



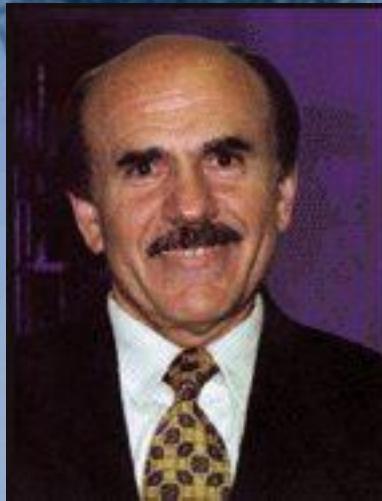
# Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz Gen Polimorfizmi

Prof. Dr. Süleyman DEMİR  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

XXIII. Ulusal Biyokimya Kongresi - Adana

# Nobel Ödülü

- “Kardiyovasküler sistemde bir sinyal molekülü olarak Nitrik oksitin anlaşılmasına ilişkin anahtar buluşları” nedeni ile Tıp alanında 1998 Nobel Ödülü
- NO ile ilgili yayınlarda patlama



Dr. Louis Ignarro



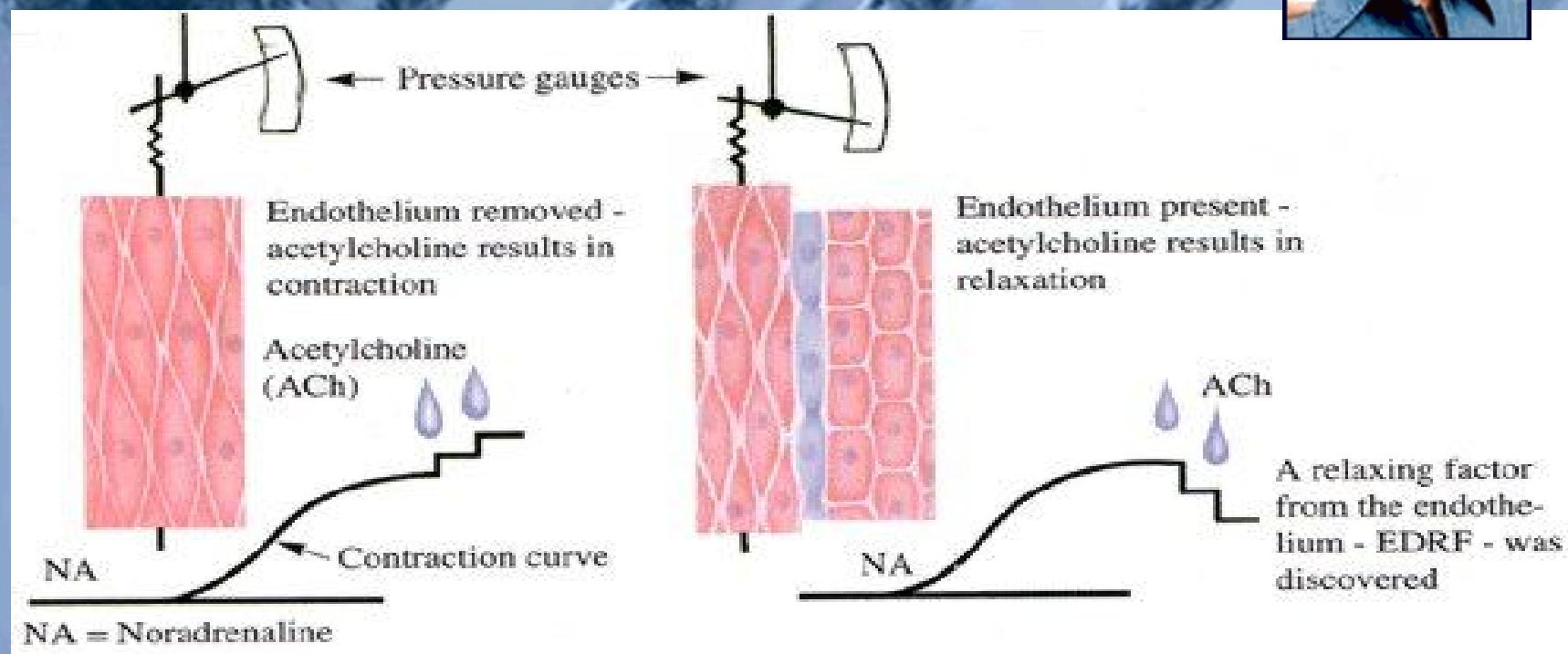
Dr. Ferid Murad



Dr. Robert F. Furchtgott

# Nitrik Oksidin Bulunuşu

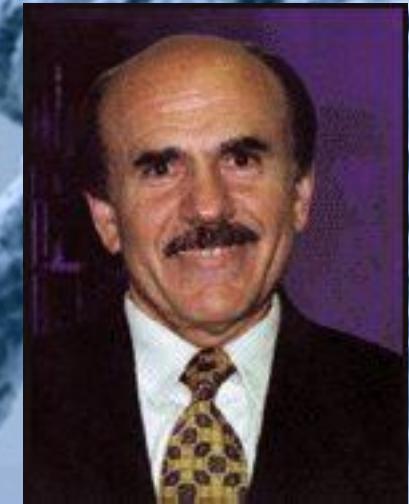
- 1980 Dr. Robert F. Furchtgott
- Endotelyal hücreler asetil koline yanıt olarak EDRF oluşturur.



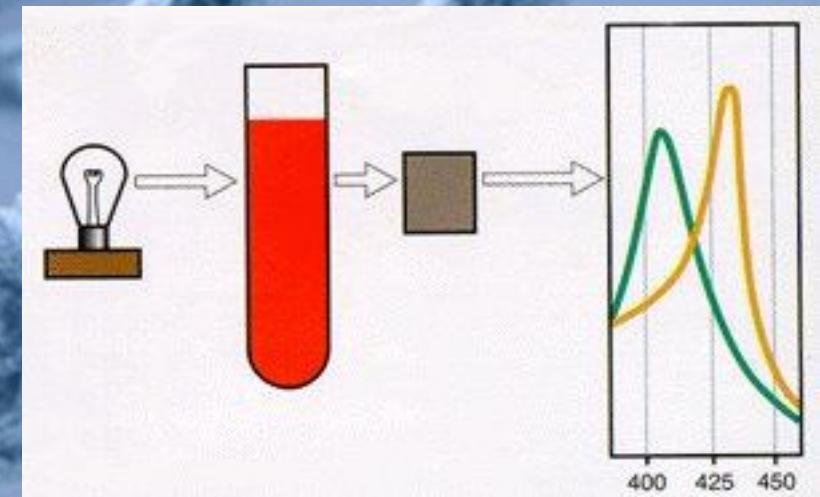
# Nitrik Oksidin Bulunuşu

1986, Dr. Louis Ignarro

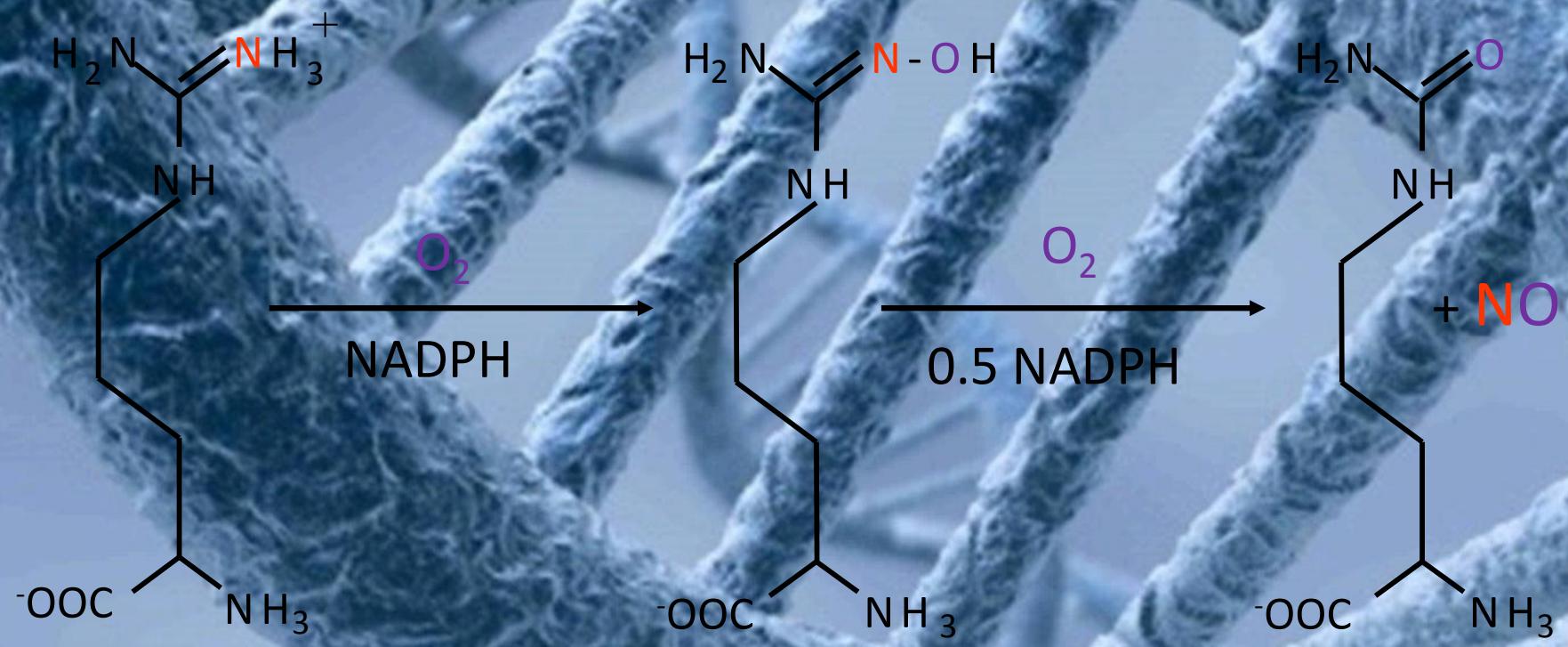
Endotel hücrelerinde hemoglobine maruz kalınca oluşan EDRF nitrik oksite maruz kalınca oluşanla aynı spektral analizi verdi.



## EDRF=NO



# Nitrik Oksit Sentaz tarafından NO üretimi



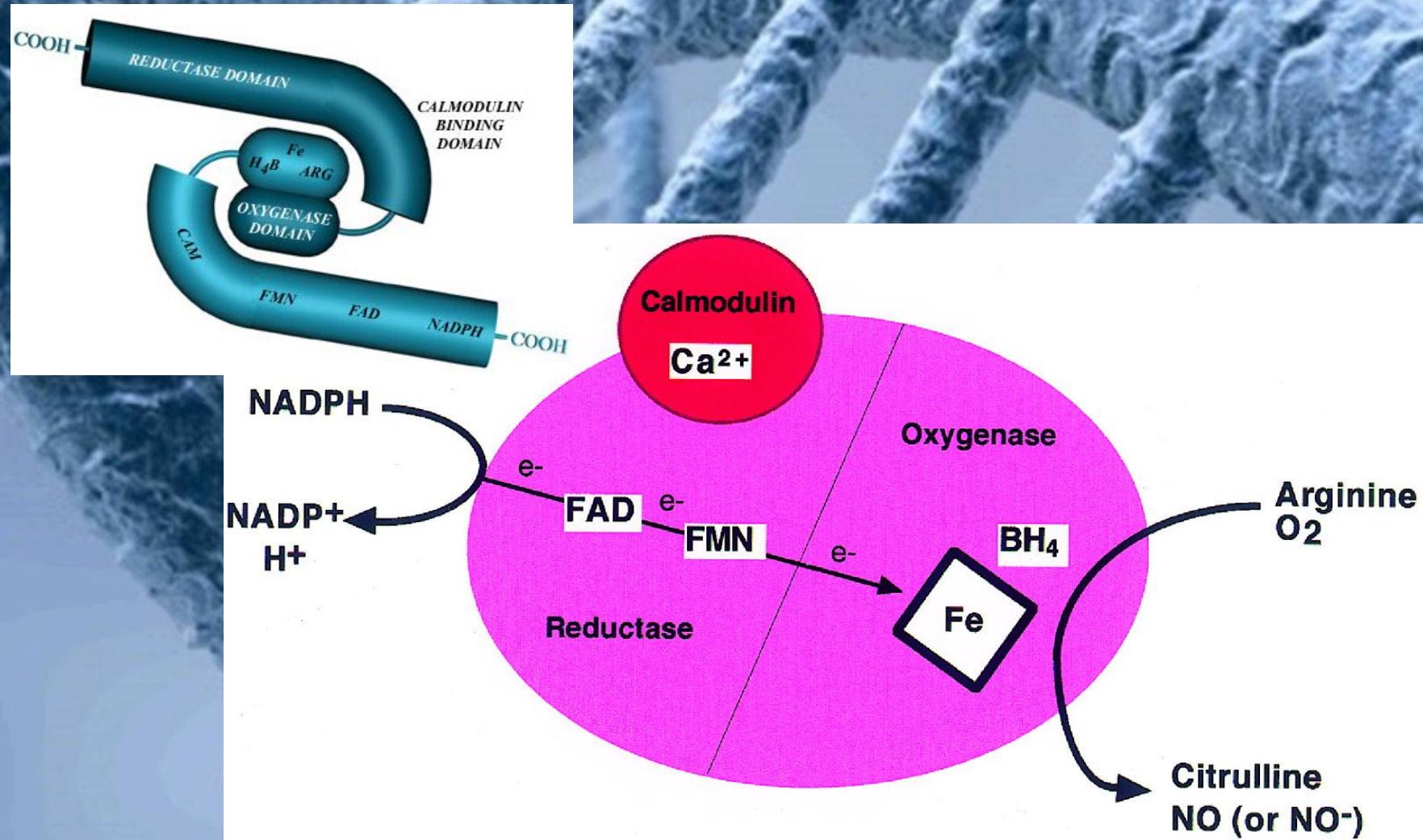
L-Arginin

$N^G$ -Hidroksi-L-Arginin

L-Sitrullin

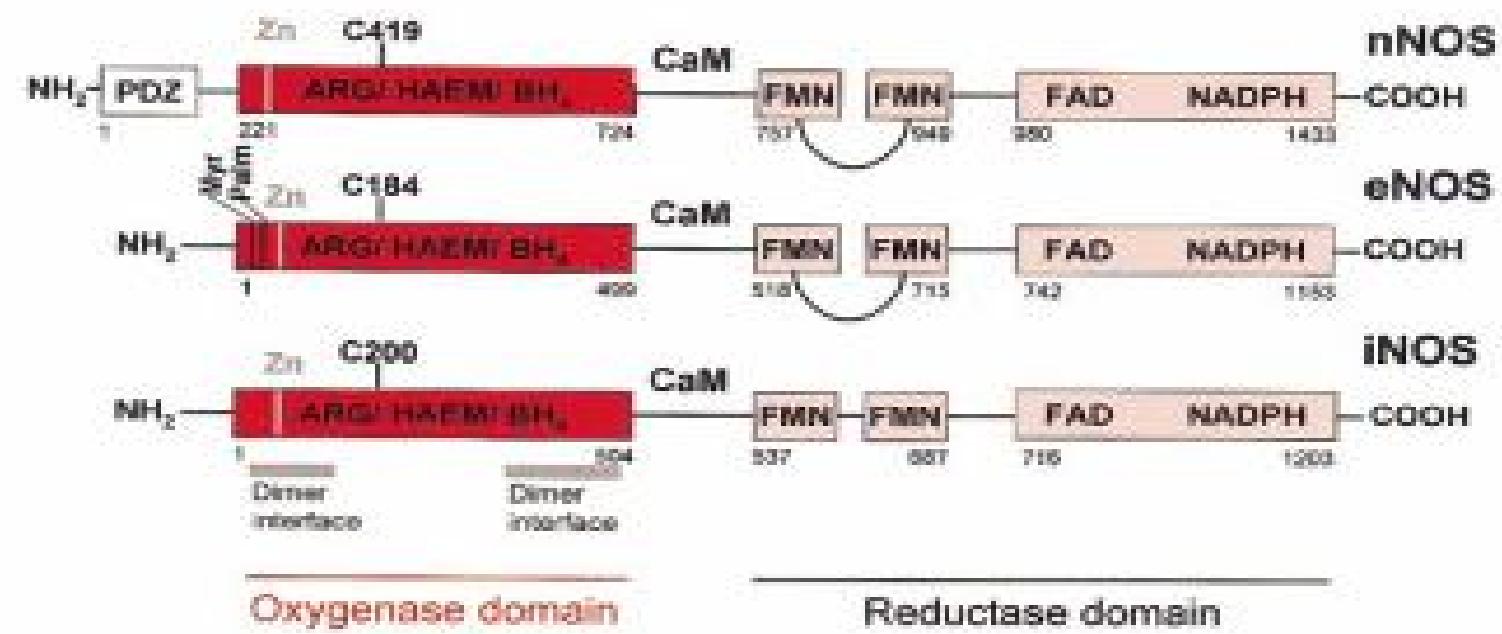
Kofaktörleri NADPH, THB, FMN, FAD ve kalmodülindir.

