



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
HEDEF ORGAN HASARLARI İLE ANJİOTENSİN
CONVERTING ENZİM GEN VE ANJİOTENSİNOJEN
GEN POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Emine KOYUNCU

Uzmanlık Tezi

Antalya, 2005



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
HEDEF ORGAN HASARLARI İLE ANJİOTENSİN
CONVERTING ENZİM GEN VE ANJİOTENSİNOJEN
GEN POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Emine KOYUNCU

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülşen YAKUPOĞLU başta olmak üzere değerli hocalarıma, laboratuvar çalışmalarımda katkısı olan Doç. Dr. Ayşen TİMURAĞAOĞLU'na ve biyolog Seray DİZLEK'e, tez çalışmalarımdeki yardım ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Emine KOYUNCU
Antalya,2005

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii - ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
2. GENEL BİLGİLER	3 - 29
2.1. Hipertansiyon Tanımı	3
2.2. Hipertansiyon Prevelansı	3
2.3. Hipertansiyonun Klinik Önemi	3
2.4. Hipertansiyon Tipleri	6
2.5. Hipertansiyon Etiyolojisi	6
2.6. Primer Hipertansiyon Patogenezi	7
2.6.1. Genetik Faktörler	7
2.6.2 Düşük Doğum Ağırlığı ve Nefron Sayısında Azalma	8
2.6.3. Aşırı Sodyum Alımı ve Yetersiz Atılımı	9
2.6.4. Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS)	11
2.6.5. Otonomik Disfonksiyon (Artmış Sempatik Sinir Sistem Aktivasyonu)	13
2.6.6. Periferik Vasküler Direnç ve Vasküler Hipertrofi	15
2.6.7. Hücre Membranındaki İyon Transport Defektleri	15
2.6.8. Endotel Disfonksiyonu	16
2.6.9. Obezite ve İnsülin Direnci	17
2.7. Ayaktan Yirmi Dört Saatlik Kan Basıncı İzlemi (AKBİ)	18
2.7.1 Ayaktan Yirmi Dört Saatlik Kan Basıncı İzleminin Değerlendirilmesi	20
2.7.2 Uykuda Kan Basıncı Düşüşü olan (Dipper) ve Olmayanlar (Nondipper)	22
2.8. Anjiotensin Converting Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi	23
2.8.1 Anjiotensinojen Gen (AGT) Polimorfizmi	27

3. HASTALAR VE YÖNTEM	30 – 35
3.1 Çalışma Tasarımı ve Hastalar	30
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ve Dışlanma Kriterleri	31
3.3. Proteinüri	31
3.4. Ayaktan Kan Basıncı İzlemi	31
3.5. Göz Dibi Bakısı	32
3.6. Kardiyak Değerlendirme	32
3.7. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KIMK)	33
3.8. DNA Ayrımı, ACE Ve AGT Gen Polimorfizminin Belirlenmesi	34
3.9. İstatistiksel Analizler	35
4. SONUÇLAR	36 – 51
4.1. Hipertansif Hasta Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	36
4.2 Hipertansif Hasta Grubunun Böbrek Fonksiyonları ve Proteinüri Düzeyleri	37
4.3. Hipertansif Hasta Grubunda Ayaktan Kan Basıncı İzlem Kayıtları	38
4.4. Hipertansif Hasta Grubunda Kardiyovasküler Etkilenme Bulguları	39
4.4.1. <i>Ekokardiyografi (EKO) Bulguları</i>	39
4.4.2. <i>Karotis İntima-Media Kalınlığı (KIMK) Değişiklikleri</i>	40
4.5. Normotansif ve Hipertansif Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	40
4.6. Normotansif ve Hipertansif Gruplarda ACE Gen Polimorfizmi Dağılımı	41
4.7. Normotansif ve Hipertansif Gruplarda ATG Gen Polimorfizmi Dağılımı	42
4.8. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların İlişkisi	42
4.9. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile AKBİ Parametreleri İlişkisi	44
4.10. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile Böbrek Fonksiyonlarının İlişkisi	45
4.11. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve AGT Gen Polimorfizmleri ile Sol Ventrikül Yapı ve Fonksiyonlarının İlişkisi	46
4.12. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki	48
4.13. HT Hastaların ACE I/D Ve AGT M235T Genotipi ile Klinik ve Laboratuvar Özellikleri Arasındaki Korelasyonlar	50

5. TARTIŞMA	52 - 61
ÖZET	62 - 63
KAYNAKLAR	64 - 82

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AAMI	Association for the Advacement of Medical Instrumentation
ACE	Anjiotensin <i>converting</i> enzim
AGT	Anjiotensinojen
AKBİ	Ayaktan Yirmi Dört Saatlik Kan Basıncı İzlemi
BHD	British Hypertension Society
CARDIA	The Coronary Artery Risk Development İn Young Adults
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
HOH	Hedef Organ Hasarı
HT	Hipertansiyon
JNC	The Joint National Committee
KB	Kan Basıncı
KIMK	Karotis İntima-Media Kalınlığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KY	Kalp Yetersizliği
Mİ	Myokard İnfarktüsü
NE	Norepinefrin
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PHT	Primer Hipertansiyon
RAS	Renin-Anjiotensin Sistemi
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi

SVKİ	sol Ventrikül Kütle İndeksi
TGF β	Transforming Growth Factor
NO	Nitrik Oksid
DNA	Deoksiribon�leik Asit
IGF-1	Insulin like Growth Factor
FGF	Fibroblast Growth Factor
SLK	Sodyum- Lityum Kontrtransport
BMI	Body Mass Index
KAH	Koroner Arter Hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1.	Hipertansif hasta grubunda dipper / nondipper oranı.	38
Şekil 4.2.	Kontrol ve PHT gruplarında ACE genotip dağılımı	41
Şekil 4.3.	Kontrol ve PHT gruplarında ATG genotip dağılımı	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No:

Çizelge 2.1.	Erişkinlerde hipertansiyonun varlığının bilinmesi, tedavi edilmesi ve kontrol altına alınması: ABD, 1976-2000	4
Çizelge 2.2.	18 yaş ve üstü erişkinler için kan basıncı sınıflandırması (JNC-7)	5
Çizelge 2.3.	24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemindeki kabul edilen normal değerler	21
Çizelge 4.1.1.	Hipertansif grubun temel demografik bilgileri	36
Çizelge 4.1.2.	Hipertansiyon grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri	37
Çizelge 4.2.	Hipertansif hastaların böbrek fonksiyonları ve proteinüri değerleri	37
Çizelge 4.3.	Hipertansif hastalarda ayaktan kan basıncı izlemi (AKBİ) parametreleri	38
Çizelge 4.4.1.	HT hastaların sol ventrikül (SV) yapı ve fonksiyonları	39
Çizelge 4.4.2	HT hastaların karotis intima-media kalınlığı	40
Çizelge 4.5.	Normotansif ve hipertansif şahıslarda temel demografik bilgiler	41
Çizelge 4.6.	Hipertansif ve normotansif kişilerdeki ACE gen polimorfizmi dağılımı ACE gen polimorfizmi ve KB ilişkisi	41
Çizelge 4.7.	Hipertansif ve normotansif kişilerdeki AGT gen polimorfizmi ve KB ilişkisi	42
Çizelge 4.8.1.	HT hastaların ACE I/D genotipi ile klinik ve laboratuvar bulgularının ilişkisi	43
Çizelge 4.8.2.	HT hastaların AGT M235T genotipi ile klinik ve laboratuvar bulularının ilişkisi	43
Çizelge 4.9.1	HT hastalarda ACE I/D genotipi ile AKBM parametreleri ile ilişkisi	44
Çizelge 4.9.2.	HT hasta grubunda AGT M235T genotipi ile AKBİ parametreleri ilişkisi	45
Çizelge 4.10.1	HT hasta grubunda ACE I/D genotipi ile böbrek fonksiyonları ve proteinüri ilişkisi	45

