

Esansiyel Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı Sayısı ile Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Uz. Dr. Nezihi BARIŞ, Doç. Dr. Filiz ÖZERKAN*, Prof. Dr. M. Remzi ÖNDER*,
Y. Doç. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı*, İzmir

Özet

Esansiyel hipertansiyon (HT) genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkileştikleri çok genli ve çok faktörlü bir hastalıktır. HT başlangıçta uzun bir dönem asemptomatik olması ve kalp damar sistemi üzerine ilerleyici biçimde hasar yapması açısından önemlidir. Bu çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) genine ait inserسیون (I) / delesyon (D) polimorfizmi ile HT'de meydana gelen hedef organ hasarı (HOH) sayısı arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya HT tanısı olan 51 hasta ve 37 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulara ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, elektrokardiyografi, rutin biyokimyasal testler, transtorasik ekokardiyografi, karotis ultrasonografisi uygulandı. Olguların kliniğinden haberi olmayan göz hastalıkları uzmanınca göz dibi bakıları yapıldı. Sol ventrikül hipertrofisi veya diyastolik disfonksiyonu, karotis intima media kalınlığında artış olması, göz dibinde hipertansif retinopati tespit edilmesi ve mikroalbuminüri bulunmasına göre olguların HOH sayısı belirlendi. Daha sonra ACE genotipleme yapıldı. DD genotipine sahip HT hastalarında ID + II genotipine sahip olanlara göre HOH sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Sağlıklı kontroller ile HT hastaları arasında benzer bir genotipik dağılım tespit edildi. HT tanısı konulan kişilerin tanıdan hemen sonra genotiplerinin belirlenmesi hastalığın gidişatı ve tedavinin yönlendirilmesi açısından yararlıdır. Böyle bir genotipik tanımlama hastalarda HOH'un aranması ve bunlara yönelik önlem alınmasını da beraberinde getirecektir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 107-114)

Anahtar kelimeler: ACE gen polimorfizmi, hedef organ hasarı, hipertansiyon

Summary

Relationship Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Number of Target Organ Damage in Essential Hypertension

Essential hypertension (HT) is a polygenic disease with genetic and environmental factors interacting with each other. HT often has early asymptomatic course but a progressive destruction on cardiovascular system. The aim of this study was to investigate the relationship between angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion (I) / deletion (D) polymorphism and target organ damage (TOD) in HT. The study involved 51 hypertensive patients and 37 healthy controls. Electrocardiography, ambulatory blood pressure monitoring, direct ophthalmoscopy, transthoracic echocardiography, carotis B-mode scan, and routine biochemical tests were performed in all cases. TOD numbers of the patients were determined by the presence of left ventricular hypertrophy or diastolic dysfunction, microalbuminuria, increasing carotis intima-media thickness, and hypertensive retinopathy, respectively. Genotypic identification was determined for ACE gene. TOD numbers were significantly higher in patients with DD genotype than in patients with II genotype ($P<0.01$). Genotypic distribution between healthy controls and hypertensive patients was similar. After the diagnosis, it might be useful to determine ACE genotypes of hypertensive patients concerning the progression and management of the disease. Genotypic determination might help to investigate and prevent the development of TOD in these patients. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 107-114)

Key words: ACE gene polymorphism, hypertension, target organ damage

Esansiyel hipertansiyon (HT) genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkileştikleri çok genli ve çok faktörlü bir hastalıktır. Bu genetik etkiler basit Mendel kurallarının işlediği bir kalıttan ziyade bir çok genin rol oynadığı karmaşık mekanizmaları içerir (1). İkizler ve aile bireyleri arasında yapılan bir çalışmada genetik paylaşımın yakınlığı ile kan basıncı düzeyleri karşılaştırılmış, genetiğin kan basıncına katkısı %30-60 oranında bulunmuştur (2). Çevre, popülasyonun ortalama kan basıncı düzeylerini belirlerken kişinin bu dağılım içindeki kan basıncı seviyesine genetik karar verir. HT'ye yatkınlık yaratan bir genetik belirteç tespit edilebilirse spesifik çevresel düzenlemeler bu belirteci taşıyan kişilere yönlendirilebilir. Ama şu ana kadar HT gelişimine yatkınlık sağlayan kesin bir genetik belirteç bulunamamıştır (3).