# Nitrik Oksit Sentaz tarafından NO üretimi



Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J. 2001 Aug 1;357(Pt 3):593-615. Review.

# NİTRİK OKSİT SENTAZLAR



**nNOS  
(NOS-1)**

29 ekzon, 28 intron

**Kromozomal lokasyon**

**AA**

1434, 161 kDa

**iNOS  
(NOS-2)**

26 ekzon, 25 intron

kromozom 17  
17cen-q11.2

1153, 131 kDa

**eNOS  
(NOS-3)**

26 ekzon, 25 intron

kromozom 7  
7q35-7q36

1203, 133 kDa

Alderton et al., *Biochem J* 2001, 357: 593-615

# Nitrik Oksit Sntazlar

## nNOS

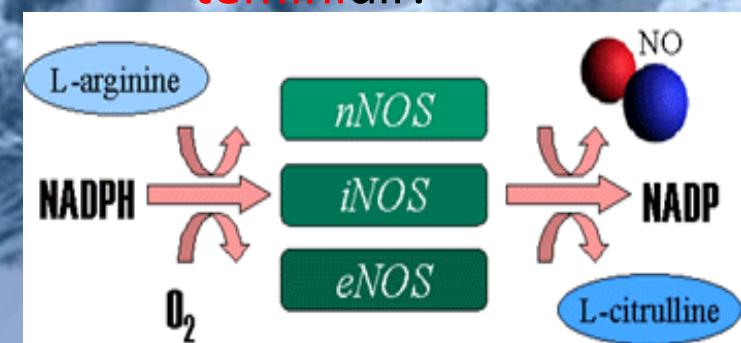
- Nöronal hücreler
- Bazı epitelyal ve vasküler düz kas hücreleri
- İskelet kasında eksprese edilir.
- $\text{Ca}^{+2}$  bağımlı, Ser/Tyr fosforilasyonu ve NO feedback inhibisyonu ile aktivitesi düzenlenir.
- Ana işlevi **nörotransmisyon** ve **nöromodülasyon**dur

## iNOS

- Çoğu çekirdekli hücreler, özellikle makrofajlar
- İtrasellüler  $\text{Ca}^{+2}$ 'dan bağımsız
- İnflamatuar sitokinlerin varlığında induklenebilir
- Ana işlevi **infeksiyon**un ve **tümör**lerin eradikasyonu

## eNOS

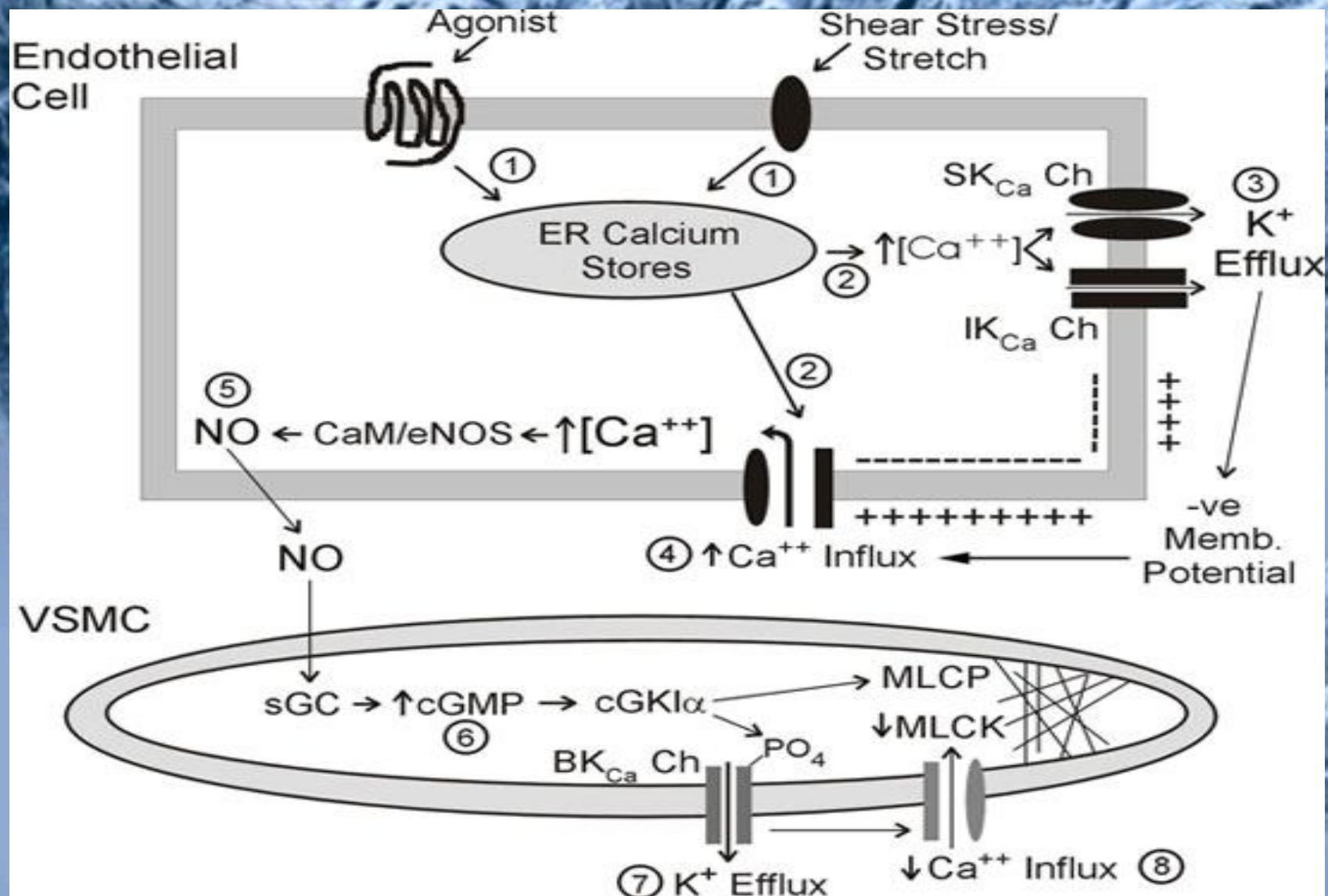
- Vasküler endotelyal hücreler, pulmoner ve renal epitel, trombosit, kardiyak miyosit
- $\text{Ca}^{+2}$  bağımlı, ser/tyr fosforilasyonu ile aktivasyonu düzenlenir.
- Ana işlevi **vasküler tonus regülasyonu** ve organlara kan temini



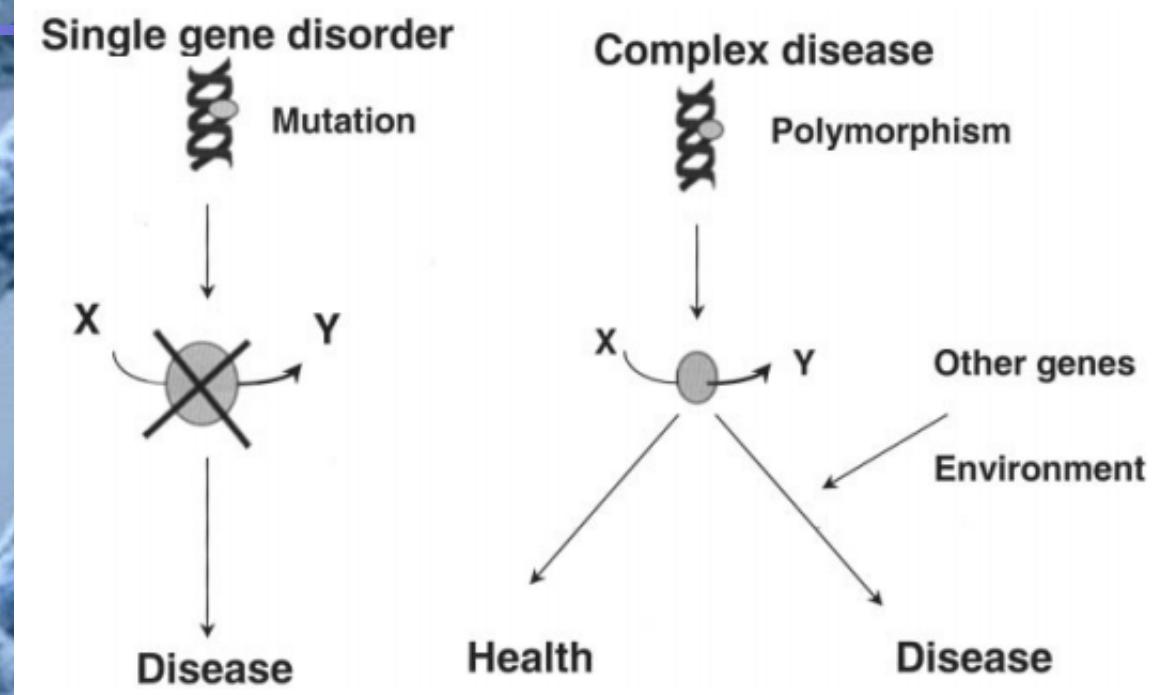
# Nitrik Oksit Etkileri



# NO'nun Vasküler Etkisi



# Genetik Polimorfizm

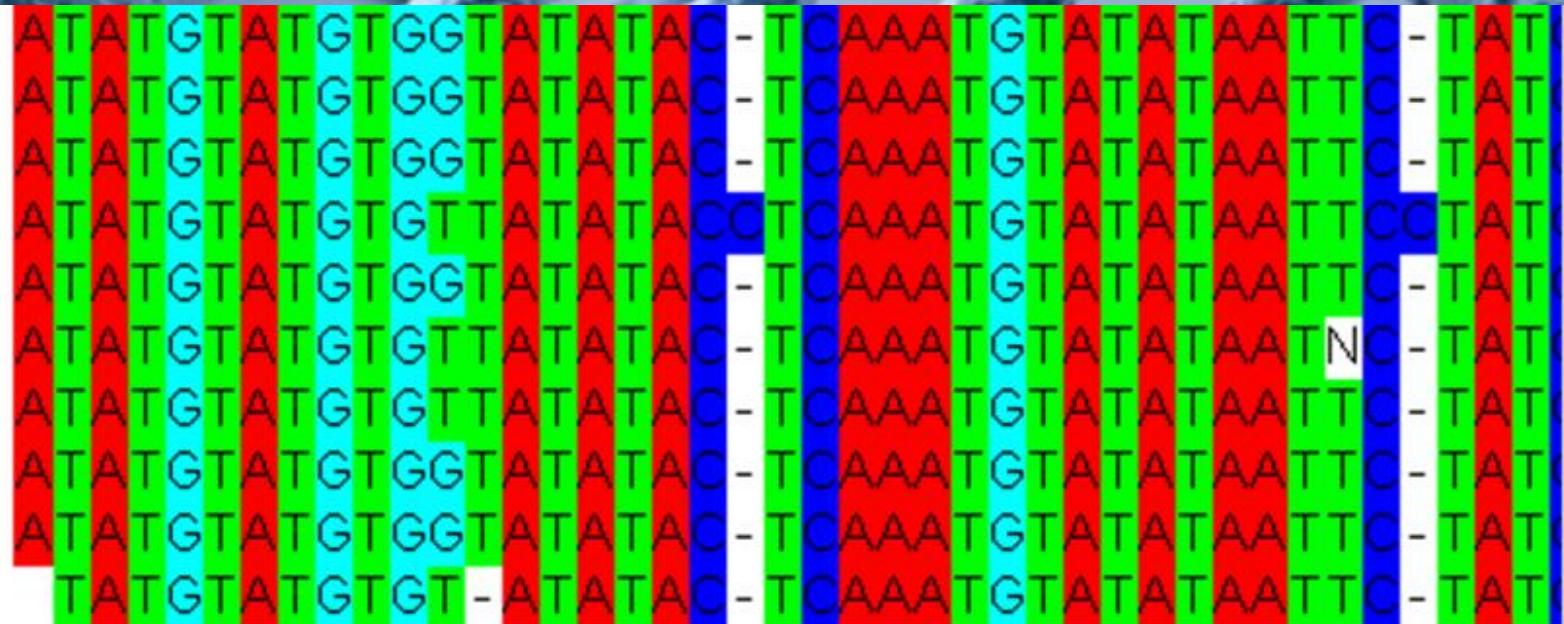


Genetik polimorfizm normal populasyonda %1'den fazla sıklıkta oluşan herhangi bir mutant veya varyant gendir.