Çizelge 4.10.2.	HT hastalarda AGT M235T genotipi ile böbrek fonksiyonları ve proteinüri ilişkisi	46
Çizelge 4.11.1.	HT hastalarda ACE I/D genotipi ile sol ventrikül (SV) yapı ve fonksiyonları	46
Çizelge 4.11.2.	HT hastalarda AGT genotipi ile sol ventrikül (SV) yapı ve fonksiyonları	47
Çizelge 4.11.3.	Kadınlarda anjiotensinojen gen polimorfizmi ve sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki	47
Çizelge 4.11.4.	Erkeklerde anjiotensinojen gen polimorfizmi ve sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki	48
Çizelge 4.12.1.	HT hastalarında ACE I/D genotipi ile Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) (mm) ilişkisi	48
Çizelge 4.12.2.	HT hastalarında AGT M235T Genotipi ile Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) (mm) ilişkisi	49
Çizelge 4.13.1.	HT hastaların ACE I/D genotipi ile klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki korelasyonlar	50
Çizelge 4.13.2.	HT hastaların Anjiotensinojen M235T Genotipi ile Klinik ve Laboratuvar özellikleri arasındaki korelasyonlar	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) dünyada ve ülkemizde sık rastlanan ve yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünyadaki her 8 ölümden biri yüksek kan basıncına bağlıdır ve HT başta gelen ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır (9). Bu kadar yaygın bir hastalık olmasına karşın günümüzde hastaların HT'nun farkında olma, tedavi görme ve etkin kontrol sağlanma oranlarının düşüklüğü sorunun önemini arttırmaktadır (11). Morbidite ve mortaliteyi belirleyen hedef organ (kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal) hasarlardır. Etkin ve rasyonel tedavi ile hedef organ hasarlarının önlenmesi ve geriletilmesi mümkün olmaktadır.

Primer hipertansiyon (PHT), genetik ve çevresel faktörlerin birbirleriyle etkileştiği çok genli ve çok faktörlü bir hastalıktır. Genetiğin kan basıncı üzerine katkısı %30-50 arasında değişmektedir (5). Hipertansif bir kişinin kardeşinin hipertansif olma riski toplum geneline göre yaklaşık 3.5 kat daha fazladır (17). İkiz çalışmaları ve populasyon çalışmaları da bunu desteklemiştir (18,19). Dolayısıyla PHT patogeneğinde genetiğin rolü göz ardı edilmemelidir.

Hipertansiyon poligenik bir hastalıktır. Günümüzde hipertansiyon gelişimine yatkınlık sağlayacak kesin bir genetik belirteç bulunamamıştır. Ancak aday gen çalışmaları halen devam etmektedir. Bu konuda en çok çalışılan renin-anjiotensin sistemini ilgilendiren genlerdir. Üzerinde en çok durulan ACE ve anjiotensinojen gen polimorfizimleridir. ACE gen 17. kromozomun uzun kolu üzerinde 21 kb boyutunda ve 26 ekson içermektedir. Bu polimorfizim 287 baz çiftlik bir fragmanın girmesi (insersiyon) veya çıkması (delesyon) ile karakterizedir. Anjiotensinojen gen polimorfizmi ise bir nokta mutasyondur. Anjiotensinojen geninin ekzon 2'de lokalize olan iki sık değişkeni; (T 174M) (174. pozisyonadaki amino asitte threonin yerine metionin geçmesi) ve (M 235T) (235. pozisyonadaki amino asitte metionin yerine threonin geçmesi)'dir. Literatürde bu polimorfizimler ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak sonuçlar halen tartışmalıdır.

Avrupa (97,98,99) ve Japon (100,101,102) populasyonlarını kapsayan pek çok çalışma ACE I/D polimorfizmi ile PHT arasında bir ilişki bulamamıştır. Türk

populasyonunda Bedir ve ark. , yaptığı bir çalışma da benzer sonuçlara ulaşmıştır (104). Nakano ve ark. , ise sadece şiddetli ve dirençli hipertansiyonu olan insanların kan basıncının düzenlenmesinde payı olabileceğini göstermiştir (111). AGT M235T polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. Beyaz Avrupalılar (139,140) ile Japon populasyonunda yapılan çalışmalarda (141), AGT gen polimorfizminin HT ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak Çinlilerde yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (145,146). Türk populasyonunda İsbir ve ark. , yaptığı bir çalışmada ise AGT M235T gen polimorfizmi ile HT arasında ilişki gösterilmiştir (148).

Bu çalışmada; PHT'lu hastalarda ve sağlıklı kontrol olgularında ACE ve AGT gen polimorfizim allel dağılımlarının karşılaştırılması ve HT'lu hastalarda hedef organ hasarlarının gelişimi ile söz konusu gen polimorfizimlerinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hipertansiyon Tanımı

Hipertansiyon, sistemik arterlerde ölçülen kan basıncının sürekli olarak normal kabul edilen değerlerin üstünde olmasıdır.

2.2 Hipertansiyon Prevelansı

Hipertansiyonun (HT) görülme sıklığı yaşla artar. 40 yaş grubunda %10 oranında görülürken, 60 yaş ve üzerindeki grupta %50'ye varan sıklıkta görülmektedir (1,2,3). Framingham Kalp Çalışmasının son verileri, 55 yaşındayken normotansif olan kişilerde yaşam boyu HT gelişme riskinin %90 olduğunu ortaya koymuştur (4).

HT prevelansı, hipertansiyonun tanımında kullanılan kriterlere ve çalışılan popülasyonun yaşına, ırksal yapısına göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son 20 yılda Ulusal Sağlık ve Beslenmenin İncelenmesi Tarama Çalışmaları (NHANES) verilerine göre hipertansiyon en sık doktora başvurma nedenidir (5). NHANES verilerine göre ABD'de yaklaşık 50 milyon hipertansiyonlu hasta vardır ve toplumdaki sıklığı yaklaşık %20'dir. Türk popülasyonundaki HT prevelansı, TEKHARF kohortu çalışmalarına göre erkeklerde %36, kadınlarda %49 saptanmıştır. Buna göre ülkemizde halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadın da hipertansiyon varlığı öngörülmektedir (6).

Coğrafik özellikler, alınan kalori miktarı, tuz alımı, fiziksel aktivite, eğitim ve sosyoekonomik düzey ve genetik özellikler HT prevelansını etkileyen diğer faktörlerdir.

2.3 Hipertansiyonun Klinik Önemi

Hipertansiyon, hedef organlar üzerindeki zararları (kardiyovasküler, renal ve serebrovasküler) ve tedavisi ile bu hasarların ilerlemesinin yavaşlatılabileceğinin anlaşılması nedeni ile toplumda en sık doktora başvurma nedenidir. Kan basıncı (KB) ve kardiyovasküler hastalığa (KVH) bağlı olaylar arasındaki ilişki sürekli, tutarlı ve diğer risk etmenlerinden bağımsızdır. KB'ı ne kadar yüksekse, myokard

infarktüsü (Mİ), kalp yetersizliği (KY), inme ya da böbrek hastalığının gelişme riski de o derece artmaktadır. 40-70 yaşlarındaki kişilerde 115/75 mmHg ile 185/115 mmHg arasındaki kan basıncı yayılım aralığında, sistolik kan basıncında (SKB) her 20 mmHg'lık artış ya da diyastolik kan basıncındaki (DKB) her 10 mmHg'lık artış KVVH riskini 2 kat arttırmaktadır (7). HT'un komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı, SKB veya DKB'nın tek tek veya birlikte yüksekliği ile orantılı olarak artmaktadır. Genelde erişkin yaş grubunda SKB'nın 120 mmHg ve DKB'nın 80 mmHg'nın altında olması en az risk oluşturur. KVS risk, sistolik HT için 115 mmHg, diyastolik HT için 75 mmHg'dan itibaren başlamaktadır. 50 yaşın üzerindeki kişilerde SKB'nın 140 mmHg ve daha yüksek olması, DKB'na kıyasla KVVH'a ilişkin çok daha önemli bir risk etmenidir (8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünyadaki her 8 ölümden biri yüksek kan basıncına bağlıdır ve HT dünyadaki başta gelen ölüm nedenleri arasında 3. sırayı almaktadır (9). Klinik denemelerde antihipertansif tedavi sonrasında inme insidansında ortalama %35-40, Mİ insidansında %50'nin üzerinde azalma olduğu gösterilmiştir (10).