HT başlangıçta uzun bir dönem (ilk 15-20 yıl) asemptomatik olması ve kalp damar sistemi üzerine ilerleyici biçimde hasar yapması açısından önemlidir (4). Hastalığın ortaya çıkış mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da; patogenezi, kalp damar sistemi üzerine etkileri ve hedef organ hasarı (HOH) hakkında detaylı bilgilere ulaşılmıştır. HT'nin seyri ve hedef organlarda yaptığı hasarlar her hastada aynı olmayıp hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Hastalar arası bu farklılığın olası sebepleri arasında HT'nin süresi, ciddiyeti, gün içindeki değişimi (5) ve genetik çeşitlilik yer almaktadır. Gelecekte uygulanması olası gözükse de, şu an için genetik yapının değiştirilmesi veya gen tedavisi yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bunun için genetik yatkınlığı olan kişilerin belirle-nip tedavilerinin daha dikkatli yapılmasında fayda vardır.

Hangi hastalarda HT'nin seyrinin daha ciddi olacağı, hangi hastalarda HOH'nin daha fazla ve ileri evrelerde olacağını önceden bilebilmesi, o hastaların tedavi ve takipleri açısından çok önemlidir. HT'nin sebep olduğu HOH'ları da HT'nin kendisi gibi çok çeşitli faktörlerden ve genetik değişikliklerden etkilenmektedir. Bu

yüzden hepsine sebep olan tek bir genetik belirteç tespit etmek zor olabilir. Bu HOH'lara sebep olan genetik belirteçler yerine HT'nin seyrini etkileyen ve HOH sayısını ve bu tutulumların şiddetini artıran bir belirtecin tespiti olası görünmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) hem anjiyotensin üretimi hem de bradikinin yıkımı aşamalarında görevli, endotel hücrelerince sentezlenen, kardiyovasküler homeostazide rol oynayan önemli bir enzimdir. ACE kodlayan gen 17. kromozomun kısa kolunda q23 lokalizasyonunda yerleşmiştir. Bu gen 26 exon ve 25 introndan oluşmuştur (6). 16. intronda (kodlama yapan bir intron değildir) 287 baz çiftinin olup olmamasına göre insersiyon (olması) / delesyon (olmaması) polimorfizmi tanımlanmıştır (7). ACE genine ait bu polimorfizm ile sol ventrikül hipertrofisi (8), miyokard infarktüsü (9) ve dilate kardiyomiyopati (10) gibi bir çok kardiyovasküler patoloji arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada ACE genine ait insersiyon (I) / delesyon (D) polimorfizmi ile HT'de meydana gelen HOH sayısı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Aralık 2000 ve Kasım 2001 tarihleri arasında ayaktan müracaat eden hastalardan HT tanısı olan 51 hasta ve 37 sağlıklı kontrol olgusu alındı. HT tanısı Ulusal Birleşik Komite'nin 1997 yılında yayımlanan 6. raporuna (JNC-6) göre konuldu (11). Diyabetes mellitusu, konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı veya aterosklerotik damar hastalığı olan hastalar; bu hastalıklarının hedef organlarda HT'nin yaptığı hasarlanmayla karışabilecek patolojilere neden olabileceği düşünülerek çalışmaya alınmadı. Sekonder hipertansiyonu olan hastalar ve diğer ciddi sistemik hastalığı olan hastalar da çalışmadan dışlandı. Tüm hastalara ve sağlıklı kontrollere fizik muayene, istirahat elektrokardiyografisi (EKG), ambulator kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) (Spacelabs 90217 Uralite) ve rutin biyokimyasal testler yapıldı. Çalışmaya alınan olgularda

HOH araştırılması için aşağıdaki testler uygulandı. Her bir olguya tespit edilen HOH sayısına göre 0 ile 4 arasında bir puan verildi.