Hingorani AD. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherogenesis. *Atherosclerosis* 154 (2001) 521–527

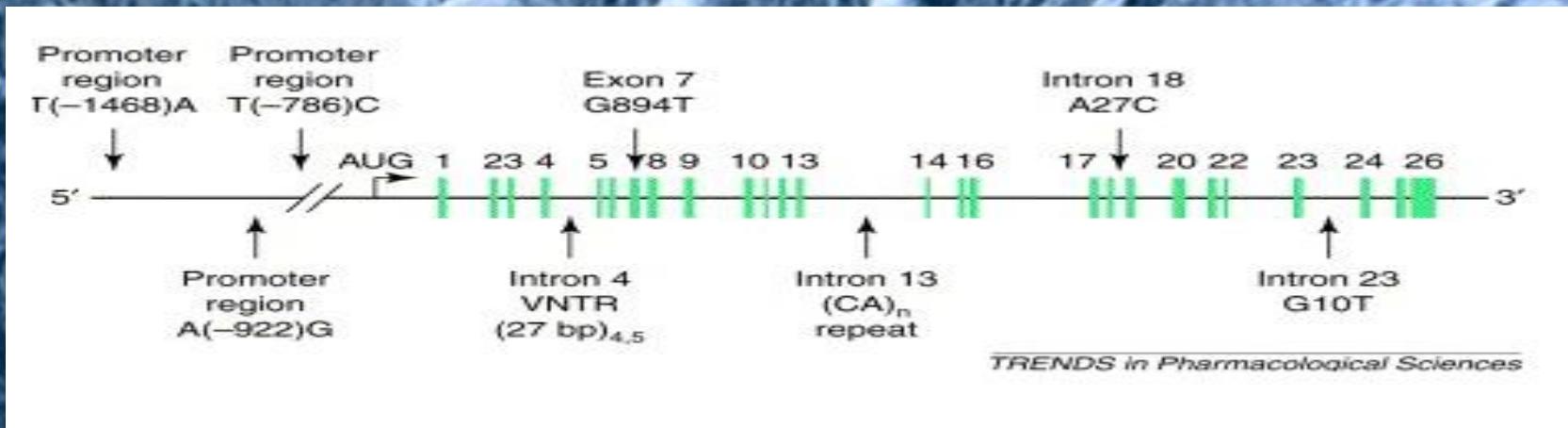
# POLİMORFİZMLER

**SNP      İNSERSİYONLAR      DELESYONLAR**



- Yanlış anlam (Missense)
- Anlamsız (Nonsense)
- Sessiz (Silent)
- Çerçeve kayması (Frameshift)
- Kırpılma (Splice site)

# eNOS GEN POLİMORFİZMİ



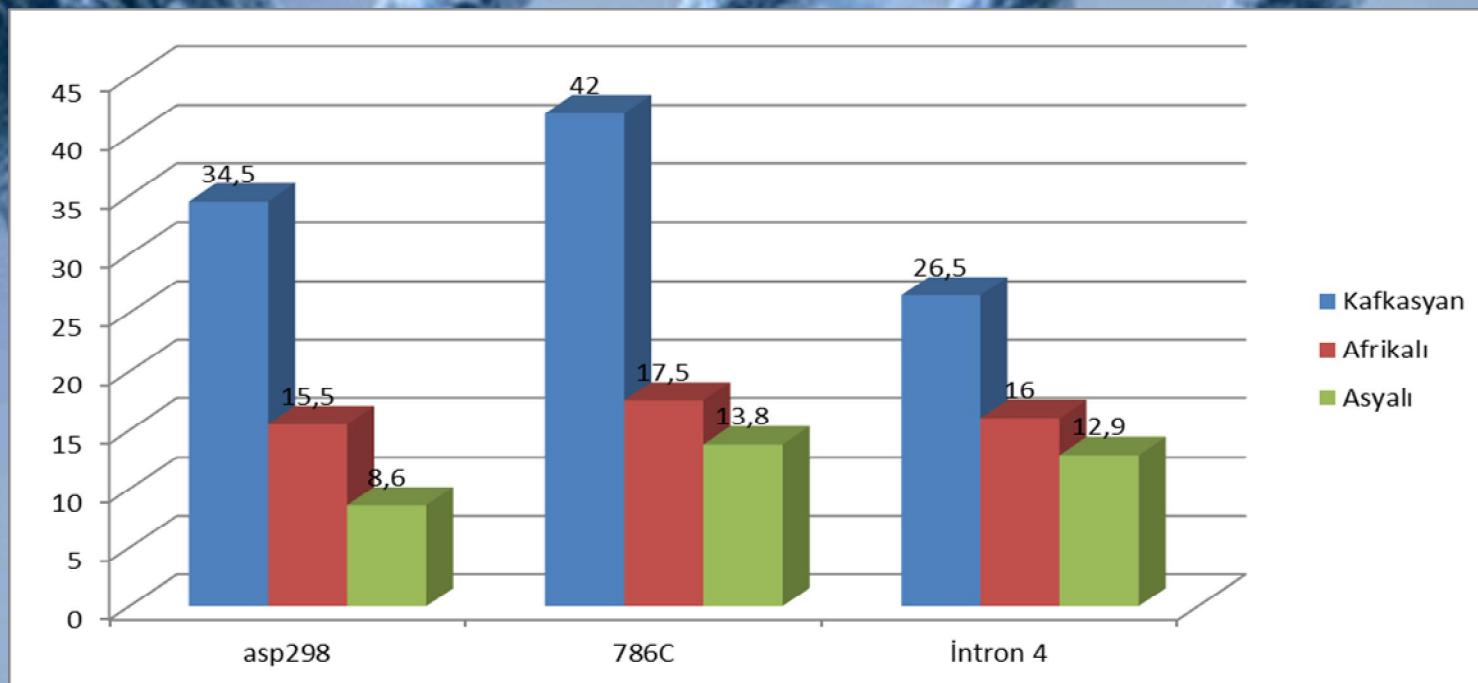
- ❖ Ekzon 7 G894T (Glu298Asp) (rs1799983)
- ❖ Intron 4 VNTR (27-bp (4b/4a)), Intron 13 (CA)<sub>n</sub> tekrarı, Intron 18 A27C, Intron 23 G10T
- ❖ Promoter bölge T(-786)C(rs2070744) , A(-922)G, T(-1468)A

Wattanapitayakul SV et al. Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. Trends in Pharmacol Sci 2001;22(7): 361-8

Hingorani AD. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherogenesis. Atherosclerosis 154 (2001) 521–527

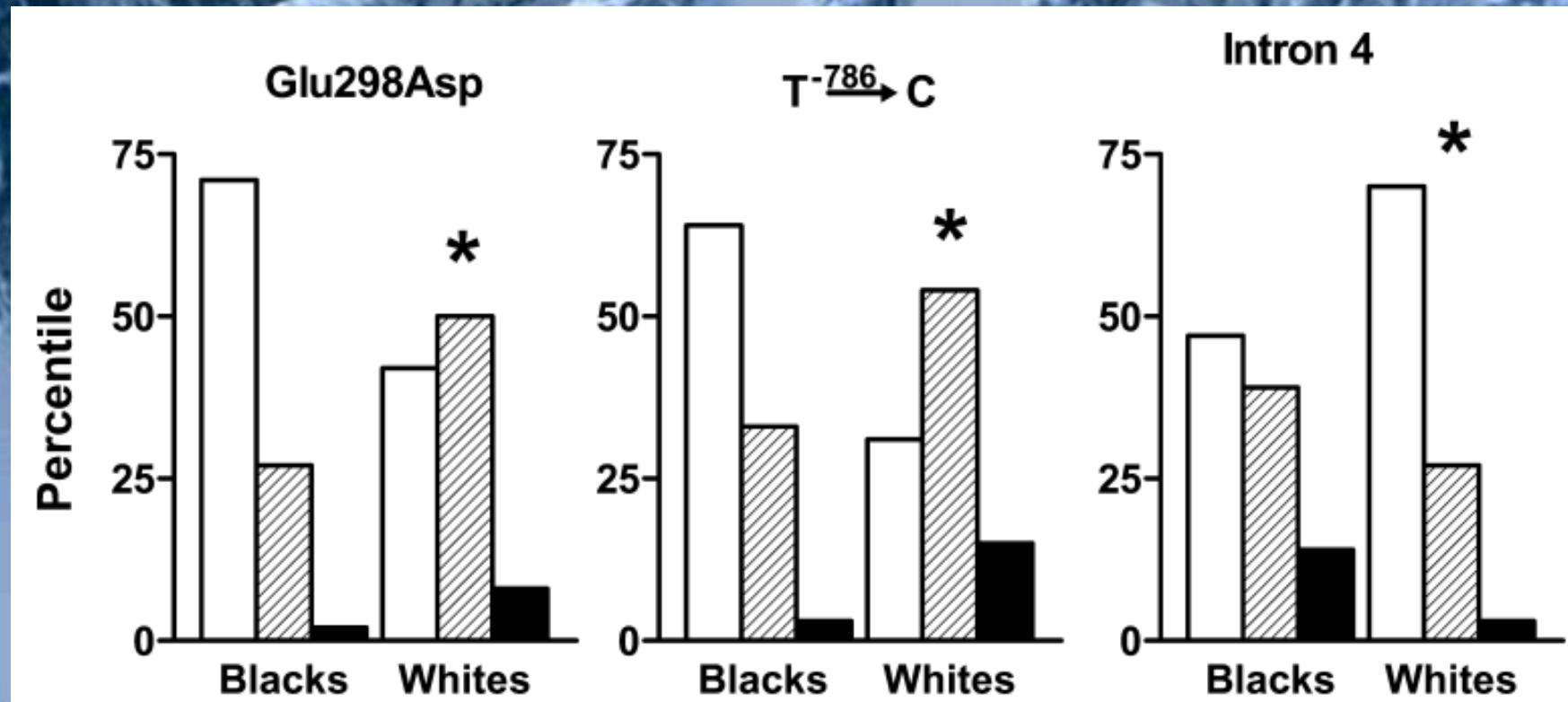
# eNOS GEN POLİMORFİZMİNDE ETNİK FARKLILIK

- 100 Kafkasyan, 100 Afrika kökenli Amerikalı ve 105 Asyalı'da NOS3 varyantlarında **belirgin interetnik farklılık** bulundu.



Tanus-Santos, et al. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. Pharmacogenetics 2001;11: 719-725.,

# eNOS GEN POLİMORFİZMİNDE ETNİK FARKLILIK



Marroni AS et al. Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphism. Nitric Oxide 2005;12:177–82

# Ekzon 7 G894T (Glu298Asp)

Coronary artery disease	Caucasian (P, 298; NS, 138)	Yes
	Caucasian (P, 605; NS, 158)	No
	Japanese (P, 113; NS, 100)	Yes
	Japanese (P, 201; NS, 345)	Yes
Hypertension	Caucasian (P, 309; NS, 123)	No
	Japanese (P, 549; NS, 513)	No
	Japanese (P, 405; NS, 463)	Yes
	Japanese (P, 183; NS, 193)	Yes
Acetylcholine-induced forearm plethysmography	Caucasian (NS, 80)	No
Myocardial infarction	Caucasian (P, 531; NS, 610)	No
	Caucasian (P, 298; NS, 138)	Yes
	Japanese (P, 226; NS, 357)	No
	Japanese (P, 285; NS, 607)	Yes
Pre-eclampsia	Japanese (P, 152; NS, 170)	Yes
Heart failure	Caucasian (P, 254)	Yes <sup>d</sup>
Ischemic cerebrovascular disease or ischemic stroke	Caucasian (P, 361; NS, 236)	No
	Caucasian (P, 265; NS, 293)	No
	Turkish (P, 43; NS, 82)	No

Wattanapitayakul SV et al. Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. Trends in Pharmacol Sci 2001;22(7): 361-8

# Intron 4 VNTR (27bp)<sub>4</sub>

Plasma NO products	Caucasian (NS, 428)	Yes <sup>d</sup>
Plasma EC-SOD	Japanese (NS, 413)	Yes <sup>d</sup>
Hypertension	Caucasian (NS, 242)	Yes
	Japanese (P, 405; NS, 463)	No
	Japanese (P, 123; NS, 120)	Yes
	Caucasian (P, 112)	No
Coronary artery disease	Caucasian (P, 623; NS, 366)	No
	Caucasian (P, 549; NS, 153)	Yes <sup>e</sup>
	Japanese (P, 40; NS, 34)	No
	Japanese (P, 244; NS, 84)	No
Myocardial infarction	Afro-American (P, 201; NS, 185)	Yes
	Japanese (P, 226; NS, 357)	Yes
	Japanese (P, 455; NS, 550)	Yes
	Korean (P, 121; NS, 206)	Yes
Primary glomerulonephritis	Caucasian (P, 116; NS, 60)	No
IgA nephropathy	Japanese (P, 68; NS, 134)	No
End-stage renal disease	Japanese (P, 58; NS, 136)	Yes
Hemodialysis related hypertension	Japanese (P, 61; NS, 14)	Yes
Ischemic cerebrovascular disease or stroke	Japanese (P, 127; NS, 91)	No
Venous thromboembolism	Turkish (P, 100; NS, 95)	Yes
Deep vein thrombosis	Afro-American (P, 201; NS, 185)	Yes
	Turkish (P, 100; NS, 95)	No

Wattanapitayakul SV et al. Trends in Pharmacol Sci 2001;22(7): 361-8

# Diğer Varyantlar

## Single nucleotide variations at intron-coding regions

Ala27Cys	Intron 18	Hypertension	Caucasian (P, 346; NS, 106)	No	27
			Japanese (P, 405; NS, 463)	No	6
			Caucasian (P, 309; NS, 123)	No	28
Gly10Thr	Intron 23	Hypertension	Japanese (P, 405; NS, 463)	No	6

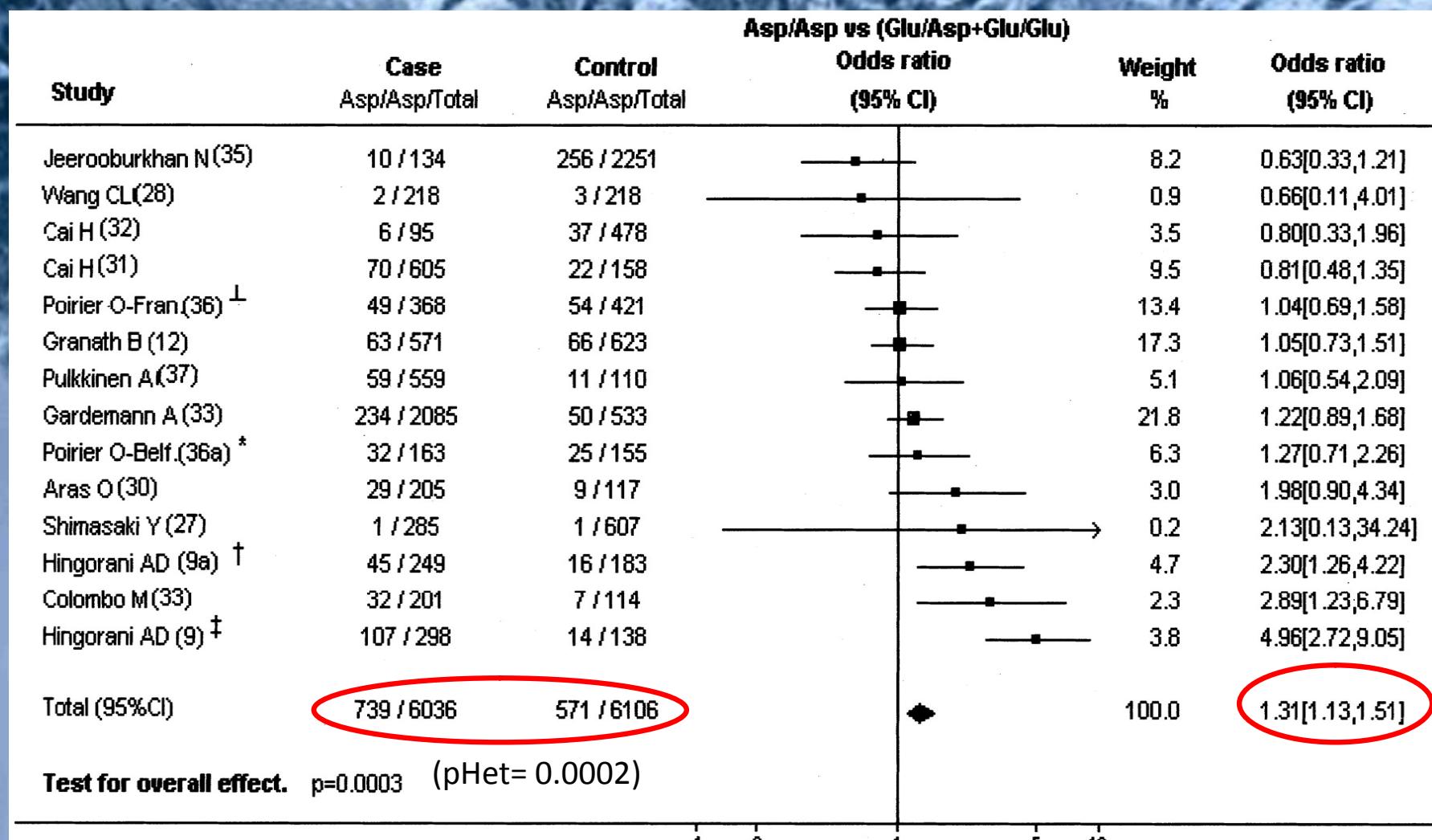
## Variable repeats at intron-coding regions

VNTR (CA) <sub>n</sub>	Intron 13, 23	Diabetic retinopathy	Caucasian (P, 211; NS, 127)	No	29
	Intron 13	Migraine	Caucasian (P, 91; NS, 85)	No	30
		Hypertension	Caucasian (P, 346; NS, 106)	No	27
			Japanese (P, 100; NS, 123)	Yes	31
		Coronary artery disease	Caucasian (P, 1000; NS, 1000)	Yes	7