Çizelge 2.1. Erişkinlerde hipertansiyonun varlığının bilinmesi, tedavi edilmesi ve kontrol altına alınması: ABD, 1976-2000.

Hipertansiyon	NHANESII (1976- 1980) %	NHANESIII, (faz1,1988- 1991) %	NHANESIII, (faz 2,1991- 1994) %	(1999- 2000) %
Bilincinde olma	51	73	68	70
Tedavi edilmesi	31	55	54	59
Kontrol altında olması	10	29	27	34

(NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenmenin İncelenmesi Tarama Çalışması).

NHANES verileri, gelişmiş ülkelerde bile hipertansif hastaların önemli bir kısmının hastalıklarından habersiz olduklarını ve etkili tedavi altında olmadıklarını göstermektedir. Hipertansiyon dünyada yaklaşık 1 milyar insanda olmasına rağmen günümüzde HT kontrol oranlarının (SKB< 140 mmHg ve

DKB< 90 mmHg) görece daha iyi olmasına karşın, sağlıklı insan için 2010 yılında hedef alınan %50'nin çok altındadır; halen hastaların %30'u hipertansiyonlu olduğunun bilincinde değildir (11).

HT'un erken tanısı ve tedavisi ile oluşabilecek komplikasyonların önlenebildiği anlaşılmıştır. Bu nedenle yüksek riskli bireyleri belirlemek, izlem ve tedavi için ilkeleri sağlamak amacıyla 18 yaş üstü erişkinler için kan basıncı sınıflamasının yapılması yararlıdır. HT, en son 2003 yılında Birleşik Ulusal Komitenin Yedinci Raporunca (JNC-7) önerilen ve yaygın kullanılan, kan basıncı derecesi esas alınarak sınıflandırılmıştır (**Çizelge 2.2**).

Çizelge 2.2. 18 yaş ve üstü erişkinler için kan basıncı sınıflandırması (JNC-7)

KB Sınıflandırması	Sistolik KB mmHg		Diastolik KB mmHg
Normal	<120	Ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	Veya	80-89
Evre I Hipertansiyon	140-159	Veya	90-99
Evre II Hipertansiyon	≥160	Veya	≥100

Bu sınıflandırma, 2 ya da daha çok sayıdaki muayenehane ziyareti sırasında, uygun şekilde ölçülmüş 2 ya da daha çok sayıdaki KB değerinin ortalamasına dayanılarak yapılmıştır. JNC-6 bildirisinden farklı olarak, bu sınıflandırma sistemine prehipertansiyon olarak tanımlanan yeni bir kategori eklenmiş ve sınıf 2 ve 3 hipertansiyon birleştirilmiştir. Prehipertansiyonlu hastalarda HT gelişme riski artmıştır; kan basıncı 130/80 ile 139/89 mmHg arasında olan kişilerde HT riski, daha düşük kan basıncı değerleri olanlara göre 2 kat daha yüksektir (12).

2.4. Hipertansiyon Tipleri

I- Sistolik ve Diyastolik Hipertansiyon

- a. Primer (Esansiyel, idyopatik)
- b. Sekonder

II- Sistolik Hipertansiyon

- a. Kardiyak debi artışı
- b. Aorta rijiditesi (Aorta ateroskleroza)

2.5. Hipertansiyon Etyolojisi

Hipertansiyon etyolojisine göre primer (Esansiyel, nedeni bilinmeyen) ve sekonder (nedeni bilinen, ikincil) olmak üzere ikiye ayrılır. Hipertansif hastaların %90-95'i primer HT grubuna girer. Sekonder HT daha çok 20 yaş altı bireylerde görülür.

Primer hipertansiyonun etyopatogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Birçok faktörün etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Hipertansiyon genetik ve çevresel faktörlerin kompleks birleşimiyle oluşan ailesel bir hastalıktır. Sonuç olarak oluşan fenotipler; değişik çevresel faktörlerin etkisi ile değişkenlik gösterip artmış kan basıncının ciddiyeti ve hipertansiyonun başlangıç yaşını etkilemektedir. HT'ü oluşturan temel patofizyolojik mekanizmanın; sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renin-anjiyotensin sistemindeki (RAS) değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

2.6. Primer Hipertansiyon Patogenezi

1- Genetik faktörler	10- Hiperinsülinemi
2- Nefron sayısı düşüklüğü	11- Diğer mekanizmalar
3- Düşük doğum ağırlığı	*santral obezite
4- Na dengesi bozuklukları	*uyku apne sendromu
*aşırı tuz alımı	*sürekli alkol alımı
*yetersiz tuz atılımı	*fiziksel inaktivite
5- Renin-anjiyotensin sistemi anormallikleri	*polisitemi
6- Otonomik disfonksiyon	*gut hastalığı
7- Vasküler hipertrofi	*psikososyal stresler
8- Hücre membranındaki iyon transport defektler	*Na, K, Ca yetersiz alımı
9- Endotel aracılı mekanizma	
*NO yetersizliği	
*Endotelin artışı	

2.6.1. Genetik Faktörler

Hipertansiyon ailelerde kümelenme gösterir, bazı araştırmacılar babanın bazıları ise annenin katkısının daha fazla olduğunu ileri sürmektedir (14,15). Genetiğin kan basıncı değişkenliğindeki katkısı %30-50 arasında değişmektedir (16). Hipertansif bir kişinin kardeşinde de HT gelişme riski, toplum geneline göre yaklaşık 3.5 kat daha fazladır (17). İkiz çalışmaları monozigotlarda dizigotlara oranla HT'un daha sık görüldüğünü (18), populasyon çalışmaları da bunun ailesel yatkınlığı olan kişilerde yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir (19). HT hastalarının çok az bir kısmında tek gen mutasyonu olduğu bilinmektedir. Mendel kanunlarına göre HT'ü oluşturan 10 gen mutasyonu ve hipotansiyonu oluşturan 9 gen de Lifton ve ark. tarafından belirlenmiştir (20,21). Gösterilen bu mutasyonlar Guyton'ın hipotezinde belirtildiği gibi, HT'un gelişiminde genetik olarak belirlenmiş renal disfonksiyonlarının sonucunda su ve tuz tutulumuna bağlı olarak geliştiğini göstermiştir (22). Bütün bu veriler, genel populasyonda her biri az da olsa hipertansiyonda etkili olan genetik lokusların olduğunu tespit etmiştir. Ancak

HT'un tek gen mutasyonuna bağlı gelişmekten ziyade, poligenik olduğu söylenebilir (23).

Hedef gen yaklaşımında en çok RAS'ini ilgilendiren genlerle ilgili bulgulara ulaşılmıştır. Farklı populasyonlarda anjiotensinojen (AGT) geninin M235T polimorfizmi, dolaşımdaki anjiotensin seviyesinin yüksekliği ve HT seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (24,25). Başka bir polimorfizim ise erkeklerde kan basıncının farklı olduğunu gösteren anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni üzerinden gösterilmiştir (26,27). Genetik polimorfizimler ve HT arasında bildirilen ilişki sayısı giderek artmaktadır. Çalışmalarda sadece bu iki varyantın HT oluşumunda ciddi bir etkiye sahip olduğu belirlenmiş, diğer genetik lokusların ilişkisi tam olarak geniş populasyon çalışmalarında gösterilememiştir. şu anda kesin olan yalnızca HT'un genetik temelini tek bir genin varyantlarından çok, birden çok lokus arasındaki etkileşimin belirlediği ve birden çok genin rol oynadığıdır (28).

