using Sigma Stat 3.1.

We could not find statistically significant association between nocturnal hypertension and *CYP2J2**7 polymorphism. Systolic and diastolic blood pressure parameters of *CYP2J2**7 carriers were tended to be rise. Morning systolic blood

pressure surge was found to be statistical significantly higher in *CYP2J2**7 carriers than wild type.

*CYP2J2**7 polimorphism should be considered while evaluating nocturnal hypertension and cardiovascular or cerebrovascular risk profile.

Key words: *CYP2J2**7, nocturnal, hypertension.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı :Elif Hilal

Soyadı :VURAL

Doğum Yeri :Konya

Tarihi :08.09.1978

Eğitim : 1995-2002 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

1992-1995 Konya Atatürk Kız Lisesi

1989-1992 Karatay Karma Ortaokulu

1984-1989 19 Mayıs İlkokulu

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Farmakoloji Derneği

Kronobiyoloji Derneği

Türk Biyokimya Derneği

International Society For Chronobiology

Makale

1. Gunes A, Ozbey G, **Vural EH**, Uluoglu C, Scordo MG, Zengil H, Dahl ML. Influence of genetic polymorphisms, smoking, gender and age on CYP1A2 activity in a Turkish population. Pharmacogenomics. 2009;10(5):769-78.

2. **Vural EH**, Zengil H. The circadian rhythm of morphine-induced analgesia abolishes after chronic lithium treatment in old mice. *Biological Rhythm Research*. 2009;40(4):361-6.
3. **Karakucuk EH**, Yamanoglu T, Demirel O, Bora N, Zengil H. Temporal variation in drug interaction between lithium and morphine-induced analgesia. *Chronobiol Int*. 2006;23(3):675-82.
4. **Vural EH**, Çengel A, Yamaoğlu TM, Zengil H. Yaşlı hipertansiflerde 24 saatlik kan basıncı kayıtlarının değerlendirilmesi. *Gazi Tıp Dergisi* 2009; 20(3):97-101.

Uluslararası Kongre Tebliğleri

1. **Vural EH**, Zengil H. Effect of melatonin on vascular sensitivity to sodium nitroprusside. The 3rd International Congress of Chronobiology and Chronomedicine. İsrail, 17-22 Mayıs, 2009
2. **Vural EH**, Zengil H. Effect of melatonin on vascular sensitivity to phenylephrine and 5-hydroxytryptamin. The 3rd International Congress of Chronobiology and Chronomedicine. İsrail, 17-22 Mayıs, 2009
3. **Vural EH**, Gunes A, Dahl ML, Zengil H. The influence of *CYP2C8* and *CYP2C9* polymorphisms on nocturnal blood pressure regulation. FEBS Advanced Course: cytochrome P450 systems: from structure to application. Slovenya, 23-28 Kasım, 2008.
4. **Karakucuk EH**, Gunes A, Cengel A, Scordo MG, Dahl ML, Zengil H. Association of abnormal nocturnal systolic blood pressure dipping with

cytochrome P450 2C8 and 2C9 polymorphisms in elderly subjects. The 2nd International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Tunus, 23-28 Mart, 2007.

5. Gunes A, **Karakucuk EH**, Cengel A, Scordo MG, Zengil H, Dahl ML. *CYP2C8* and *CYP2C9* polymorphisms influence diurnal blood pressure parameters in elderly subjects. The 2nd International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Tunus, 23-28 Mart, 2007.

6. Aral AL, **Karakucuk E H**, Adisen E, Onder M, Aybay C, Zengil H. Lack of circadian variation in epidermal growth factor levels in psoriasis and effect of methotrexate therapy: a preliminary study. The 2nd International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Tunus, 23-28 Mart, 2007.

7. Sesyılmaz O, Bora N, **Karakucuk EH**, Yamanoglu TM, Zengil H. Temporal variation in the interaction between agmatine and morphine induced analgesia. The 1st International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 1-5 Haziran, 2005.

8. Yamanoglu TM, Sesyılmaz O, Bora N, **Karakucuk EH**, Zengil H. Temporal variation in the interaction between caffeine and morphine induced analgesia. The 1st International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 1-5 Haziran, 2005.

9. Bora N, **Karakucuk EH**, Yamanoglu TM, Sesyılmaz O, Zengil H. Administration time –dependent modulatory effect of sodium valproate on

morphine induced analgesia. The 1st International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 1-5 Haziran, 2005.

Ulusal Kongre Tebliğleri

1. Vural EH, Zengil H, Cengel A. Hipertansiyonda kan basıncı ve kalp hızı parametrelerinin iki yaş grubu arasında karşılaştırılması. 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi. Trabzon, 24-27 Ekim, 2007.

2. Vural EH, Zengil H, Cengel A. Hipertansiyonda LOAD ve Hız-Sistolik Basınç Çarpımı değerlerinin iki yaş grubu arasında karşılaştırılması. 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi. Trabzon, 24-27 Ekim, 2007.

3. Vural EH, Zengil H, Cengel A. Hipertansiyonda kan basıncı ritmindeki artış ve azalış eğimlerinin iki yaş grubu arasında karşılaştırılması. 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi. Trabzon, 24-27 Ekim, 2007.

4. Karaküçük EH, Bora N, Sesyılmaz O, Yamanoglu TM, Zengil H. İlaç-ilaç etkileşmelerinin değerlendirilmesinde kronofarmakolojik yaklaşım. 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi. İzmir, 28 Eylül-1 Ekim, 2005.

Katıldığı Bilimsel Toplantılar

1. The 3rd International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. İsrail, 17-22 Mayıs, 2009.

2. FEBS Advanced Course: Cytochrome P450 systems from structure to application. Slovenya, 23-28 Kasım, 2008.

3. The 2nd International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Tunus, 23-28 Mart, 2007.
4. 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 24-27 Ekim, 2007
5. 4th Postgraduate Educational Course on Chronobiology and Chronomedicine, “Medical Chronobiology and Its Applications”. Nevşehir, Türkiye, 3-6 Mayıs, 2006.
6. 4. Ulusal Klinik Farmakoloji Kongresi, “Santral Sinir Sistemi İlaçlarının Klinik Farmakolojisi. Antalya, 10-13 Aralık, 2006.
7. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları, “Nitrik oksidin Farmakolojisi”. Mersin, 27-29 Mayıs, 2005.
8. The 1st International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 1-5 Haziran, 2005.
9. 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi. İzmir, 28 Eylül-1 Ekim, 2005.
10. Türk Farmakoloji Derneği, Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumları, “Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı”. Ankara, 17 Aralık, 2004.

Diğer Bilimsel Etkinlikler

1-30 Kasım 2007 tarihleri arasında İsveç Uppsala Üniversitesi Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı’nda DNA eldesi ve genotipleme yöntemlerini öğrenmeye yönelik olarak misafir öğrenci.