## Variations at 5' flanking (promoter) region

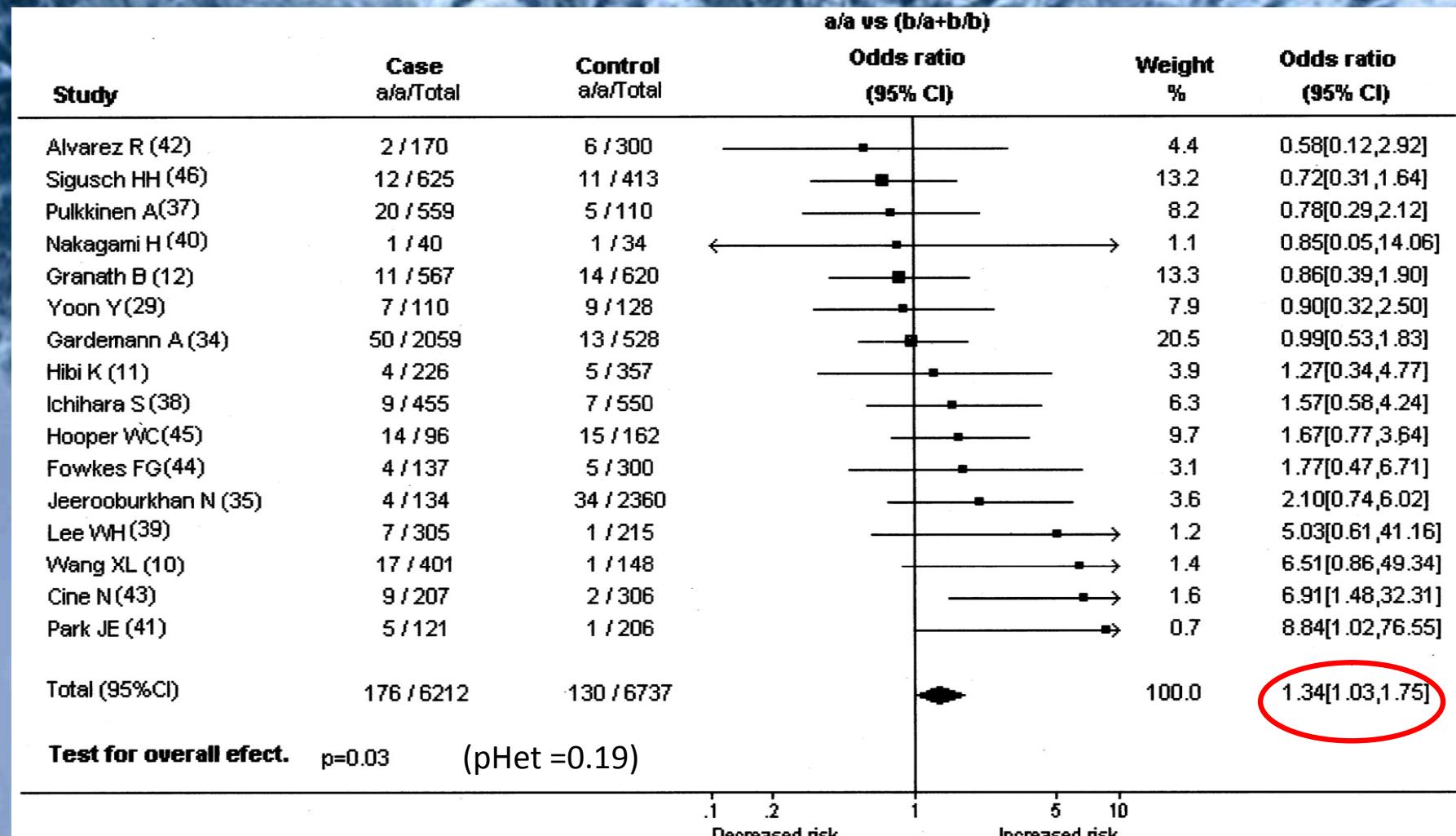
Thr-786Cys	-786 bp	Coronary artery disease	Japanese (P, 113; NS, 100)	Yes	46
			Japanese (P, 174; NS, 161)	Yes	9
			Caucasian (P, 633; NS, 160)	No	10

# Glu298Asp Polimorfizmi ve İskemik Kalp Hastalığı



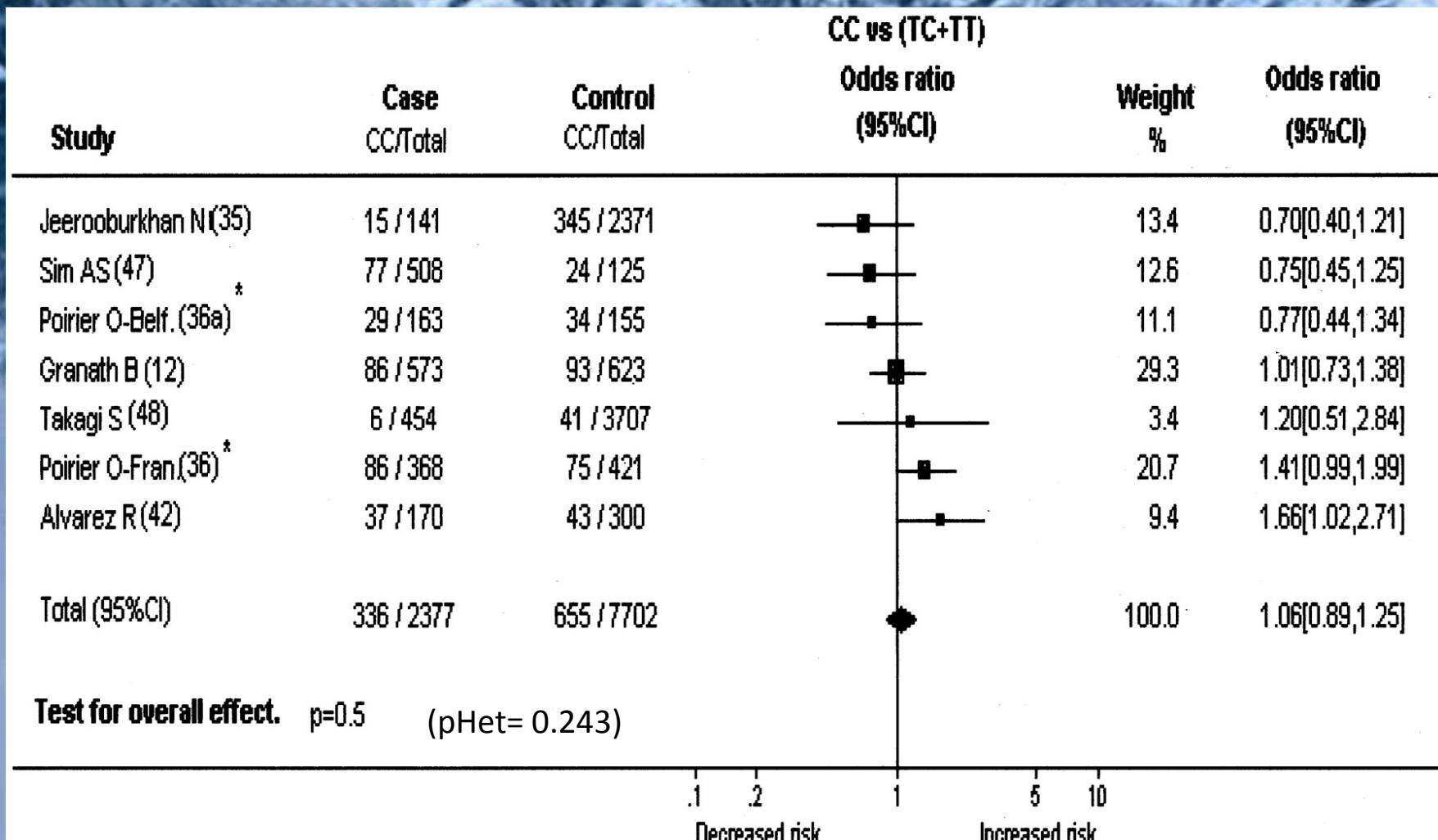
Casas J P et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease  
 Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects Circulation 2004;109:1359-1365  
 14-Copyright © American Heart Association

# Intron 4 a/b Varyantı ve İskemik Kalp Hastalığı



Casas J P et al. Circulation 2004;109:1359-1365

# -786T>C Polimorfizmi ve İskemik Kalp Hastalığı

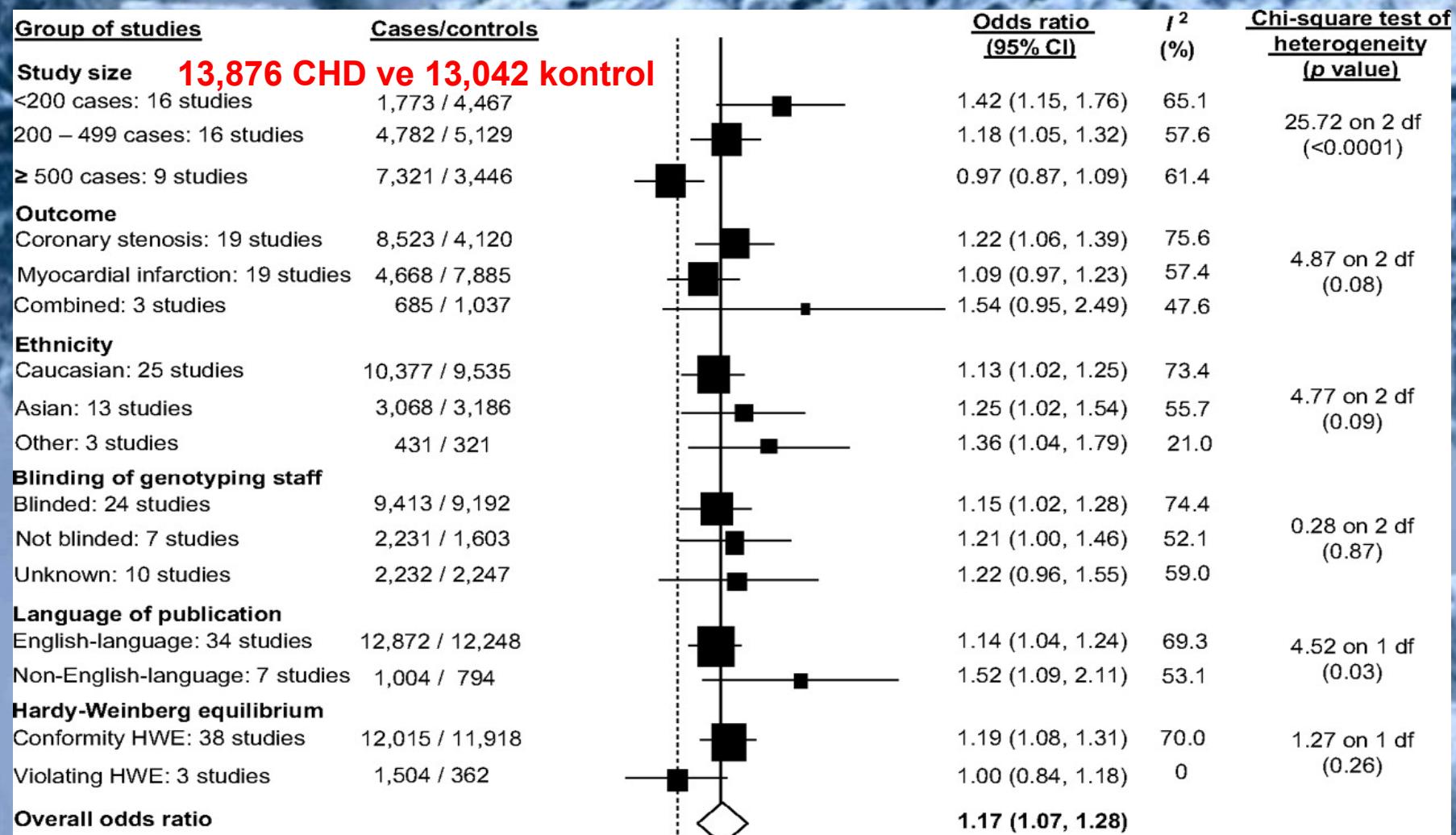


Casas J P et al. Circulation 2004;109:1359-1365

7-Copyright © American Heart Association



# Glu298Asp ve Kardiyovasküler Hastalıklar



Casas J P et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease: A HuGE Review Am. J. Epidemiol. 2006;164:921-935