2.6.2. Düşük Doğum Ağırlığı ve Nefron Sayısında Azalma

Düşük doğum ağırlığı ile HT gelişimi arasındaki en olası mekanizma doğumsal oligonefropatidir. İlk kez Hinchliffe ve arkadaşlarının (29) belgelediği daha sonra da Konje ve ark. , (30) tarafından doğrulandığı gibi, nefrogenezin çoğu, insan gestasyonunun son 6-8 haftasında ortaya çıkmakta ve bu dönemdeki büyüme gecikmesi nefron gelişimini sınırlandırmaktadır. Düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda doğum sırasında nefron sayısının az olması mükemmel bir postnatal beslenmeye karşın, daha sonra giderilemez (31). Doğum ağırlığı ile nefron sayısı arasında doğrudan bir bağlantı olduğu saptanmıştır. Düşük doğum ağırlıklı kişilerde HT gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Nefron sayısında ve glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın sodyum atılımında azalmaya yol aarak hipertansiyona yol aabileceği öne sürülmüştür (32). Sonuçta azalmış nefron sayısı sodyum atma yeteneğini kısıtlamakta, kan basıncını yükselmektedir. Sonuçta sistemik hipertansiyonun glomerüler hipertansiyona yol aadığı ve bunun da daha fazla sistemik hipertansiyona neden olduğu bir kısır döngüyü başlatmaktadır. Düşük doğum ağırlığı ile kan basıncı arasında ters bir ilişki

olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişki çocuk ve adolesan çağda değil, yaşamın ileri yıllarında artan KVH riski ile gösterilmiştir.

Konjenital veya akkiz nedenlerle nefron sayısında azalma ile HT arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Siyah ırktan olanlarda ve yaşlılarda HT'un sık görülmesi bu kişilerde nefron sayısının az olmasına bağlanmıştır (33).

Nefron Heterojenitesi; Bu hipoteze PHT'lu hastalarda iskemik bir nefron subgrubu vardır. İskemik nefronlardan renin sekresyonu artmıştır. Buna karşın hiperfiltrasyon yapan nefronlardan renin sekresyonu azalmıştır. Dolaşımdaki uygun olmayan renin-anjiotensin düzeyleri tübüler sodyum reabsorbsiyonunun artmasına neden olarak sodyum atılımında bozulmaya yol açar. İskemik nefronlardan salınan fazla miktarda renin dolaşımda dilüe olacağı için hipertansiflerde plazma renin aktivitesinin normal olması bu mekanizma ile açıklanabilir.

2.6.3. Aşırı Sodyum Alımı ve/veya Yetersiz Atılımı

Epidemiyolojik veriler bize tuz alımının olmadığı ilkel toplumlarda primer hipertansiyonun olmadığını göstermektedir. Ancak bu toplumların tuz tüketmeye başlayınca KB'nın yükseldiği görülmüştür. Gelişmiş toplumlarda ise tuz alımı ile KB yüksekliği ve HT sıklığı arasında bir ilişki vardır.

Klinik ve deneysel verilerde, hipertansif kişilerde sodyum alımının kısıtlanması ile KB düşmektedir (34). Bazı normotansif bireylerde de kısa sürelerle NaCl alımının arttırılmasıyla KB'nın yükseldiği gösterilmiş (35), ancak bazılarında ise gösterilememiştir (36). Öte yandan bunu genetik yatkınlık bulunan hayvanlarda göstermek oldukça kolaydır. Bu hayvanlarda sodyumdan zengin diyetin KB'nı yükselttiği gösterilmiştir (37). Sodyum kısıtlamasının HT insidansını da azalttığı gösterilmiştir. Fazla sodyum alınması bir dizi pressör mekanizmaları etkinleştirmektedir. Bunlar arasında hücre içi kalsiyum ve plazma katekolaminlerinde artma, insülin direncinin daha kötüye gitmesi, atrial natriüretik peptitde (ANP) paradoksal yükselme ve anjiotensin tip 1 reseptörlerinde artış yönünde düzenlenme sayılabilir (38, 39).

Renal Sodyum Retansiyonu:

Sodyum duyarlılığı yaşla birlikte artmakta ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Hipertansiflerin %51'i ve normotansiflerin ise yalnızca %26'sının sodyuma duyarlı olduğu gösterilmiştir. Sodyum duyarlılığının gelişmesinde birçok mekanizma öne sürülmüştür. Böbrek sodyum atılımında bir bozukluk, proksimal tubulusta Na^+/H^+ değiştirici aktivitenin artması, vasküler düz kas hücrelerine kalsiyum girişinin artışı, nitrik oksit sentez bozukluğu sayılabilir. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte sodyum duyarlılık artışının; insülin direnci, mikroalbuminüri, kan basıncında geceleri düşüş olmaması, bozulmuş diyastolik disfonksiyon ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40,41,42,43,44). Sodyum duyarlılığı olasılıkla kalıtsaldır. Bazı toplumlarda sodyum duyarlılığının anjiotensinojen 235T aleli ve serum anjiotensinojen yüksekliği arasında ilişki gösterilmiştir (45).

Renal sodyum retansiyonunda öne sürülen mekanizmalar ise basınç natriürezinin yeniden düzenlenmesi, renal Na atılımında herediter bozukluk, natriüretik hormon indüklenmesi, nefron heterojenitesi ve azalmış nefron sayısıdır.

Basınç Natriürezinin Yeniden Düzenlenmesi:

Normal kişilerde KB yükselince renal sodyum ve su atılımı artar, sıvı volümü azalır ve KB normale döner. Bu fenomene “basınç natriürezi” denir. Normotansif kişilerde KB ve renal Na atılımı arasındaki ilişki dikey bir çizgide gösterilebilir. Tuza duyarlı hipertansif hastalarda ise KB yükselmesine basınç natriürez yanıtında azalma vardır ve basınç-natriürez ilişkisi sağa doğru kaymıştır. Buna “basınç natriürezinin yeniden düzenlenmesi” denir.

Renal Sodyum Atılmasında Genetik Bozukluk:

Deneyssel olarak Dahl sıçanlarında gösterilen genetik olarak tuza duyarlılık, böbrek ve HT ilişkisi, 1980'de De Wardener tarafından “Dahl Hipotezi” olarak öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre kalıtsal bir renal sodyum atılım bozukluğu vardır. Dahl, sıçanlarda bir dizi trasplantasyon deneyi yaparak hipertansiyon gelişiminde böbreğin birincil rol oynadığını göstermiştir. Çalışmalarında

normotansif bir sıçanın böbreği hipertansif bir konağa nakledildiğinde, alıcının kan basıncı normale dönmektedir. Tersine hipertansif bir böbrek normotansif konağa nakledilince de kan basıncı yükselmektedir. Böbrek işlevinde kalıtsal bir bozukluk olasılığını insanlardaki transplantasyon çalışmaları da desteklemektedir. Hipertansif vericilerden böbrek nakli yapıldığında normotansif vericilerden yapılan nakle göre daha sık hipertansiyon gelişmektedir (46).

2.6.4. Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS)

RAS vücutta homeostatik birçok olayda önemli rol oynayan bir endokrin sistemdir. Özellikle sıvı-elektrolit dengesinin, kan volümünün ve arter kan basıncının düzenlenmesinde ve fizyolojik düzeylerde devamının sağlanmasında temel görev yüklenir. Anjiotensinler, karaciğer, böbrek ve akciğerlerin katkıları ile dolaşımda bulunur ve vücudun tüm organ dokularında lokal olarak üretilirler ve görev yaparlar. RAS döngüsü renin'in anjiotensinojen'den (AGT) anjiotensin I (A I) üretimini sağlaması ile başlar.