Ekokardiyografi: Hewlett Packard Sonos 2500 ekokardiyografi cihazı ile transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Parasternal uzun aks kesitinden interventriküler septuma (İVS) 90° lik düzlemde kesitler alınarak M-mod görüntüler elde edildi. M-mod incelemede İVS ve arka duvar (PW) kalınlıkları ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ) ölçüldü. Devereux formülü⁽¹²⁾ kullanılarak hesaplanan sol ventrikül kitlesinin vücut yüzeyine bölünmesi ile sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı. Trans-mitral sol ventrikül dolu akımından pulse wave Doppler ile elde edilen E ve A dalgaları ile mitral anulus lateral duvar birleşim yerinden doku Doppler ile elde edilen E' ve A' dalgalarının incelenmesi ile sol ventrikül (SV) diyastolik fonksiyonları araştırıldı. E/A oranının <1, deselerasyon zamanının < 220 ms, izovolemik relaksasyon zamanının > 100 ms ve E' maksimum hızının < 8 cm/s olması durumunda gecikmiş relaksasyon tanısı konuldu yine bu parametrelere göre yalancı-normal doluş ve restriktif doluş şeklinde diyastolik disfonksiyon tespit edildi⁽¹³⁾. SVKİ artışı (kadınlarda $\geq 105 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $\geq 120 \text{ g/m}^2$) veya SV diyastolik disfonksiyonu durumlarından en az birinin tespit edilmesi SV için HOH olarak kabul edildi⁽¹⁴⁾.

Mikroalbuminüri: Rutin idrarında proteinürisi ve infeksiyon bulguları olmayan (infeksiyon açısından şüphelenenlerde idrar kültürünün temiz olması şartı arandı) hastaların sabah spot idrarından mikroalbumin, kreatinin ve mikroalbumin/kreatinin oranlarına bakıldı. Mikroalbumin/kreatinin oranı için 0-20 arası normal olarak kabul edildi. 20'nin üstü yüksek olarak değerlendirildi ve böbrek için HOH olarak kabul edildi.

Göz dibi bakışı: Hipertansif retinopatinin varlığı, tipi ve derecesi karanlık bir odada, sikloplejik damla ile pupil dilatasyonu yapıldıktan sonra bu konuda yetişmiş ve hastanın kliniğinden haberi olmayan göz hastalıkları uzmanları tarafından direkt oftalmoskopi ile değerlendirildi. Retinal lezyonlar daha önceden Keith ve ark. tarafından 1939 yılında tanımlanan hipertansif retinopatiye ait evrelendirmeye göre sınıflandı⁽¹⁵⁾. Hipertansif retinopatiye ait bulgular (evre 2 ve üstü) göz için HOH olarak kabul edildi.

Karotis intima - media kalınlığı: Karotis intima-media kalınlığı (İMT) incelemesi için Hewlett Packard Sonos 2500 ekokardiyografi cihazının 7.5

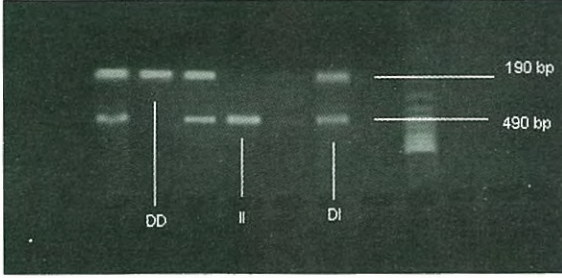
MHz'lik lineer yumuşak doku görüntüleme transduseri kullanıldı. İncelemeye klavikula düzeyinden başlanıp kranial yönde ilerleyerek ana karotis arter, bulbus, internal ve eksternal karotis arterler transvers kesitte tarandı. Daha sonra prob 90° çevrilerek arterlerin longitudinal kesitleri de incelendi. Bu incelemeler her iki taraf için de yapıldı. Cihazın renk ve kazanç ayarları artefakt oluşumunu engelleyecek şekilde ayarlandıktan sonra sabit bırakıldı.

Karotis arter duvarları sonografik olarak birbirine paralel iki ekojenik çizgi olarak görüntülenir. Dıştaki ekojenik çizgi adventisiya, iki çizgi arasındaki hipoekoik alan media, içteki ekojenik çizgi intima tabakasını gösterir. Karotis arter lümeni tümüyle anekoik olmalıdır. Herhangi bir ekojenite içermemelidir. İntima ince ve düz bir çizgi şeklinde olmalıdır. Bu çizgideki kalınlaşma ve düzensizlik (ondülasyon) ateroskleroza bağlı subintimal lipid birikiminin göstergesidir.

Karotis bifurkasyonunun (bulbusun) 1 cm kaudalindeki segmentin longitudinal kesiti alınıp büyütüldükten sonra, diyastol sonunda uzak duvardaki lümen-intima sınırı ile adventisiya- mediya sınırı arasındaki mesafe ölçüldü. Ölçüm 3 ayrı segmentten tekrarlanıp ortalaması alındı. Karotis intima- media kalınlığı (İMT) daha önceki çalışmalarda belirtildiği ve üzerinde uzlaşma sağlandığı şekilde ölçüldü ve 0.72 mm üstü intima-media kalınlığında artış olarak kabul edildi^(16,17).