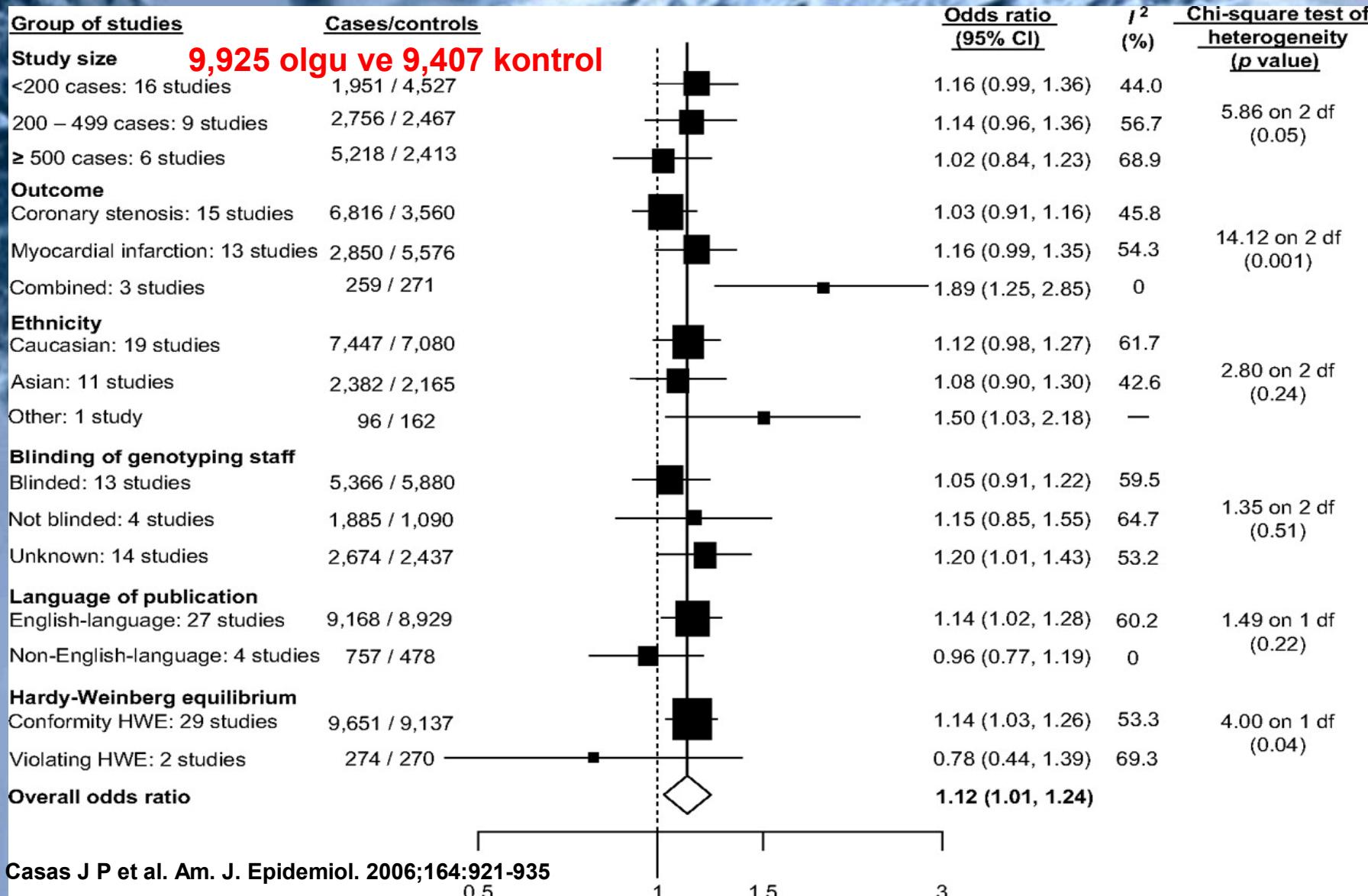
0.5

1

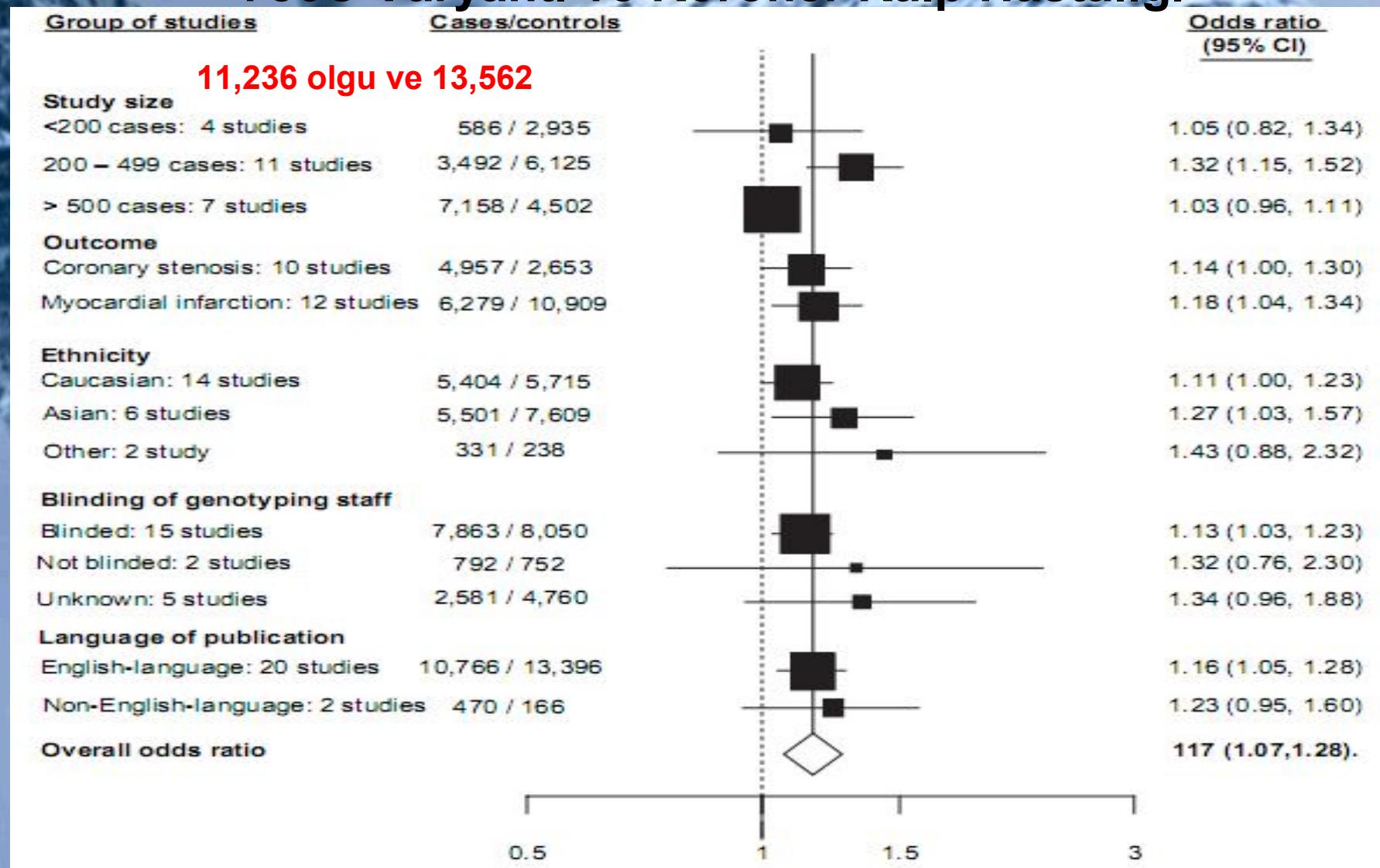
1.5

3

# İntron 4 a/b Varyantı ve Koroner Kalp Hastalığı



# -786C Varyantı ve Koroner Kalp Hastalığı



Casas J P et al. Am. J. Epidemiol. 2006;164:921-935

31-American Journal of Epidemiology Copyright © 2006 by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health All rights reserved; printed in U.S.A.

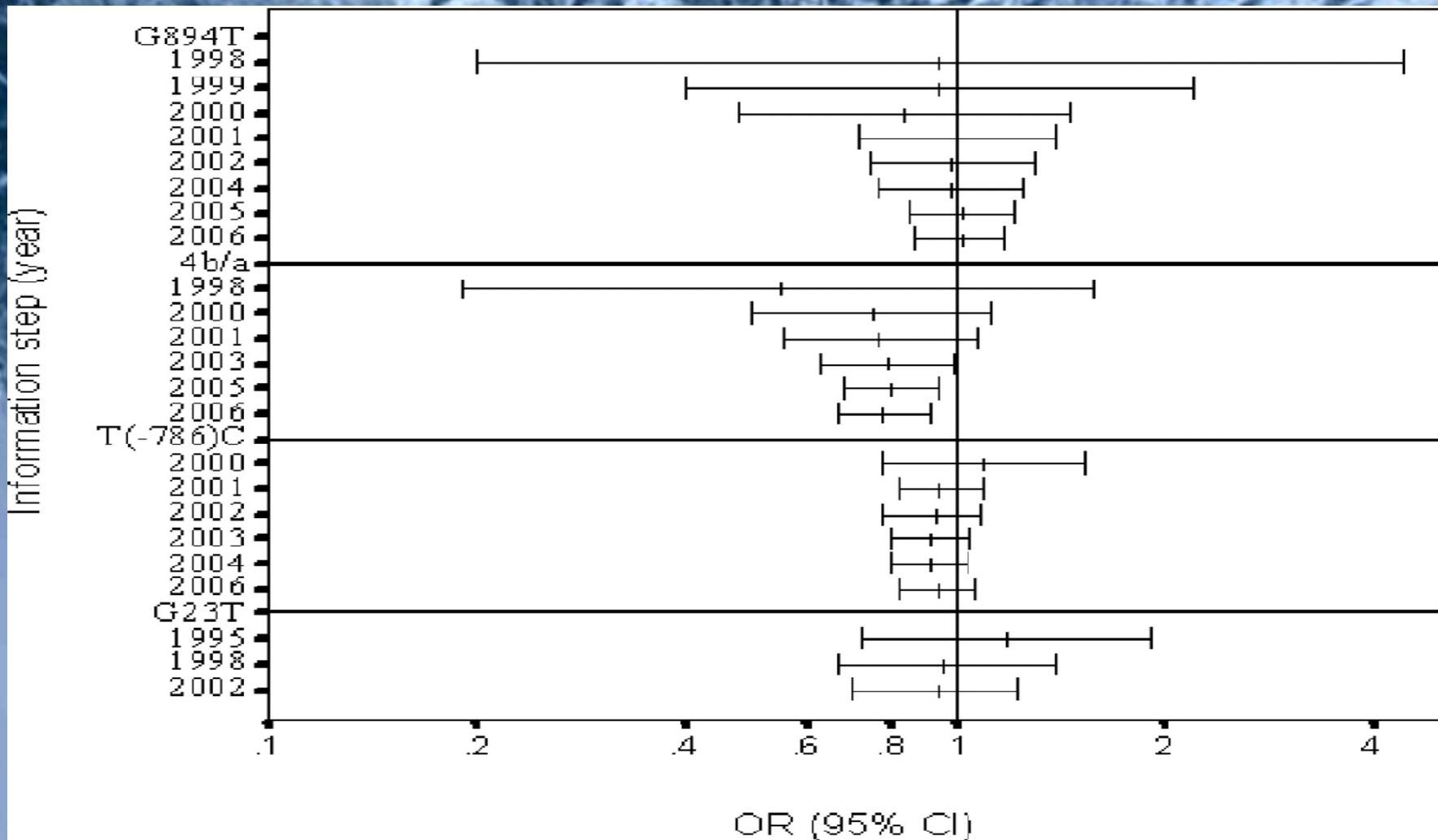
American Journal of  
**EPIDEMIOLOGY**

# eNOS Polimorfizmi ve Hipertansiyon

- Hipertansiyon ile
  - G894T (7779/10 498 olgu/kontrol),
  - 4a/b (2216/3222 olgu/kontrol),
  - T786C (2491/3913 olgu/kontrol), ve
  - G23T (833/587 olgu/kontrol) endotelyal nitrik oksit sentaz gen polimorfizmi ilişkisini inceleyen 35 genetik ilişki çalışmasının meta-analizi

Zintzaras E, Kitsios G, Stefanidis I. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. *Hypertension*. 2006 Oct;48(4):700-10.

# eNOS Polimorfizmi ve Hipertansiyon



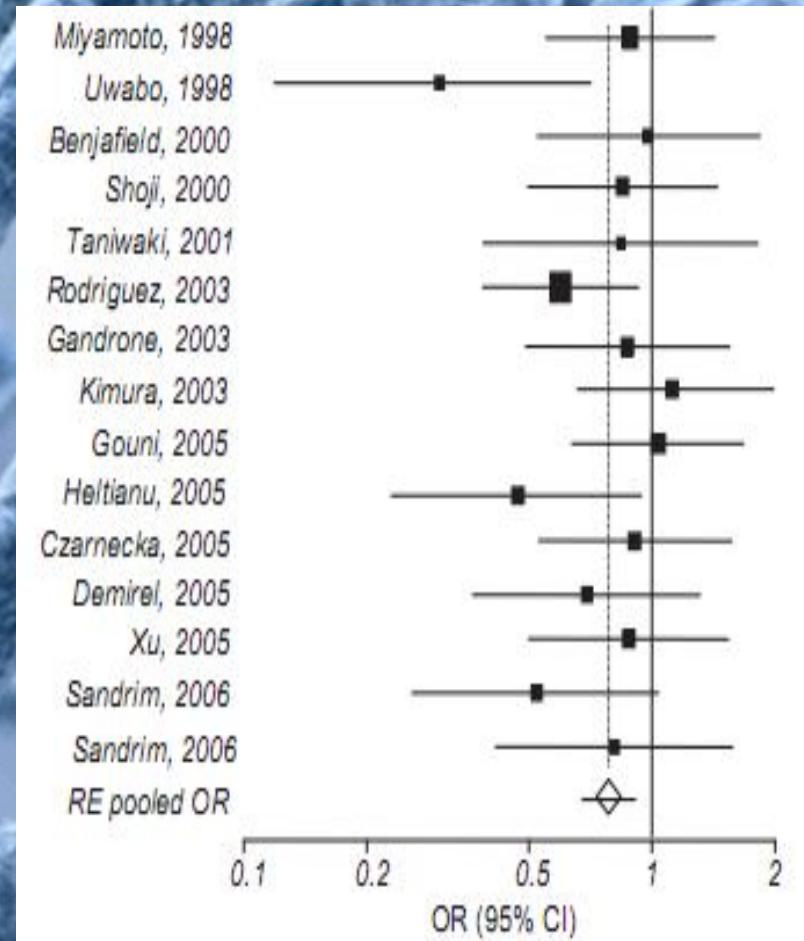
Zintzaras E et al. Hypertension 2006;48:700-710

Copyright © American Heart Association

American Heart  
Association   
*Learn and Live*

# eNOS Polimorfizmi ve Hipertansiyon

- G894T, T768C, ve G23T polimorfizmi istatistiksel olarak önemli ilişki göstermemiştir.
- 4b/a polimorfizmi çalışmalarında allel b hipertansiyon riskinde %15 azalma gösterdi (odds oranı: 0.85; %95 GA: 0.74 - 0.98).



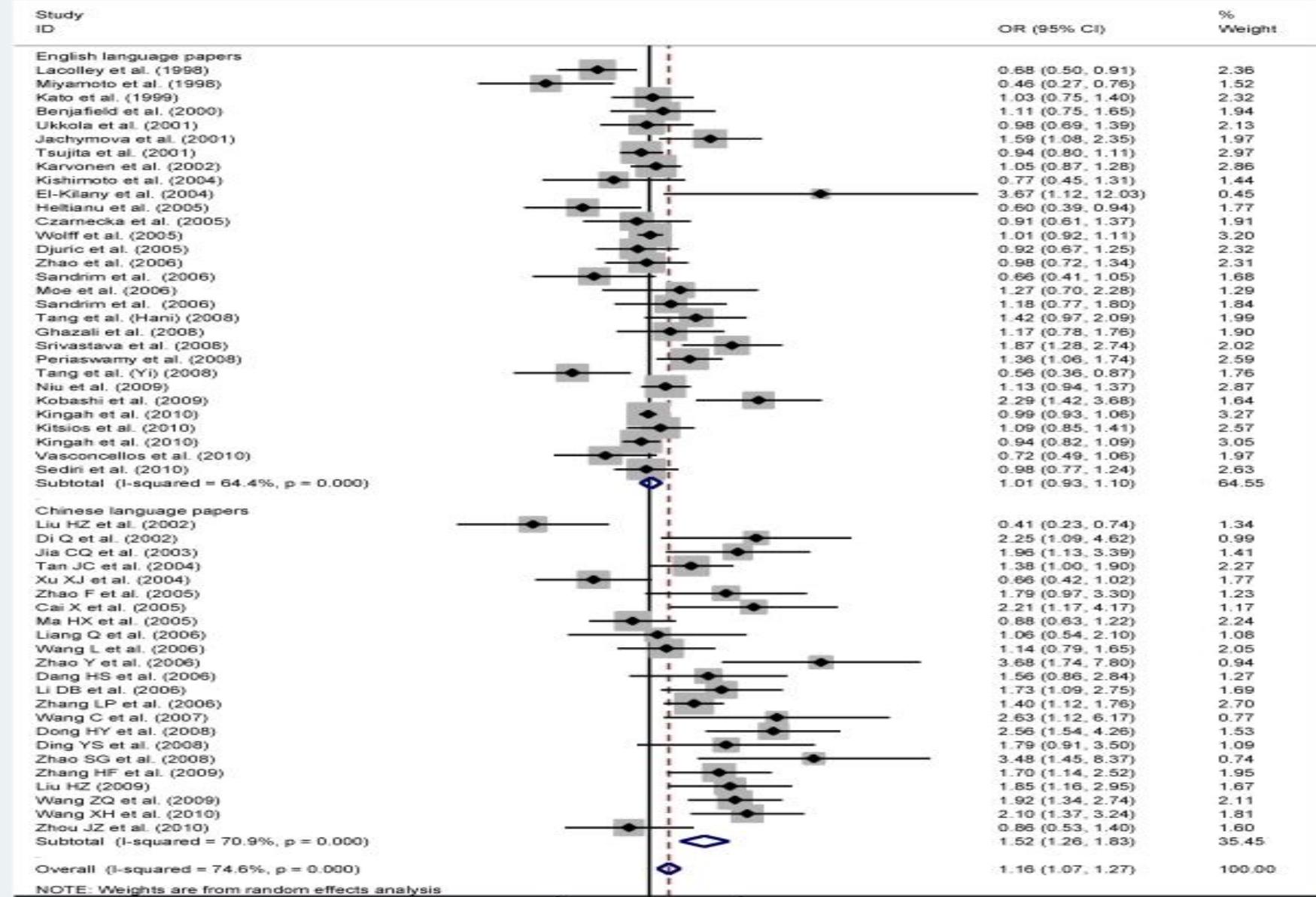
Zintzaras E, Kitsios G, Stefanidis I. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. Hypertension. 2006 Oct;48(4):700-10.