Renin proteolitik enzim olup jukstaglomerüler hücrelerde depolanır ve sekrete edilir. Jukstaglomerüler hücreler afferent arteriyol duvarında bulunan özel bir grup hücredir. Renin karaciğerde yapılan renin substratını (anjiotensinojen) etkileyerek anjiyotensin I'i (A I) oluşturur. AI, ACE etkisiyle anjiotensin II'ye (A II) dönüşür.

Renin salgılanmasını etkileyen çok sayıda etmen arasında en belirgin olanlar, afferent arteriyol içindeki basınç ve makula densadaki sodyum konsantrasyonudur. Plazma renin aktivitesi, HT patogenezinde etkili bir faktör olarak gösterilir. Primer HT'da renin düzeylerinin düşük bulunması beklenirse de, hastaların çoğunda normal ya da yüksek bulunmuştur. Primer hipertansiyonlu hastaların çoğunda bu mekanizmanın anormal şekilde aktive olduğu düşünülmektedir. Bununla ilişkili üç mekanizma ileri sürülmüştür: nefron heterojenliği, düzenlenme olmaması, sempatik etkinliğin artmasıdır. "Bipolar vazokonstriksiyon-hacim analizine" göre, renin düzeyi yüksek hastalarda hipertansiyondan baskın bir biçimde, A II tarafından ortaya çıkartılan arteriyoller vazokonstriksiyon sorumluyken, renin düzeyi düşük olanlarda hacimde artma

sorumludur. Ancak hemodinamik ölçümler plazma renin düzeyleriyle olan bu bipolar ilişkiyi doğrulamamaktadır. Çünkü bu ölçümler renin ve anjiotensinojenin dokularda değil plazmada ölçülmesinden kaynaklanmaktadır. Oysaki ACE'nin yalnızca %1-10'u kan dolaşımında, %90-99'u dokularda (damarlar, kalp, böbrek, beyin, testisler) bulunmaktadır.

ACE bir dipeptidazdır. A I'in terminal 2 karbonu ayrılarak A II'ye dönüşmesini sağlar. Bu dönüşme vücudun tümünde, özellikle akciğerlerde gerçekleşir. Renin'in aksine ACE'nin önemli bir biyokimyasal etkinliği yoktur. ACE kininaz II'nin tam bir benzeridir. Kininaz II, bradikinin yıkımından sorumludur. ACE/kininaz II aynı zamanda vazodilatatör hormon olan bradikinin'in, substrat P'nin ve enkefalinlerin yıkımını sağlar. Bradikinin, prostaglandin E2 ve prostasiklin üretiminde önemli rol oynar. Her iki prostaglandin (PG) de vazodilatatördür. Böbrek medullasında üretilen bu PG'ler damar genişlemesini sağlayarak arteriyollerin tonusunu ayarlarlar. Sodyum'un böbrek tubuluslarından geri emilmesine engel olurlar. Kimaz ise A I'i A II'ye dönüştüren diğer bir enzimdir. Kimaz bir serin protez olup başta kalp ve arterler gelmek üzere birçok bölgede saptanmıştır.

Anjiotensin II: RAS'ın fizyolojik etkileri bilinen en iyi hormondur. A II'nin tip 1(AT1) ve tip 2 (AT2) olmak üzere iki reseptörü vardır. A II'nin bilinen hemen bütün etkileri AT1 reseptör aracılığı ile olur. AT2 reseptörlerinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. AT2 reseptörlerinin aktivasyonunun bradikinin ve NO (nitrik oksit) aracılı vazodilatasyon ve hücre farklılaşmasında rolü olduğu düşünülmektedir. A II çok etkili sistemik vazokonstriktör bir ajandır. A II yalnızca damar düz kası ve böbrek üstü bezi üzerinde değil, kalp, böbrekler, merkezi ve otonom sinir sisteminde de etki göstermektedir.

A II'nin bilinen başlıca etkileri şunlardır:

Hemodinamik:

- Sistemik arter kan basıncının yükseltilmesi
- Direnç damarlarında ve venlerde kontraksiyon
- Böbrek kan akımının düzenli dağılımı, efferent arteriyollerde kontraksiyon

Sinir sistemi:

- Merkezi ve periferik sinir sisteminin uyarılması

Endokrin sistem:

- Antidiüretik hormon salgılanması
- Susama merkezine doğrudan etki
- Aldosteron sentezi ve salgılanması

Hücre:

- a) Büyüme: Kalp kası ve damar düz kas hücrelerinin hipertrofisi
- b) Protein sentezi: Myozit ve fibroblastlarda protein sentezi, kollajen ve diğer matriks proteinlerinin sentezi.
- c) Mitoz: Hiperplazi
- d) Göç: Düz kas hücrelerinin intimaya göçü

AII'nin bilinen diğer etkileri ise aşağıda gösterilmiştir;

DOKU

Arter:

Adrenal zona glomerülosa:

Böbrek:

Beyin:

Sempatik sinir sistemi:

Böbrek üstü bezi:

Kalp:

ETKİSİ

Kontraksiyonu ve büyümeyi uyarır.

Aldosteron sekresyonunu uyarır.

Renin salgılanmasını inhibe eder,
tübüler sodyum geri emilimini artırır.

Susamayı, ADH salgılanmasını uyarır.

Merkezi sempatik iletiyi artırır. Periferik
sempatik iletiyi hızlandırır.

Medulladan adrenal salgılanmasını artırır.

Kontraktiliteyi artırır.

2.6.5. Otonomik Disfonksiyon (Artmış Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu)

Sempatik sinir sisteminin HT oluşturmadaki etkisi kompleks olup; periferik ve santral düzeyde barorefleks ve kemorefleks değişikliklere bağlı olarak oluşmaktadır. Hipertansiyon hastalarında arteriyel baroreseptörler üst limite ayarlanmış olup, bu seviye ancak KB normal seviyeye indiği zaman eski haline

gelebilmektedir (47,48,49). A II'nin santral etkisinden faydalanılarak bu baroreseptör mekanizmanın ayarlanabileceği gösterilmiştir (50). Anjiotensin periferik etkisiyle norepinefrin (NE) salgılanmasını da etkilemektedir. Reaktif oksijen türevleri ve endotelinin baroreseptör aktiviteyi inhibe ettiği ve sempatik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (51,52). Apne ve hipoksinin de kemorefleks fonksiyonlarını arttırarak sempatik aktivasyon artışına neden olduğu gösterilmiştir (53).

Artmış sempatik sistem aktivasyonu, kan basıncını artırmakta ve kalbi, böbrekleri, periferik vasküler yapıları, kardiyak outputu, sıvı tutulumunu etkileyerek HT'un sürekliliğini sağlamaktadır. Genç Erişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi Çalışması (CARDIA) ile kalp hızı ve DKB'ı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (54). Şu anda geçerli olan birçok teori ve bilgi parasempatik aktivitenin düşüşüne bağlı olarak HT'un oluştuğunu bildirmektedir. Bununla birlikte, DKB'da kardiyak fonksiyonlardan ziyade vasküler rezistansın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçtan yola çıkarak artmış sempatik aktivitenin vasküler düz kas hücrelerin proliferasyonu ve vasküler yeniden şekillenme oluşturarak DKB'nı artırdığı söylenebilir. Toplum tabanlı bir çalışmada, NE'in sempatoeffektör sinir terminalinden boşalması sonucu sempatik kardiyak stimulusun arttığı ve buna bağlı olarak aynı yaştaki genç hastalarda HT oluşturduğu tespit edilmiştir (55).

Kronik sempatik stimülasyon ise ; NE'nin kendi reseptörleri üzerinde direk veya indirek etki göstererek değişik faktörlerin salınımını (TGF beta, IGF-1, FGF) uyarak vasküler yeniden şekillenme ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (56). Klinik çalışmalar NE seviyesi ile SVH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (57,58). Bundan ötürü, sempatik mekanizma hem HT patogenezinde hem de hedef organ hasarında rol almaktadır.