ACE genotipinin belirlenmesi: Çalışmaya katılanlardan sabah aç olarak periferik venden antikoagulanlı (EDTA) tüpe 2cc kan alındı. Tam kandan modifiye fenol ekstraksiyon metoduyla genomik DNA ayırt edildi⁽¹⁸⁾. Daha önce tanımlanan standart protokole göre polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve elektroforez ile genotipler belirlendi⁽¹⁹⁾. 490 baz çifti (bp) görüntüsü: II, 190bp görüntüsü: DD, 490bp-190bp görüntüsü: ID (her iki bantta da imaj olması) olarak tespit edildi (Şekil 1). Kontrol kalıpları (primer) kullanılarak işlemlerin sağlanması yapıldı.

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı. 3 genotipik grup arasındaki farkın belirlenmesi için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Süreksiz değişkenler yüzde olarak hesaplandı ve bunların analizleri ki-kare testi ile yapıldı. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



(siyah-beyaz hali)

Şekil 1. Genotip tayini için yapılan elektroforez görüntüsü

BULGULAR

Çalışma; hastaların genotiplerinin önceden belirlenmesi ve genotipe göre demografik veriler ve risk faktörleri açısından hastaların tabakalandırılarak randomize edilmesine göre dizayn edilmedi. Tüm değerlendirmeler hastaların genotipleri bilinmeden yapıldı. En son genotipik tayinden sonra demografik veriler ve risk faktörleri açısından istatistiksel anlamlı farklar olması halinde istatistiksel düzeltme yapılması amaçlandı. Fakat istatistiksel düzeltme gerektiği anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrollerin hiç birinde HOH veya herhangi bir anormal veriye rastlanmadı. Sağlıklı kontroller ile HT olan hastalar arasında genotipik dağılım açısından anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 2). Hasta grubunda D allelinin sıklığı 0.62, I allelinin sıklığı 0.38; kontrol grubunda ise sırası ile 0.75 ve 0.25 olarak hesaplandı. Genotipik dağılımların Hardy-Weinberg dengesi içinde olduğu görüldü. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada D allelinin sıklığı hipertansif grupta 0.63 normotansif grupta 0.58 olarak bildirilmiştir (20). HT olan gruba ait biyokimyasal testlerin genotipik gruplara göre dağılımı tablo 3'de özetlenmiştir.

Hasta grubunda AKBM ile kan basıncı değerleri kontrol altında (düzenli) olan (DD grubunda 12 (%60), ID + II grubunda 8 (%25.8)) ve olmayan (DD grubunda 8 (%40), ID + II grubunda 23 (%74.2)) hastaların genotipik dağılımına

Tablo 1. Genotipik gruplara göre demografik özellikler ve risk faktörlerinin dağılımı

	ACE genotipi		p değeri
	DD genotipi (n=20)	ID + II genotipi (n=20)	
Yaş	52.4 ± 7.8	52.1 ± 6.9	a. d.
Kadın	15 (%75.0)	16 (%51.6)	a. d.
VKİ	27.9 ± 3.9	27.4 ± 3.5	a. d.
Bilinen HT süresi (ay)	78.4 ± 62.0	83.2 ± 75.5	a. d.
Sigara	8 (%40)	14 (%45.1)	a. d.
Hiperlipidemi	13 (%65)	18 (%58)	a. d.
Ailede KAH	12 (%60)	13 (%43.3)	a. d.
Ailede HT	16 (%80)	23 (%74.1)	a. d.

KAH: koroner arter hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi, a.d.: anlamlı değil, HT: esansiyel hipertansiyon

bakıldığında, DD genotipinde olan hastaların (n=20) ID + II genotipine (n=31) göre anlamlı ölçüde kan basınçlarının kontrol altında olduğu görüldü (24 saatlik ortalama kan basıncı değeri <130/75 mmHg) (p<0.05).