# eNOS Polimorfizmi ve Hipertansiyon

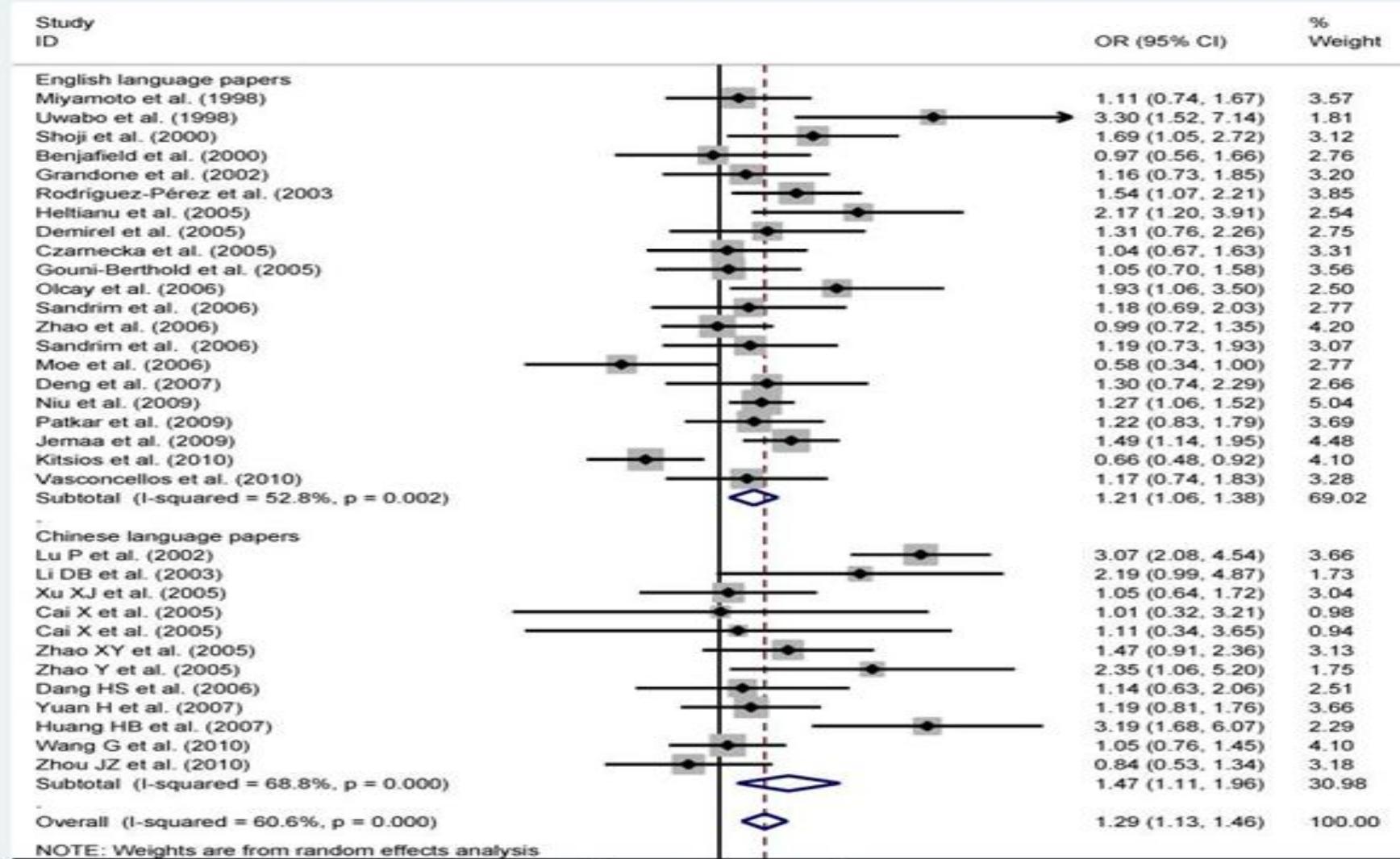
- Üç eNOS polimorfizmi, ekzon 7'de G894T (rs1799983), intron 4'de 4b/a ve promoter bölgede T786C (rs2070744) ile hipertansiyon ilişkisini içeren toplam 19284 olgu ve 26003 kontrolü olan 115 İngilizce 108 Çince makalenin meta-analizi.

Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. [PLoS One](#). 2011;6(9):e24266.

# G894T ile Hipertansiyon İlişkisi

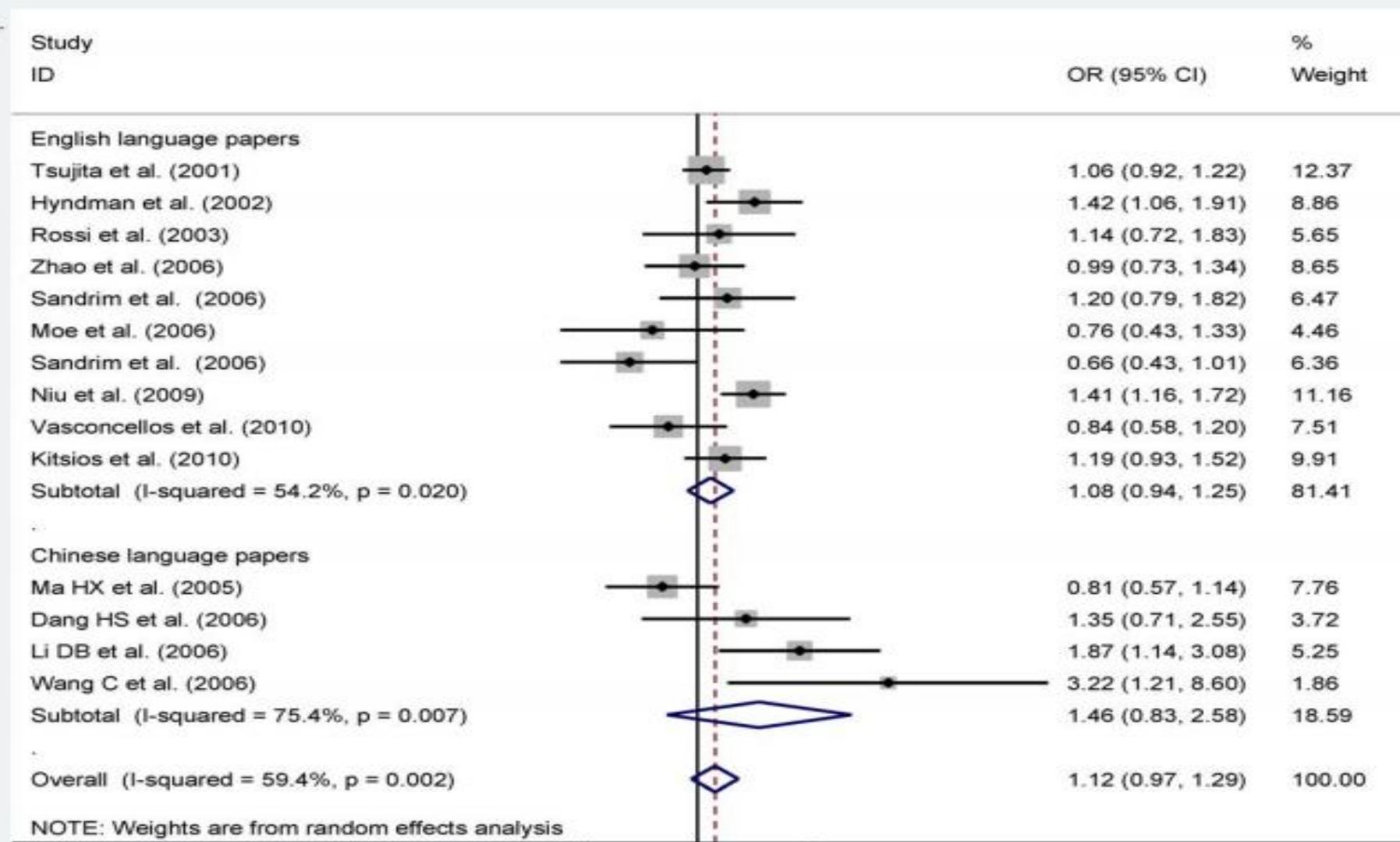


# eNOS 4b/a Polimorfizmi ve Hipertansiyon



Niu W, Qi Y. [PLoS One](#). 2011;6(9):e24266.

# eNOS T-786C Polimorfizmi ve Hipertansiyon

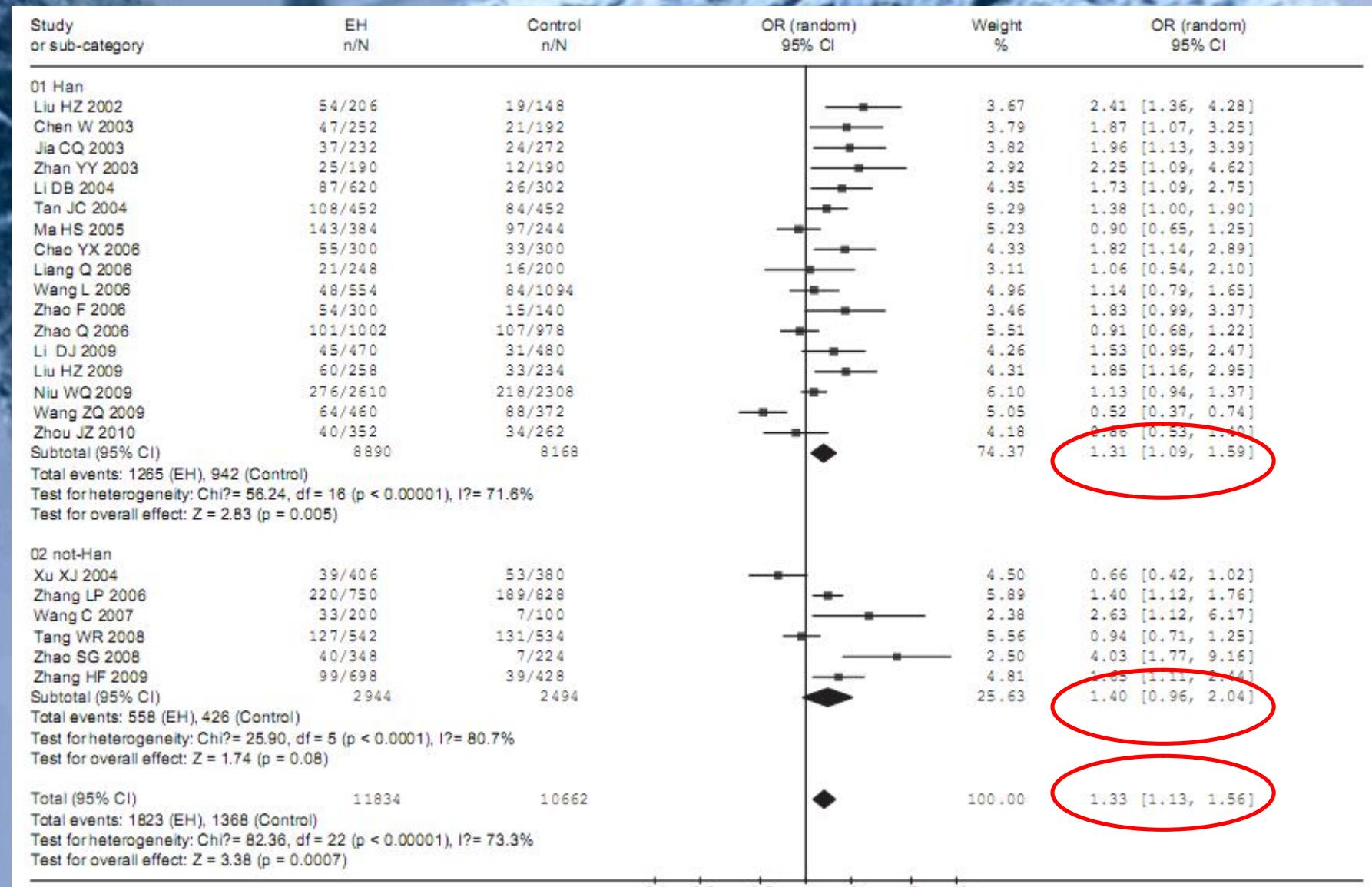


# eNOS G894T Polimorfizmi ve Esansiyel Hipertansiyon

- 23 ayrı çalışmada 11,248 kişinin eNOS G894T gen polimorfizmi ve Esansiyel hipertansiyon ilişkisi meta-analizle incelenmiş.

Li YY, Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Gene Polymorphism and Essential Hypertension in the Chinese Population: a Meta-Analysis Involving 11,248 Subjects . Intern. Med. **50**: 2099-2106, 2011 .

# eNOS G894T Polimorfizmi ve Esansiyel Hipertansiyon



## eNOS G894T Polimorfizmi ve Esansiyel Hipertansiyon

- Çin populasyonunda eNOS G894T gen polimorfizmi ile EH'un arasında önemli ilişki vardı ( $p=0.0007$ ). T allelinin OR'su 1.33 (%95 GA:1.13-1.56,  $p<0.00001$ ).
- Özellikle Han etnisitesi Esansiyel Hipertansiyon riskinde artışla ilişkili bulunmuştur ( $p=0.005$ ). T alleli için OR 1.31 (%95 GA:1.09-1.59,  $p<0.00001$ ) idi.