Renal sempatik stimülasyon da HT hastalarda normotansif kişilere oranla artmaktadır. Hayvan modellerinde; direk renal sinir stimülasyonunun renal tübüler sodyum ve su emilimini artırdığı, renal tübüler sodyum ve su atılımını azalttığı ve buna bağlı olarak intravasküler volüm artışı yaparak KB'nı artırdığı belirlenmiştir (59). Renal yetmezliği olan hastalar, aynı yaşta sağlıklı ve normotansif kişilerle

karşılaştırıldığında sempatik aktivitenin ciddi olarak artış gösterdiği de bildirilmiştir (60). Bu değişiklik bilateral nefrektomi geçirmiş hemodiyaliz hastalarında görülmemiş, bu da bize sempatik aktivitenin böbrekten kaynaklandığını göstermektedir.

2.6.6. Periferik Vasküler Direnç ve Vasküler Hipertrofi

Hipertansif hastaların normal kişilere oranla NE infüzyonuna daha fazla vazokonstriktör cevap verdiği bilinmektedir (61). Normotansif kişilerde; artmış NE seviyesi, noradrenajik reseptörleri down regüle ettiği bilindiği halde, aynı durum hipertansif kişiler için geçerli değildir. Bu nedenle hipertansiflerde, norepinefrine olan duyarlılık ve periferik vasküler direnç artmakta bu da yüksek kan basıncına neden olmaktadır. Annesi veya babası hipertansif olan normotansif kişilerde, NE'e olan vazokonstriktör yanıt, aile öyküsü olmayan normotansif kişilere göre daha fazla olmaktadır (62). Bu da HT'un genetik orjinli olma ihtimalini artırmaktadır.

Hipertansiyonda görülen damar direnci artışı, direnç arter ve arteriyollerin çapındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. İlk başlarda, duvar kalınlığının artması media düz kas hücrelerindeki artmaya bağlanmış olmakla birlikte, mevcut hücrelerin daha dar bir lümen etrafında yeniden düzenlendiği ve “vasküler yeniden şekillenme” şeklinde tanımlanan süreci gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

2.6.7. Hücre Membranındaki İyon Transport Defektleri

Hücre membranının fiziksel özelliklerinin ve çok sayıdaki transport sistemindeki anormalliklerin HT patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Na^+/H^+ değiş tokuş pompasının bazı hayvan modellerinde ve birçok hipertansif insanda arttığı gösterilmiştir. İşte bu değiş tokuş pompasını ayarlayan enzimler, primer HT için aday fizyopatolojik genlerdir. Na^+/H^+ değiş tokuşu fizyolojik koşullar altında bir hücre içi H^+ 'nin hücre dışı Na^+ ile yer değiştirmesi esasına dayanır. Na^+/H^+ değiş tokuş pompası hipertansiyonda, hücre içi pH'yi ve vazoaktif ajanların damar tonusunu ve vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini ayarladıkları sinyal ileti yollarını değiştirerek patogeneze katkıda bulunur. Na^+/H^+ değiş tokuş pompası

damar tonusunda iki mekanizmayla artışa neden olur. Birincisi, Na^+ girişinin artışı ile Na^+-H^+ değiş tokuş pompasını aktifleştirir ve bu da hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa yol açar. Bu fenomen, myokard infarktüsü, inme ve mikrovasküler oklüzyon gibi iskemi ve reperfüzyon durumlarında önemlidir. İkincisi, yüksek PH, kontraktıl dokuların kalsiyuma duyarlılıklarını arttırarak kasılma gücünün yükselmesine neden olur. Ayrıca Na^+-H^+ değiş tokuş pompasının en azından altı farklı (NHE-1'den NHE-6'ya) gen ürünü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok çalışma NHE-1 aktivitesinin hipertansiyonda etkin olduğunu bildirmektedir. Hipertansiyonda Na^+-H^+ değiş tokuş pompasının işlev bozukluğuyla ilgili kanıtlar, bu pompa aktivitesinin spontan HT gelişmiş sıçanların iskelet kası, vasküler düz kas, lenfosit ve trombositlerinde ve hipertansif insanların trombositlerinde artışını içeren gözlemlere dayanır (63).

Hücre içi H^+ , Li^+ ile dış ortamdaki Na^+ 'un değiştiği sodyum-lityum kontrtransportu (SLK) da genetik kontrol altındadır ve birçok hipertansif hastada ve diyabetik nefropatide arttığı gösterilmiştir. Yüksek SLK bulunan hastalarda insülin direnci, diabet ve dislipidemi gibi metabolik anormalliklerin prevelansı yüksektir. SLK'nın hipertansiflerde en sık ve inatçı anormal eritrosit sodyum transportu ölçüsü olduğu saptanmıştır (64).

Hipertansiflerin damar düz kas hücrelerinde, hücre içi bağlı ve serbest kalsiyum miktarları yüksek bulunmaktadır. Bunun sonucunda damarlarda oluşan vazokonstriksiyon hipertansiyona zemin hazırlamaktadır. Kalsiyum transportu iki şekilde bozulmaktadır. Birincisi hücre zarı stabilizasyonunun bozulmasına bağlı olarak hücre dışı kalsiyumun hızla hücre içine girmesi, ikincisi hücre içi kalsiyumun hücre dışına çıkışında oluşan bozukluklardır. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum miktarının artması düz kasların kasılabilirliği arttırmakta ve kan basıncını yükseltmektedir.

2.6.8. Endotel Disfonksiyonu

Potent bir vazodilatatör olan nitrik oksit; trombositlerin adhezyon ve agregasyonunu inhibe eder. Vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonunu ise suprese eder. NO; kan basıncının değişimi ve stres gibi değişik faktörlerin etkisiyle normal endotel hücrelerinden salgılanıp; ateroskleroz,

tromboz ve kan basıncının regülasyonunda önemli bir rol oynar. Sağlıklı kişilerde kardiyovasküler sistem sürekli NO'nın vazodilatatör etkisinde kaldığı halde, hipertansif kişilerde NO'ya bağımlı vasküler gevşeme bozulmuştur. Oksidan stresin NO inaktivasyonu sağlayıp, hipertansif modellerde endotel disfonksiyonuna yol açtığı belirlenmiştir. Bundan dolayı artmış oksidan stres ve endotel disfonksiyon hipertansiyona yol açmaktadır.

Endotelin, endotel hücrelerinde üretilen hem vazokonstriktör hem de vazodilatatör olan vazoaktif bir peptittir. Endotelin salgılandıktan sonra sistemik dolaşımda yüksek konsantrasyonlara ulaşmadan, parakrin etki göstererek düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon yaparak kan basıncını artırır. Hipertansif insanların gluteus bölgesinden alınan biopsilerde küçük arterlerde endotelin-1 geninin arttığı gösterilmiştir. Endotelin reseptör antagonistleri hem normotansif hem de hafif-orta hipertansif hastalarda kan basıncını ve periferik vasküler rezistansı düşürür. Bu bilgi bize endotelinin hipertansiyon patogenezinde önemli bir fonksiyona sahip olduğunu ifade etmektedir (63).