Hastalara uygulanan tetkikler sonucuna göre SV, karotis arter, göz ve böbrek HOH belirlendi. HOH sayısı ile ACE geni I/D polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. DD genotipine sahip olan hastalarda ID + II genotipine sahip olanlara göre HOH sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 4).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının genotipik açıdan karşılaştırılması

ACE genotipi	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
DD genotipi	20 (%39.2)	23 (%62.2)	a.d.
ID genotipi	24 (%47.1)	10 (%27.0)	a.d.
II genotipi	7 (%13.7)	4 (%10.8)	a.d.
I aleli	38 (%37)	18 (%24)	a.d.
D aleli	64 (%63)	56 (%76)	a.d.

Tablo 3. Hipertansif populasyonda genotipik gruplara göre biyokimyasal testlerin sonuçları

Biyokimyasal testler	ACE genotipi			
	DD (n=20)	ID (n=24)	II (n=7)	p değeri
T. Kol (mg/dl)	208,3 ± 32,6	197,0 ± 39,9	197,8 ± 39,1	a.d.
TG (mg/dl)	143,6 ± 73,3	183,7 ± 84,9	217,0 ± 134,5	a.d.
HDL-K (mg/dl)	49,8 ± 9,7*	44,2 ± 10,7	38,8 ± 7,7*	< 0,05
LDL-K (mg/dl)	131,5 ± 30,0	119,8 ± 29,2	119,5 ± 33,4	a.d.
AKŞ (mg/dl)	87,8 ± 11,1	87,3 ± 8,7	78,1 ± 8,5	a.d.
Ürik asid (mg/dl)	4,2 ± 1,2	5,0 ± 1,5	5,0 ± 0,7	a.d.
Üre (mg/dl)	29,8 ± 9,0	32,7 ± 10,7	34,5 ± 14,9	a.d.
Kreatinin (mg/dl)	0,91 ± 0,22	0,90 ± 0,18	0,93 ± 0,15	a.d.
M.alb/Kre	25,6 ± 35,9	15,2 ± 13,4	20,9 ± 29,7	a.d.
Homosistein (µmol/L)	19,4 ± 9,4	16,1 ± 4,9	15,8 ± 1,8	a.d.

T.Kol: total kolesterol, TG: triğliserid, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü, AKŞ: açlık kan şekeri, M.alb/Kre: spot idarardaki mikroalbumin- kreatinin oranı

TARTIŞMA

HT uzun yıllar asemptomatik seyretmesi ve hastalıktan haberdar değilken kalp, böbrek, beyin ve damar sistemi gibi hayati organlarda ciddi hasarlanmalar meydana getirmesi açısından önemli bir hastalıktır. Erken tanısı ve tedavi edilmesi yanında o kişide nasıl seyredeceğinin de bilinmesi gerçekten çok önemli bir ipucudur. Hala günümüzde HT'nin kimde ortaya çıkabileceğini önceden tahmin ettirebilen bir belirteç olmadığı düşünülürse, HT çıkmış bir olguda HOH ihtimalinin ne olacağının bilinebilmesi tedaviyi yönlendirmede klinisyenlere ışık tutacaktır.

Bu çalışmada HT olan hastalarda HOH sayısı ile ACE genotipi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. DD genotipi bulunan hastalarda ID + II genotipi bulunan hastalara göre daha fazla sayıda HOH olduğunu saptadık. HT'nin patogenezi ve klinik seyri çok faktörlü karmaşık bir durum olmakla beraber, kişiden kişiye farklılık gösteren klinik gidiş altında genetik bir sebebin yatıyor olması akla yatkın gelmektedir.

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubu sayesinde genotipik dağılımın tesadüfi olduğu gösterilmiştir. Herhangi bir klinik bulguya göre (örneğin belli bir genotip için HOH olan hastaların seçilmesi gibi) yan tutma ihtimalinin olmadığı çünkü hasta alımı sırasında hasta ve kontrollerin genotiplerinin bilinmeyişi önemlidir. Her iki gruba da aynı testler eksiksiz uygulanmıştır. Yine kontrol grubu sayesinde testlerin güvenilirliği de sağlanmıştır.