# eNOS Polimorfizmi (G894T, 4b/a ve T-786C) ve Preeklampsi

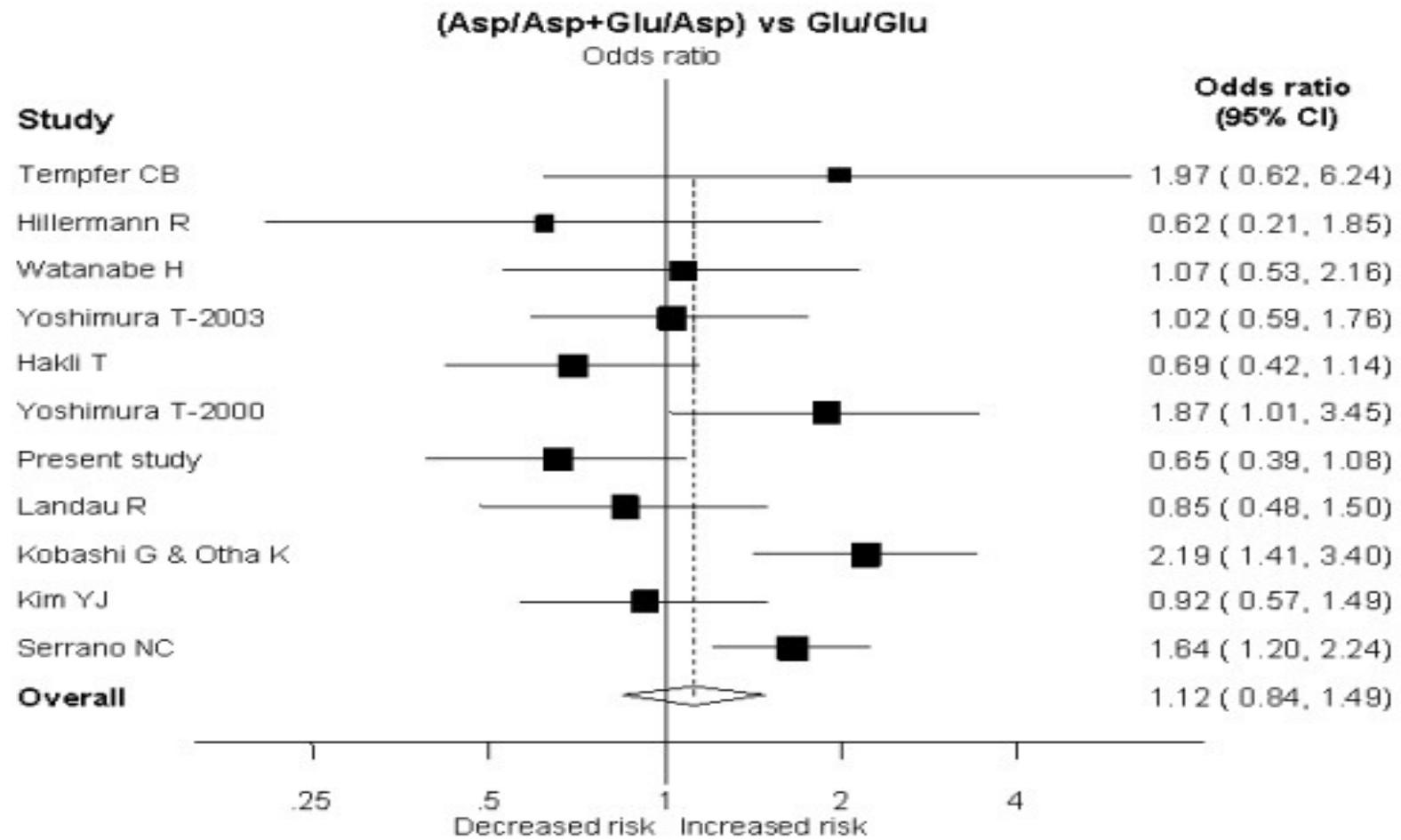
Polymorphism	Variables	N <sup>a</sup>	Cases/controls	G vs. T		Dominant model		Recessive model	
				OR (95% CI)	I <sup>2b</sup>	OR (95% CI)	I <sup>2b</sup>	OR (95% CI)	I <sup>2b</sup>
<i>eNOS</i> G894T	Total	13	1488/2199	0.86 (0.69,1.06)	64.6%	0.56 (0.33,0.97) <sup>c</sup>	57.4%	0.85 (0.73,0.99) <sup>c</sup>	36.0%
	Asian	4	499/632	0.86 (0.67,1.10)	0.0%	0.53 (0.26,1.07)	0.0%	0.92 (0.69,1.22)	0.0%
	Non-Asian	9	989/1567	0.85 (0.63,1.15)	75.3%	0.59 (0.28,1.23)	69.8%	0.83 (0.70,0.98) <sup>c</sup>	54.5%
<i>eNOS</i> 4b/a	b vs. a				Dominant model		Recessive model		
	Total	9	1133/1282	0.77 (0.57,1.04)	68.6%	0.55 (0.36,0.84) <sup>c</sup>	10.6%	0.81 (0.59,1.11)	63.2%
	Asian	2	243/260	1.08 (0.79,1.49)	0.0%	1.47 (0.51,4.23)	0.0%	1.06 (0.69,1.63)	24.2%
<i>eNOS</i> T-786C	Non-Asian	7	890/1022	0.67 (0.46,0.98) <sup>c</sup>	73.7%	0.45 (0.28,0.72) <sup>c</sup>	0.0%	0.71 (0.47,1.08)	69.4%
	T vs. C				Dominant model		Recessive model		
	Total	6	737/1077	1.02 (0.87,1.20)	30.0%	1.01 (0.70,1.47)	16.8%	1.03 (0.84,1.28)	15.8%
	Asian	2	338/354	1.14 (0.84,1.55)	0.0%	1.10 (0.42,2.89)	0.0%	1.17 (0.83,1.65)	0.0%
	Non-Asian	4	399/723	0.98 (0.81,1.19)	53.4%	1.00 (0.67,1.49)	46.0%	0.96 (0.74,1.25)	42.1%

Chen H et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms (G894T, 4b/a and T-786C) and Preeclampsia: Meta-Analysis of 18 Case–Control Studies  
DNA and Cell Biology doi:10.1089/dna.2011.1406.

# Glu298Asp eNOS ve Preeklampsi

- Asp298 alleli için homozigot 1129 olgu ve 2384 kontrolden oluşan resesif modelde (Asp/Asp vs (Glu/Asp+Glu/Glu)) pre-eklampsı riski artışı önemli değildi (OR: 1.28 [%95 GA: 0.76–2.16]; p = 0.34).
- Dominant modelde ((Asp/Asp+Glu/Asp) vs Glu/Glu) (1334 olgu ve 2894 kontrol) Asp298 allel taşıyıcılarında pre-eklampsı riski artışı yoktu (OR: 1.12 [%95 GA: 0.84–1.49]; p = 0.42).

# Glu298Asp eNOS ve Preeklampsi



Yu CH et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) and development of pre-eclampsia: a case-control study and a meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2006; 6: 7.

# eNOS G894T Polimorfizmi ve Behçet Hastalığı

Table 1 Characteristics of individual studies included in the meta-analysis

Study [Ref]	Country (Ethnicity)	Numbers, BD/Control	Polymorphisms	Major findings for association
Dursun et al. 2009 <sup>9</sup>	Turkey (T)	73/90	VNTR in intron 4	VNTR a allele (OR = 2.32 P = 0.011)
Ben Dhifallah et al. 2008 <sup>10</sup>	Tunisia (Tu)	135/157	G894T (Glu298Asp)	G894T allele (P = 0.037)
Nakao et al. 2007 <sup>11</sup>	Japan (A)	78/107	VNTR in intron 4, G894T (Glu298Asp)	NS
Oksel et al. 2006 <sup>12</sup>	Turkey (T)	132/91	G894T (Glu298Asp)	G894T allele (P = 0.000001)
Kara et al. 2006 <sup>13</sup>	Turkey (T)	92/100	G894T (Glu298Asp)	NS
Karasneh et al. 2005 <sup>14</sup>	Turkey (T)	193/106	VNTR in intron 4, G894T (Glu298Asp)	VNTR b allele (OR = 1.9, P = 0.0069), G894T (NS)
Kim et al. 2003 <sup>15</sup>	Korea (A)	65/80	VNTR in intron 4, G894T (Glu298Asp)	VNTR (NS), G894T allele (P = 0.003)
Salvarani et al. 2002 <sup>16</sup>	Italy (E)	73/135	VNTR in intron 4, G894T (Glu298Asp)	VNTR (NS), G894T Asp298 allele (OR = 2.1, P = 0.0006)

BD, Behcet's disease; Ref, reference; T, Turkish, Tu, Tunisia, E, European; A, Asian; NS, not significant.

eNOS G894T ve 4b/a polimorfizmlerinin Türk ve Asya toplumlarında Behçet hastalığı ile ilişkili olmadığı görülmektedir.

Lee YH, Song GG Associations between eNOS polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Sep 29. doi: 10.1111/j.1468-3083.

# eNOS Polimorfizmi ve Erektile Disfonksiyon

- eNOS G894T ve 4 VNTR ve Erektile Disfonksiyon ilişkisi için 9 çalışma meta-analize alındı.
- 894T varyantı ve Erektile Disfonksiyon ilişkisi için  $OR = 1.64$  (%95 GA: 1.03-2.60). Önemli heterojenite ve yayın biası saptandı. OR 2003'den 2009'a artmış sonra 2010'da azalmıştır.
- 4 VNTR ve Erektile Disfonksiyon arasında önemli ilişki göstermedi ( $OR = 0.96$ , %95 GA: 0.72-1.28).

Wang JL, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and erectile dysfunction: a meta-analysis. J Sex Med. 2010 Dec;7(12):3889-98

# eNOS Polimorfizmi ve Meme Kanseri

- 306 meme Ca ve 131 sağlıklı kadında 4b/a ve G894T ve bunların haplotipleri incelendi.
- Her iki polimorfizm ile önemli ilişki bulunmadı.
- Promoter T786C polimorfizmi ile pozitif ilişki saptandı ( $OR=1.51$  (1.07-2.12)), fakat bu ilişki yalnızca birkaç araştırmada vardı.

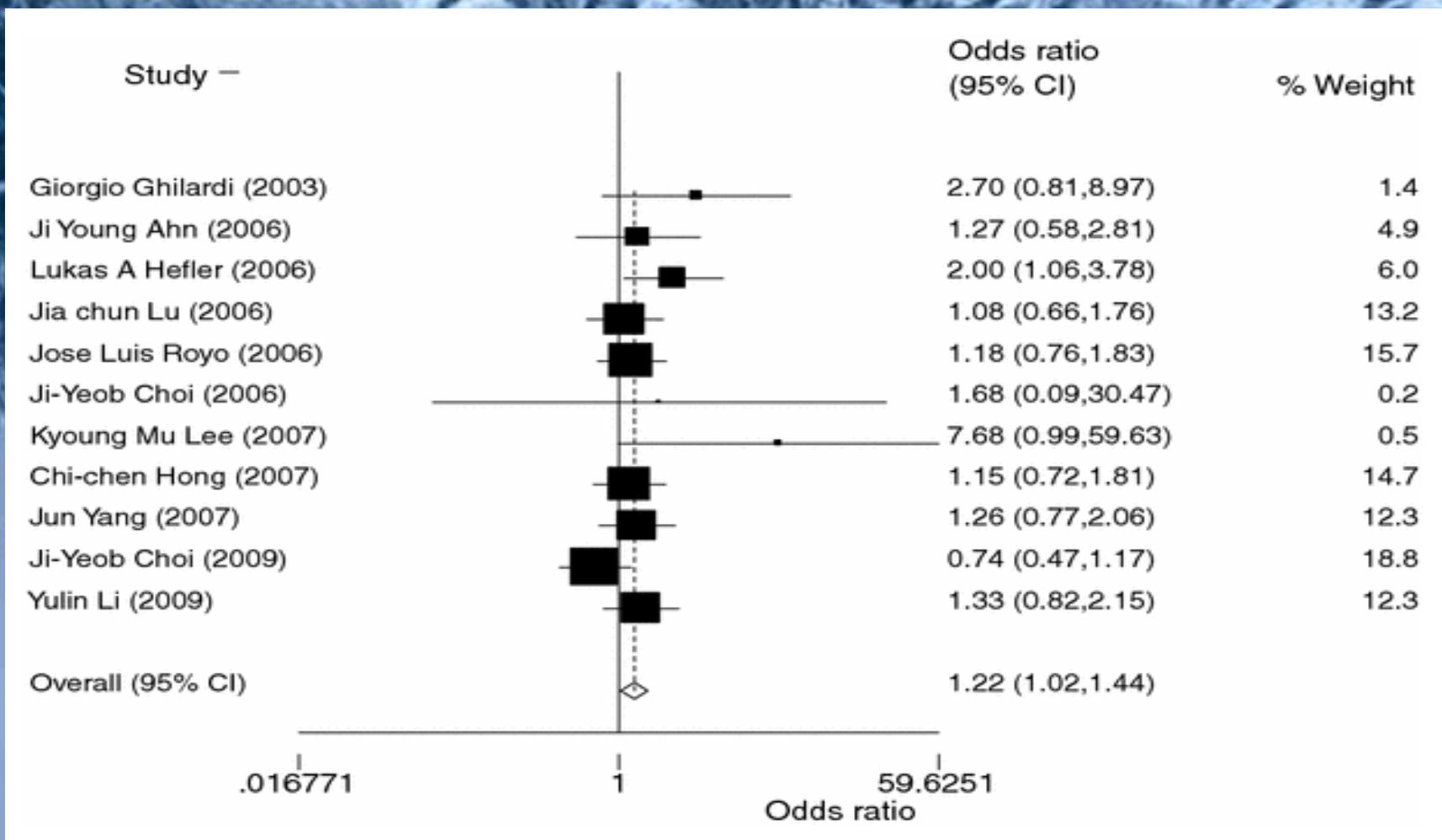
Zintzaras E et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in breast cancer: a genetic association study and meta-analysis. J Hum Genet. 2010 Nov;55(11):743-8.

# eNOS Polimorfizmi ve Meme Kanseri

- 4,665 meme kanseri ve 4,842 kontrolden oluşan eNOS 894 G>T polimorfizmi ve meme kanseri riski ilişkisini araştıran 11 vaka–kontrol çalışması (2003-2009)

Hao Y, Montiel R, Huang Y. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 894 G>T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010 Dec;124(3):809-13.

# eNOS Polimorfizmi ve Meme Kanseri



Hao Y, Montiel R, Huang Y. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 894 G>T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010 Dec;124(3):809-13.

# eNOS Polimorfizmi ve Meme Kanseri

- Meme kanseri riski ile GG'ye karşı TT (OR = 1.22, %95 GA = 1.02-1.44, P = 0.272) ve resesif modelde TT'ye karşı GG/GT ilişkisi (OR = 1.21, 95% CI = 1.02-1.42, P = 0.223)
- eNOS 894G>T polimorfizmi meme kanseri ile ilişkilidir. Bu bulgu meme kanseri patogenezine anjiogenez yolunda genetik değişkenliğin katkıda bulunabileceği hipotezini desteklemektedir.

Hao Y, Montiel R, Huang Y. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 894 G>T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010 Dec;124(3):809-13.

Yazar	Hastalık	Varyant	İlişki
Atli FH,	Anevrizma	Glu298Asp	var
Sen F,	Ateroskleroz	İntron4	yok
Oksel F,	Behçet	Glu298Asp	var
Kara N,	Behçet	Glu298Asp	yok
Cam SF,	CAD	Glu298Asp	var
Berdeli A,	CAD	Glu298Asp	var
Bor-			
Kucukatay M,	CAD	Glu298Asp	var
Afrasyap L,	CAD	Glu298Asp	var
Matyar S,	CAD	intron4	yok
Agirbasli D,	CAD	intron4	yok
Ciftçi C,	CAD	t786c	var

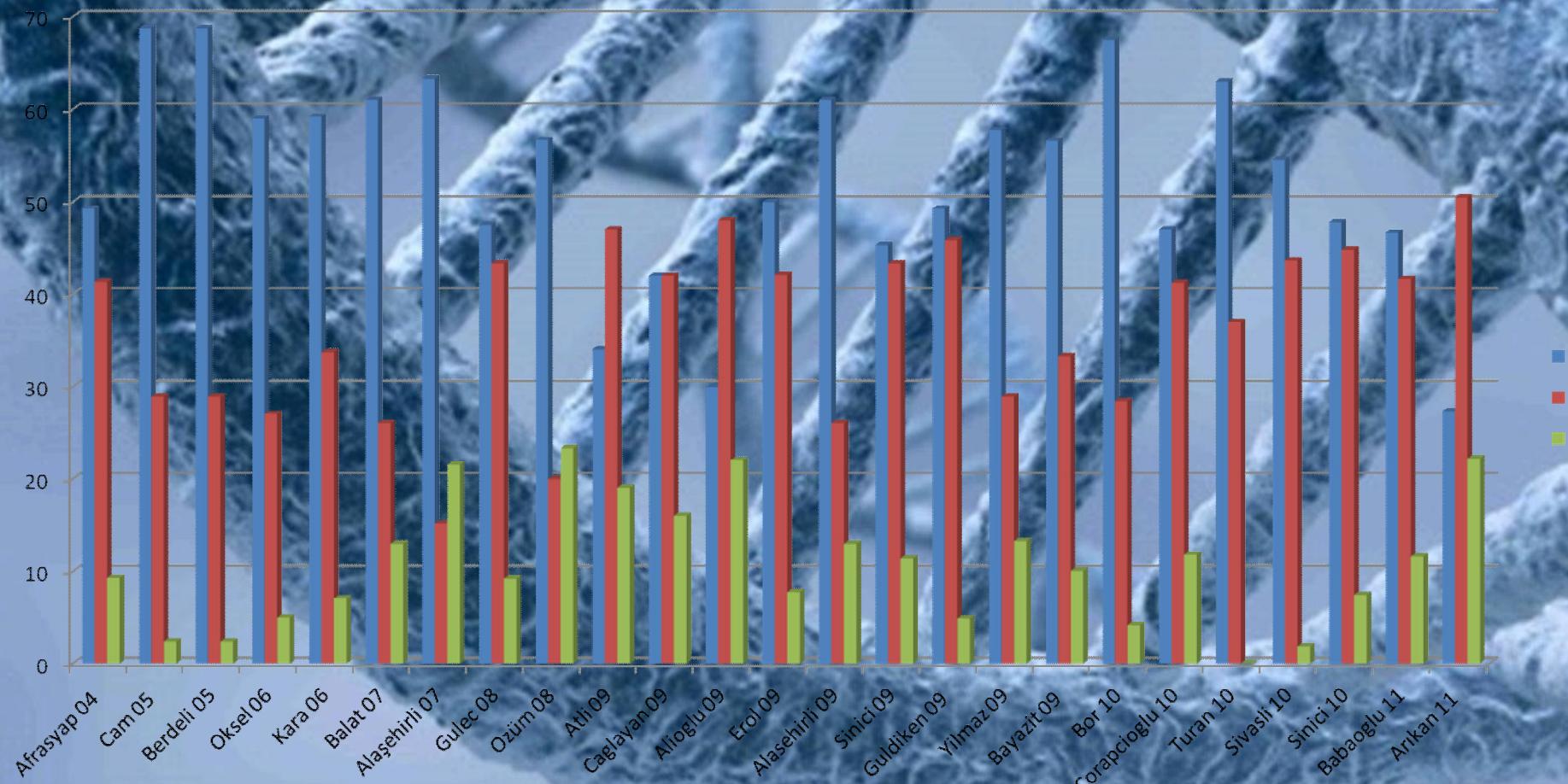
# Türkiye'de eNOS polimorfizm çalışmaları