2.6.9. Obezite ve İnsülin Direnci

Obezite ve kan basıncı arasındaki bağlantı hemodinamilerle tam olarak açıklanamamıştır. Zayıf kişilerle karşılaştırıldığında obezler, yüksek kan hacmi ve kardiyak debiye sahip olmalarına rağmen bu farklılıklar fazla vücut kitlesinin düzeltilmesiyle ortadan kalkar. Obez hipertansiflerde periferik direnç yükselmiştir. Obezlerde tuz alımı zayıf kişilere göre sıklıkla daha fazladır. Ancak obez hipertansiflerde tuz alımı değişmemiş olsa bile kilo kaybı kan basıncını düşürdüğünden artmış sodyum alım teorisi yetersiz bir açıklamadır. Obez insanlarda tuza duyarlılık renal sodyum reabsorpsiyonuyla ve eşlik eden basınç-natriürez eğrisindeki kaymayla, yüksek insülin seviyeleri, artmış sempatik sistemi aktivitesi veya her ikisine sekonder olabilir. Obezlerde insülin düzeylerinin hipertansiyonu izlediği ve insülinin antinatriüretik olduğu gösterilmiştir. Obez kişiler yüksek sempatik sinir sistemi aktivitesine sahiptir. Renal sempatik aktivasyon, tuz retansiyonuna ve vasküler yapılar seviyesinde sempatik vazokonstrüksiyon ve vasküler direncin artmasına neden olur. Obezitedeki

sempatik hiperaktivitenin kaynağı kısmen hiperinsülinemiyle ilişkilidir. İnsülin ve ayrıca leptin de sempatik sinir sistemini uyarır. Obezlerde hipertansiyon prevalansının %50'lere yaklaştığı gösterilmiştir (63).

İnsülin direncinin hipertansiyona zemin hazırlayan hücresel mekanizması halen bilinmemektedir. İnsülin direnci ve HT arasındaki olası ilişkiyi açıklamak için artmış sempatik sistem aktivitesi, vasküler düz kas hücre proliferasyonu, değişmiş katyon transportu ve artmış sodyum retansiyonu gibi birçok mekanizmaları sürülmüştür. Güncel bilgiler insülinin, vasküler düz kas hücreleri ve trombositler içine kalsiyum girişini azalttığını göstermektedir. İnsülin direncinde ise bozulmuş insülin etkisiyle kalsiyum girişi artmakta, dolayısı ile HT gelişmesine katkıda bulunmaktadır (63).

2.7. Ayaktan Yirmi Dört Saatlik Kan Basıncı İzlemi (AKBİ)

Kan basıncında, yirmi dört saatlik siklus boyunca düzenli değişiklikler görülür. Bunlardan en önemlisi diurnal (sirkadiyen veya günlük) ritimdir. KB genellikle uykudan uyanırken en yüksek düzeyde olup, gün içinde aşamalı olarak düşüş gösterir. Normalde en düşük basınçlar uyku sırasında ölçülür. Uykunun başlaması ile kan basıncında %10-20'lik anlamlı azalma olur. Ayaktan kan basıncı izlemi, 24 saatlik periyotta KB değişimlerini göstermekte ve KB'nın kişideki günlük değişikliklerini yakalayabilmektedir. Şu andaki kullanımda, invaziv olmayan 24 saat ayaktan kan basıncı ölçüm sistemlerinde, küçük bir pompayla önceden belirlenmiş aralıklarla (genellikle gündüzleri 15-30 dakikada, gece ise 30-60 dakikada bir) şişen standart kol manşonu kullanılmaktadır. Yirmi dört saat boyunca yapılan kan basıncı ölçümleri, hasta tarafından taşınan aygıta kaydedilir ve daha sonra bütün ölçümleri kağıt üzerine basan bir bilgisayarda okunur. İlk üretilen ayaktan kan basıncı ölçüm cihazlarının aksine günümüzde kullanılan cihazlar otomatik, sessiz ve hafiftir. Kan basıncı ölçümü için oskültatuar ve ossilometrik olmak üzere iki teknik geliştirilmiştir. Oskültatuar teknikte manşonun altına yerleştirilen bir ya da iki piezoelektrik mikrofona korotkoff seslerini kaydeder. Ossilometrik yöntemde ise brakial arterden manşona iletilen osilasyonlar kaydedilir. Günümüzde bu aytıkların giderek daha çok piyasaya verilmesiyle, İngiliz Hipertansiyon Derneği (BHD) ve ABD Tıbbi Gereçleri

Geliştirme Birliği (AAMI) doğruluk ve performansa ilişkin protokoller geliştirmiştir (65).

Klinikte Ayaktan Kan Basıncı İzlemenin yararlı olduğu durumlar:

- 1) Klinik hipertansiyonu olup hedef organ hasarı bulunmayan hastalarda beyaz önlük hipertansiyonunu dışlamada
- 2) Sınırdaki hipertansiyon tanısında
- 3) Yaşlı hastalarda tedaviye karar verirken
- 4) Noktürnal hipertansiyon saptanmasında
- 5) Görünürdeki tedavi direncinin değerlendirilmesinde
- 6) Tüm 24 saat boyunca tedavinin etkinliğini güvence altına almakta
- 7) Gebelik sırasında hipertansiyon tedavisinde
- 8) Antihipertansif ilaçlar kullanıldığında hipotansif semptomlar ortaya çıkıyorsa,
- 9) Epizodik hipertansiyonda
- 10) Otonom fonksiyon bozukluğunda

Beyaz Önlük Hipertansiyonunda: Beyaz önlük hipertansiyonunun en popüler tanımı; konvansiyonel ölçümlerle klinik kan basıncının 140/90 mmHg'nın üstünde olması ve AKBİ'nde ise ilk bir saat dışında 24 saatlik periyotta kan basıncının normal olarak ölçülmesidir. Populasyondaki prevalansının %10 civarında olduğu düşünülmektedir. AKBİ ile beyaz önlük etkisinin ortaya çıkarılması sonucunda hastaların gereksiz tedavi almaları engellenecektir. Beyaz önlük hipertansiyonun benign bir prognoz taşıyıp taşımadığı halen tartışılmaktadır. Kanıta dayalı birçok kohort çalışması ile beyaz önlük hipertansiyonu olan kişilerin normotansif kişilere oranla kardiyovasküler risklerinin yüksek olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ancak bugünkü bilgilerimiz böyle bir risk olsa bile; hipertansif kişilere oranla beyaz önlük hipertansiyonu olan kişilerin çok az oranda etkileneceği de söylenebilir (65,66,67,68,69).

Maskelenmiş Hipertansiyon : Konvansiyonel yöntemlerle normotansif olan, ancak AKBİ ile kan basıncı yüksek çıkan hastalar tespit edilmiştir (70). Yaşlılarda daha sık görülen bu duruma “beyaz önlük normotansifliği” veya “maskelenmiş hipertansiyon” denilir.

Tedavisi Planlanan Yaşlı Hastalar: Avrupa Sistolik Hipertansiyon Araştırma Grubunun çalışmaları, yaşlı kişilerde konvansiyonel yöntemlerle SKB'nın normalin 20 mmHg üstünde çıkabileceğini ve yanlışlıkla tedavi edilebileceğini göstermiştir. Bu araştırmada elde edilen en önemli sonuçlardan biri de AKBİ'nin konvansiyonel yöntemlere göre kardiyovasküler riski göstermede daha üstün olmasıdır. Bir grup yaşlıda hipotansiyon paterni tespit edilmiş ve bunun baroreseptör ya da otonomik disfonksiyona bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Yaşlılarda hipotansif epizodları belirlemede AKBİ'nin yeri tartışmasızdır. Özellikle koroner ve serebrovasküler hastalığı olanlarda hipotansiyonun tespiti çok önemlidir (71).

Hamilelik : Hamilelerde beyaz önlük hipertansiyonu %30 oranında görülür. AKBİ ile tespiti, gereksiz yere hospitalizasyonu ve ilaç alımını engelleyecektir.

İlaç Tedavisinde: İlaç tedavisi protokolünde AKBİ'nin yeri birçok araştırma konusu olmuştur. Staesson ve ark. yaptığı bir araştırmada, AKBİ ile takip edilenlerin konvansiyonel yöntemlerle takip edilenlere oranla daha az antihipertansife gereksinim duyduklarını göstermişlerdir (72). Ayrıca AKBİ ilaç etkinliğini 24 saat boyunca değerlendirme olanağını da sağlamaktadır.