Tablo 4. Hedef organ hasarı sayısı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipi arasındaki ilişki

HOH sayısı	ACE Genotipi		
	DD (n=20)	ID + II (n=31)	p değeri
Tutulum yok	0 (%0)	7 (%22)	<0.05
Tutulum var	20 (%100)	24 (%78)	<0.05
0 ve 1 tutulum	1 (%5)	13 (%42)	<0.01
2 ve üzeri tutulum	19 (%95)	18 (%58)	<0.01
0 ve 2 tutulum	7 (%35)	23 (%74)	<0.01
3 ve üzeri tutulum	13 (%65)	8 (%26)	<0.01

Beklenenden farklı olarak DD genotipine sahip hastalarda HDL düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ülkemizde diğer ülkelere nazaran HDL düzeylerinin düşük oluşunu genetik sebeplere bağlayan yorumlar vardır. HDL ile ilgili böyle bir genotip bulunması ironik olmakla birlikte bizim çalışmamız için anlam taşımaktadır. Aksine çalışmamızdaki DD grubundaki HOH fazlalığının kan kolesterol düzeyleri ile ilişkisi olmadığını kuvvetlendirmektedir.

Bir diğer ilginç nokta yine DD grubunda ID + II grubuna göre anlamlı olarak AKBM takiplerinde kan basıncı değerlerinin kontrol altında olmasıdır. Bu bulgudan DD grubundaki hastaların uygun tedavi ile kan basınçlarının kontrol altına alınma oranının ID + II grubuna göre daha fazla olduğu, bu iki grup arasında HOH sayısı açısından DD lehine olabilecek farkın kontrol altına alınmamış kan basıncı düzeyleriyle ilişkili olamayacağı sonucu çıkarılmıştır.

Aort darlıklı hastalarda yapılan bir çalışmada aort darlığının derecesi ve basınç gradienti ile sol ventrikül hipertrofisi arasında korelasyon bulunamamıştır. Hipertrofiyi başlatan basınç artışı olmakla birlikte hipertrofinin derecesinde büyüme faktörlerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (21). HT'de de benzer bir mekanizma rol oynuyor olabilir. ACE'in ürünü olan anjiyotensin II'nin bir büyüme faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda DD genotipine ait kişilerde ACE serum düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (6,7). Perticone ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; SVH ile kan basıncı arasında korelasyon olmadığı, kan basıncı değerlerinin ACE gen polimorfizmine ait üç genotipik grup arasında anlamlı fark göstermediği buna rağmen DD genotipinde SVH' in II genotipine göre anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Sebep olarak ta anjiyotensin II' nin büyüme faktörü olarak etkisinden bahsedilmiştir (22).

HT'de en erken fonksiyonel değişiklikler sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında olur. İzovolemik relaksasyon süresi uzar, koordinasyonu

bozular. Hızlı doluş safhası azalır. Sol ventrikül sertliğinin artması nedeniyle A dalgasının genliğinde rölatif bir artış meydana gelir (23). Sıklıkla asimetrik sol ventrikül yeniden şekillenmesi olur. Toplam sol ventrikül kitlesi normal olan tedavi edilmemiş hipertansiyonlu hastaların %22'sinde izole septal kalınlaşma olduğu bildirilmiştir (24). Artmış kas kitlesinin derecesi, koroner arter hastalığının yaygınlığının da üstünde, kardiyak mortalite için bağımsız, kuvvetli bir risk faktörüdür (25). SVH olanlarda ventriküler aritmi riski daha yüksektir (26). Bütün bunlar göz önüne alındığında HT'de meydana gelen HOH'a ait erken bir belirtecin önemi daha da iyi anlaşılmaktadır.

Fernandez ve arkadaşları; HT'de histopatolojik inceleme ile böbrek tutlumu ve DD genotipi arasında anlamlı ilişki saptamışlar, İ/D polimorfizminin hipertansiflerde böbrek komplikasyonları için potansiyel bir genetik belirteç olduğunu bildirmişlerdir (27). Başka bir çalışmada da Losito ve arkadaşları renovasküler hipertansiyonda DD genotipi ile karotis arter hastalığı arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (28).

Literatürde konuyla ilgili farklı yorumlar bulunmaktadır. Daha önceden belirtildiği gibi İ/D polimorfizminin SVH, miyokard infarktüsü, dilate kardiyomiyopati gibi bir çok durumla ilişkisi saptanmıştır (9-11). Bunların aksine İ/D polimorfizminin anlamlı bir belirteç olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (29,30). Bizim çalışmamızda özgün olarak HOH'ların her birine değil, HT'nin bütününe yönelik İ/D polimorfizmi ile ilişki incelenmiştir.