Yazar	Hastalık	Varyant	İlişki
Tangurek B,	CAD	t786c	var
Alioglu E,	Karotid	Glu298Asp	yok
Ozbek N,	Cerrahi kalp	intron4	var
Akar N,	CVA	intron4	var
Akcay A,	Diyaliz	intron4	var
Sinici I,	Erektil disfonk.	intron4	yok
Sinici I,	Erektil disfonk.	t786c	var
Alaşehirli B,	Fibromiyalji	Glu298Asp	yok
Babaoglu MO,	Hemoreolojik	Glu298Asp	var
Babaoglu MO,	Hemoreolojik	intron4	var
Babaoglu MO,	Hemoreolojik	t786c	yok
Olcay A,	HT	intron4	var

# TürkİYE'de eNOS polimorfizm çalışmaları

Yazar	Hastalık	Varyant	İlişki
Gulec S,	Koroner kollateral	Glu298Asp	var
Alasehirli B,	MCNS	Glu298Asp	yok
Tuygun AK,	Perifer arter	t786c	var
Turan F,	Preeklampsi	Glu298Asp	yok
Sivasli E,	RDS	Glu298Asp	yok
Sivasli E,	RDS	t786c	yok
Ozüm U,	SAH	Glu298Asp	var
Sinici I,	Sendrom x	Glu298Asp	yok
Sinici I,	Sendrom x	intron4	var
Sinici I,	Sendrom x	t786c	yok
Caglayan AO,	Slowcoroner	Glu298Asp	yok

# Türkiye'de eNOS polimorfizm çalışmaları- G894T

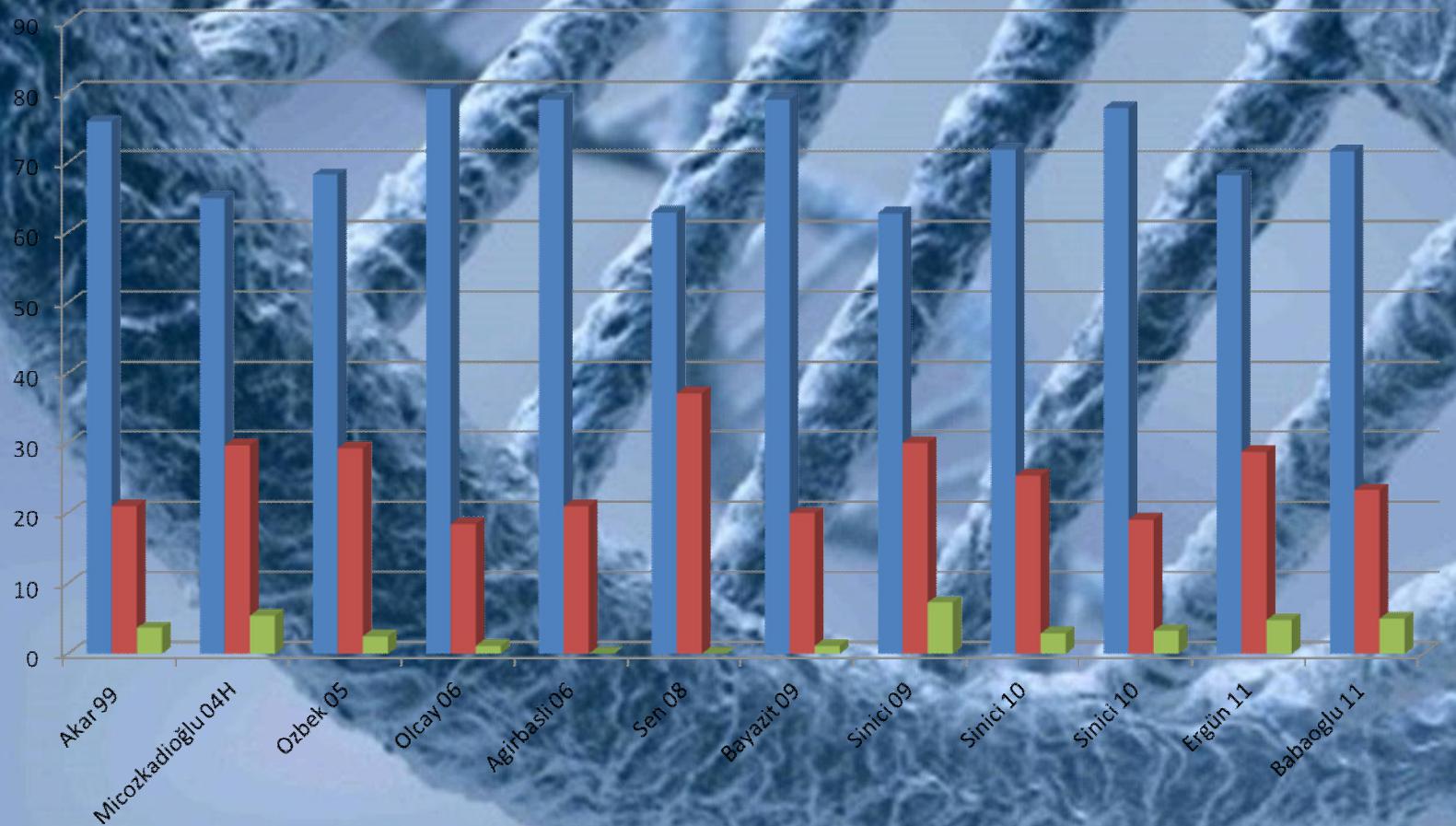


Ort: GG: 52,5 GT: 36,3 TT: 10,8

# Türkiye'de eNOS polimorfizm çalışmaları

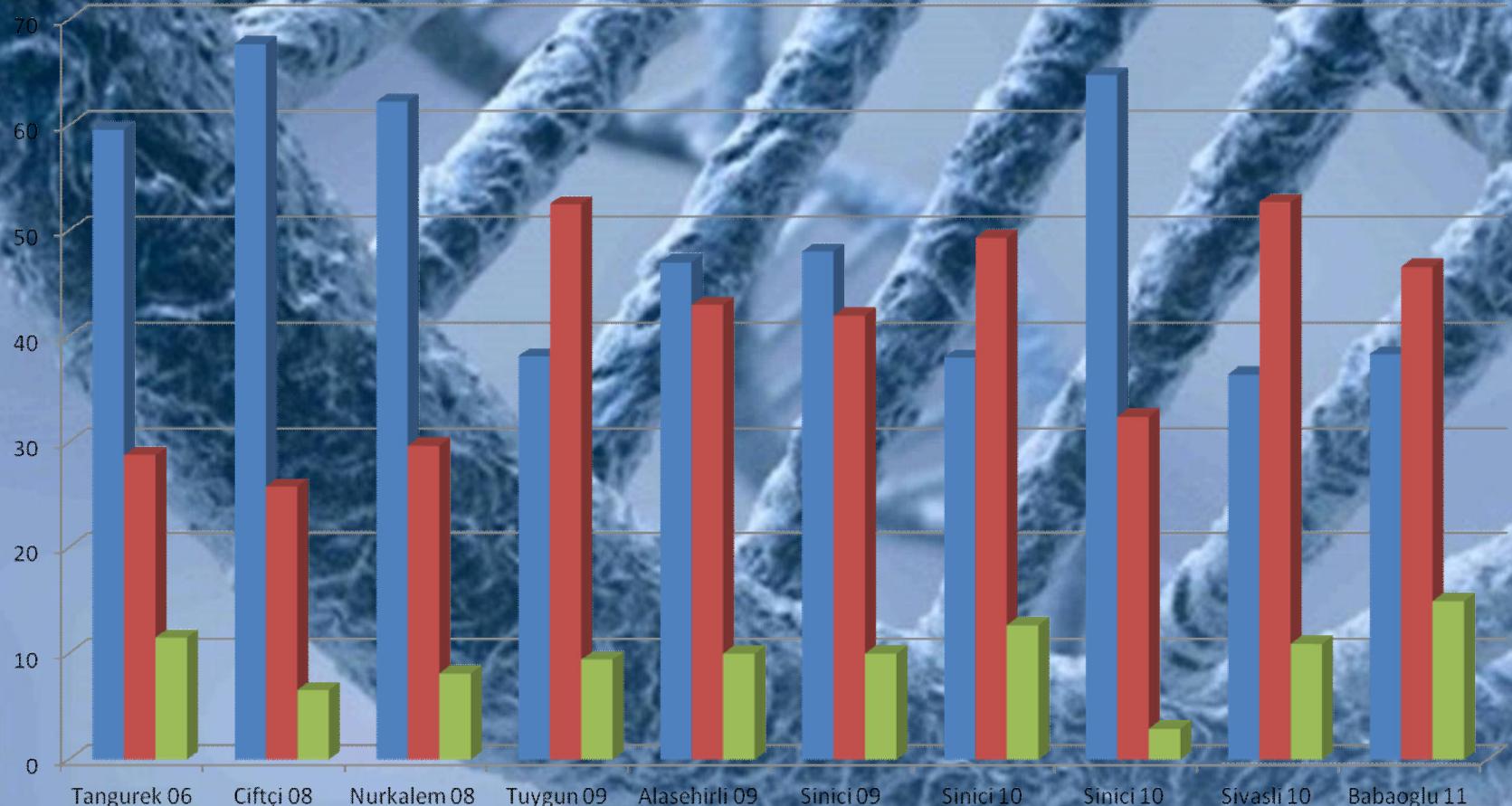
Yazar	Hastalık	Varyant	İlişki
Nurkalem Z,	Slowcoroner	t786c	var
Guldiken B,	Stroke	Glu298Asp	yok
Yilmaz E,	Transplant.	Glu298Asp	yok
Sezer S,	Transplant.	intron4	var
Ozdemir FN,	Transplant.	intron4	yok
Bayazit YA,	Uyku-apne	Glu298Asp	var
Bayazit YA,	Uyku-apne	intron4	yok

# Türkiye'de eNOS polimorfizm çalışmaları- intron 4

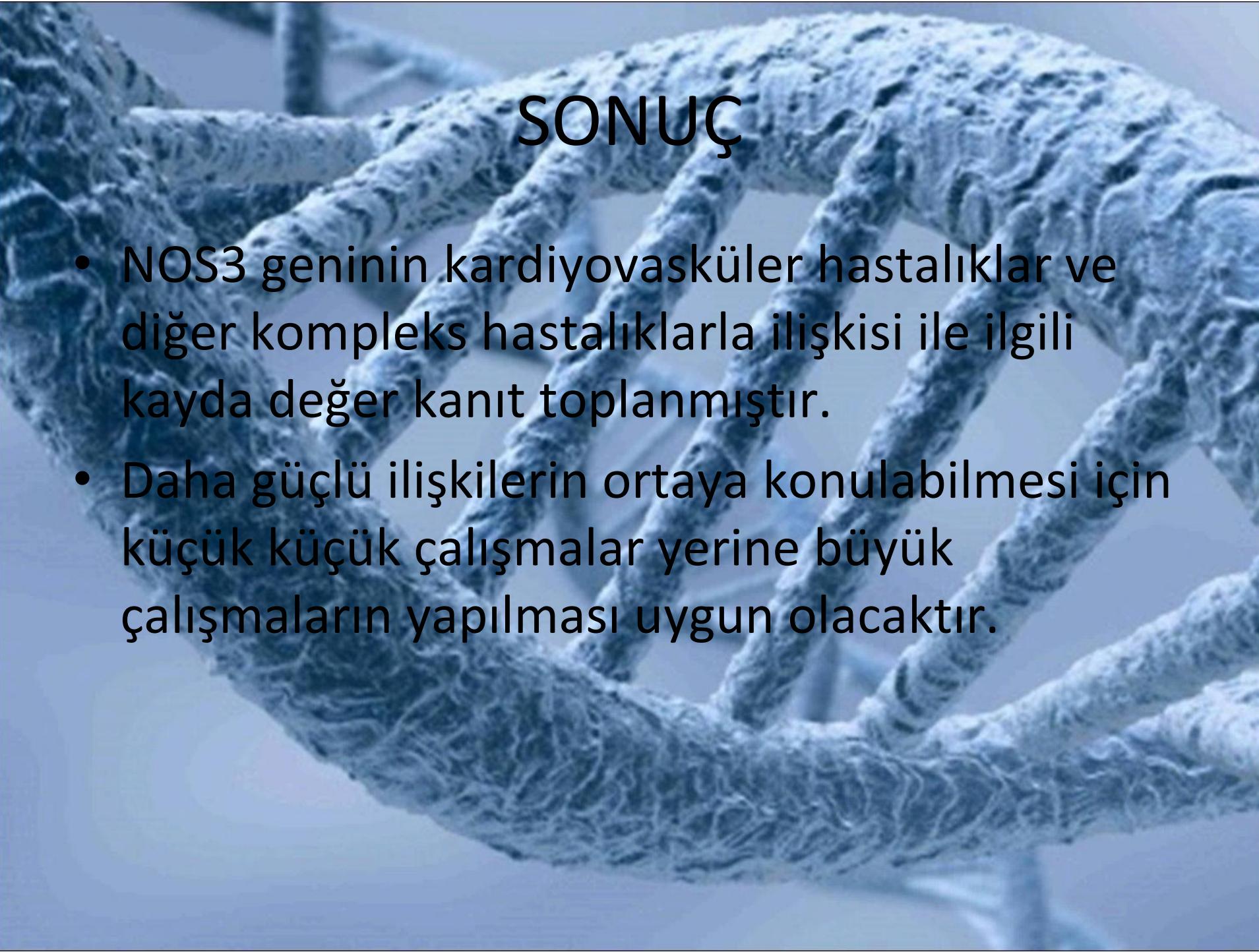


Ort: BB: 71,9 AB: 25,2 AA: 3,06

# Türkiye'de eNOS polimorfizm çalışmaları- T786C



Ort: TT: 50 TC: 40,3 CC: 9,7



# SONUÇ

- NOS3 geninin kardiyovasküler hastalıklar ve diğer kompleks hastalıklarla ilişkisi ile ilgili kayda değer kanıt toplanmıştır.
- Daha güçlü ilişkilerin ortaya konulabilmesi için küçük küçük çalışmalar yerine büyük çalışmaların yapılması uygun olacaktır.