Sonuç

DD genotipi ile HOH sayısı arasında tespit edilen ilişki klinik açıdan önemlidir. HT'nin seyri ve o kişide daha fazla sayıda HOH'a sebep olacağı düşünülürse DD genotipi bir belirteç olarak değer kazanmaktadır. DD genotipine sahip kişilerdeki artmış ACE düzeyleri ve bunun ürünü olan Anjiyotensin II (büyüme faktörü), HT

olan hastalarda HOH sayısındaki artışın nedeni olarak görülebilir. HT tanısı konulan kişilerin tanıdan hemen sonra genotiplerinin belirlenmesi hastalığın gidişatı ve tedavinin yönlendirilmesi açısından yararlıdır. Böyle bir genotipik tanımlama hastalarda HOH'un aranması ve bunlara yönelik önlem alınmasını da beraberinde getirecektir.

Kısıtlamalar

Çalışma HT gibi tam olarak o kişide ne zaman başladığı ne kadar süre asemptomatik seyrettiği bilinmeyen bir hastalık üzerinde yapılmıştır. Bu sebepten hastaların randomizasyonunda hastalık ve genotipe ait tabakalandırma yapılmamıştır. Bunu yapabilmek için tahmin edilenden çok daha fazla hastanın ön taramaya alınması gerekmektedir. Bu da ancak çok merkezli klinik çalışmalarla yapılabilir. Bu yüzden bizim çalışmamızda istatistiksel düzeltme amaçlanmış ama sonuçları etkileyecek düzeltme gerektiren bir nedensel farklılık saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Mondorf UF, Russ A, Wiesemann A, et al: Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 174-83
2. Harrap SB: Hypertension: Genes versus environment. *Lancet* 1994; 344: 169-71
3. Pratt RE, Dzau VJ: Genomics and hypertension: Concepts, potentials and opportunities. *Hypertension* 1999; 33: 238-47
4. Kaplan NM: Primary Hypertension: Pathogenesis. In *Clinical Hypertension*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 41-101
5. Devereux RB, Pickering TG: Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl 8):34-8
6. Hubert C, Houot AM, Corvol P, et al: Structure of angiotensin-I converting enzyme gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 15377-83
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6

8. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al: Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634-8
9. Ludwig E, Cornelli PS, Anderson JL, et al: Coronary stenosis precedes increased risk of myocardial infarction associated with the angiotensin converting enzyme gene. *Circulation* 1995; 91: 2120-4
10. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, et al: Angiotensin converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-5
11. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46
12. Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8
13. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75
14. Vasan RS, Levy D: The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1789-96
15. Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: Their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268: 336-45
16. Crouse JH, Crouse JR, Goldbourt U, et al: Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1996; 27: 69-75
17. Casiglia E, Palatini P, Da Ros S, et al: Effect of blood pressure and physical activity on carotid artery intima-media thickness in stage 1 hypertensives and controls. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1256-62
18. Albarino CG, Romanowski V: Phenol extraction revisited: a rapid method for the isolation and preservation of human genomic DNA from whole blood. *Mol Cell Probes* 1994; 8: 423-7
19. Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al: PCR detection of insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433
20. Bedir A, Arık N, Adam B, et al: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1038-43
21. Griffith MJ, Carey CM, Byrne JC, et al: Echocardiographic left ventricular wall thickness: a poor predictor of the severity of aortic valve stenosis. *Clin Cardiol* 1991; 14: 227-31
22. Perticone F, Ceravolo R, Cosco C, et al: Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in southern Italian patients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 365-9

23. Di Bello V, Pedrinelli R, Giorgi D, et al: Ultrasonic myocardial texture versus Doppler analysis in hypertensive heart. *Hypertension* 1999; 33: 66-73
24. Verdecchia P, Porcellati C, Zampi I, et al: Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am J Cardiol* 1994; 73: 247-52
25. Kahan T: The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. *J Hypertens Suppl* 1998; 16: 23-9
26. Akdeniz B, Güneri S, Badak Ö, ve ark: Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisinde ventriküler aritmi riski ve noninvaziv aritmi göstergeleri ile ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002; 2: 121-9
27. Fernandez-Llama P, Poch E, Oriola J, et al: Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998; 53: 1743-7
28. Losito A, Selvi A, Jeffery S, et al: Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and carotid artery disease in renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 128-33
29. Wu S, Hong J, Li H, et al: No correlation of polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000; 23: 261-4
30. Shlyakhto EV, Shwartz EI, Nefedova YB, et al: Lack of association of the renin-angiotensin system genes polymorphisms and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Blood Pres* 2001; 10: 135-41