2.7.1 Ayaktan Yirmi Dört Saatlik Kan Basıncı İzleminin Değerlendirilmesi

Araştırmacıların çoğu, 24 saat boyunca yapılan ölçümlerin ortalama değerini kullanmaktadır. Uyku sırasındaki ölçümler, gündüz ölçüm değerlerine göre daha düşük olacağından, 24 saatlik ortalama KB gündüz ortalamasından daha düşük çıkmaktadır. Bu nedenle gündüz (uyanık) yapılan kan basıncı ölçümlerinin ortalaması ile gece (uykuda) ölçümlerinin ortalamasının ayrı ayrı kullanılması ve değerlendirilmesi önerilmektedir. Bazı klinisyenler ise HT tanısı ve tedaviye yanıtı belirlemek için yükü esas almayı savunmaktadır. AKBİ'de 24 saatlik ortalama kan basıncının 135/85 mmHg'dan, gece 125/75 mmHg'dan yüksek olması hipertansiyon tanısını koydurmaktadır.

Çizelge 2.3. 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemindeki kabul edilen normal değerler

Parametre	Kan basıncı
24 saat kan basıncı	130-135/80-85mmHg
Gündüz (uyanık) KB	135-140/85-90mmHg
Gece (uykuda) KB	115-125/70-75mmHg
Gündüz KB yükü	<%30
Gece KB yükü	<%30
Gündüz/gece KB oranı	0.75-0.90

Ayaktan 24 saatlik kan basıncının farklı türden organ hasarlarıyla korele olduğu gösterilmiştir. Bunlar;

- 1) Sol ventrikül kütlesi (SVK)
- 2) Sol ventriküler fonksiyonda bozulma
- 3) Mikroalbümüniri
- 4) Beyin hasarı (serebral laküner infarkt)
- 5) Retinopati
- 6) Karotis intima-media kalınlığı
- 7) Genel hedef organ hasarı skoru

AKBİ sırasında elde edilen kan basıncı değerleri, genellikle klinikte yapılan ölçümlere kıyasla hedef organ hasarı (HOH) ile daha güçlü bir bağlantı göstermektedir. Çalışmalarda ekokardiyografiyle belirlenen SVH ile 24 saatlik AKBİ arasındaki bağıntının tek KB ölçümünden daha güçlü olduğu gösterilmiştir (73,74,75).

Ohasama çalışması (76), 24 saatlik AKBİ için referans değerler öneren ilk rapordur. Bu kohort çalışmasının bulgularına göre 134/79 mmHg üzerinde olan 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri kardiyovasküler riskin arttığına işaret ederken, 120-133 mmHg sistolik ve 65-78 mmHg DKB aralığındaki değerler en iyi prognozu öngörüyordu. İlginç olan bulgu ise, 119/64 mmHg altında kalan kan basıncı değerlerinin artan kardiyovasküler olmayan mortalite riskine işaret etmesiydi. Diğer bir bulgu ise gece kan basıncı düşüşü olmayan grupta kardiyovasküler mortalitenin daha belirgin olmasıydı.

Redon ve ark. yaptığı bir çalışmada ise refrakter hipertansiyonda, AKBİ'nin klinik kan basıncı ölçümlerine kıyasla kardiyovasküler riskin gösterilmesinde daha etkili olduğunu saptamışlardır.(77)

Bir diğer çalışmada ise kan basıncı değişkenliği yüksek olan hastalarda karotis intima ve media tabakalarının kalınlaşması ile 24 saatlik ortalama kan basıncında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuçlar sadece 24 saatlik ortalama kan basıncı ile ilişkili olmayıp, kan basıncında meydana gelen gün içerisindeki değişikliklerle de ilişkilidir. Bu çalışmada SKB değişiklikleri gösteren hastaların göstermeyen hastalarla karşılaştırıldığında erken ateroskleroz ve kardiyovasküler olayları daha fazla yaşadıkları belirlenmiştir (78,79).

Başka bir çalışmada kan basıncı değişiklikleri ile HOH arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu çalışmada 24 saatlik ortalama kan basınçları ile SVH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (80).

Mancia ve ark. , yaptığı bir çalışmada ise SVH'de tedaviye bağlı gerilemenin değerlendirilmesinde, AKBİ'nin klinik kan basıncı değerlendirmelerinden daha üstün olduğunu saptamıştır (81).

2.7.2. Uykuda Kan Basıncı Düşüşü olan (*Dipper*) ve Olmayanlar (*Non-dipper*)

Yirmi dört saatlik siklus boyunca kan basıncında düzenli değişiklikler görülür. Uykunun başlaması ile kan basıncında %10-20'lik anlamlı bir azalma olur. İşte AKBİ'nin giderek artan kullanımı diurnal değişikliklerin farklı kalıplarını ortaya çıkarmıştır. En sık görülen değişikliklerden biri uyku-uyanıklık KB kalıplarının körelmesi veya tersine dönmesini içerir. Bu durumda kişi uyku sırasında KB'ı düşenlerle kıyaslandığında gece KB'ı düşüşü olmayanlar olarak tanımlanmaktadır. Gece KB %10 oranında düşen gruba "*dipper*", düşme olmayan gruba ise "*non-dipper*" denilmektedir. Gece kan basıncı düşüşünün nedeni uykuda olan inaktivite ve azalan sempatik sistemdir. Gece KB düşüşünün olmamasının mekanizması ise kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte iki neden öne sürülmüştür. Birincisi sempatik sistemin abartılı aktivasyonu, ikincisi gece boyunca plazmanın vasküler alana yeniden geçmesiyle oluşan kan hacmi

genişlemesidir. Gece kan basıncı düşüşünün olmaması PHT'lu kişilerin alt populasyonlarını tanımlamada yararlı olup sekonder hipertansiyonun bazı formlarının varlığında değerli tanısal ipucu olabilir. Klinikte *non-dipping* örneğinin rastlandığı hastalıklar şunlardır;

- 1) Adrenal steroid ve katekolamin fazlalığı (Primer aldestronizm, Cushing sendromu)
- 2) Otonomik disfonksiyon
- 3) Diabet
- 4) Böbrek hastalığı
- 5) Kardiyak transplant alıcıları
- 6) Hızlanmış hipertansiyon ve preeklampsi / toksemi
- 7) Obstrüktif uyku apnesi
- 8) Siyah ırk

AKBİ sırasında elde edilen kan basıncı değerleri, genellikle klinikte yapılan ölçümlere kıyasla hedef organ hasarını belirlemede daha güçlüdür. Geceleri kan basıncı düşüşü olmamasının kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu hakkında ciddi kanıtlar vardır. *Nondipping* patern hedef organ hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda gece KB'da düşme olmayanlarda kardiyak hipertrofi, diyastolik disfonksiyon (82,83), kognitif disfonksiyon (84), stroke (85), böbrek yetmezliğinin hızlı ilerleyişinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (86). Yine başka bir çalışmada gece KB'ı düşmeyenlerde ultrasonografik olarak saptanan karotis arter kalınlaşması ve plağı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (87).

2.8 Anjiotensin *Converting* Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi

Kemirgenlerdeki HT çalışmaları sıçan 10. kromozomunda HT için bir kantitatif özellik lokusu (QTL) belirledi ve bu QTL'nin ACE kodlayan geni içerdiği belirlendi. Daha sonra 17. kromozomda bulunan insan ACE gen dizisinin çıkarılması ile bu gende bi-allelik polimorfizim ortaya konuldu. ACE geni 26 ekson içeren 17. kromozomun uzun kolu üzerindedir ve 21 kb boyutundadır. Bu

polimorfizm genin 16. intronuna 287 baz çiftlik bir fragmanın girmesi (insersiyon) veya çıkması (delesyon) ile karakterizedir.

ACE gen polimorfizminin HT (88), Koroner kalp hastalığı (89), Mİ (90), idyopatik dilate kardiyomyopati (91) ve ani ölüm (92), sol ventrikül hipertrofisi (93), perkütan translüminal anjioplasti sonrası koroner arter stenozu (94), diabetiklerde nefropati ve retinopati gelişiminde önemli bir genetik belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (95,96). Ancak bu sonuçlar tartışmalıdır.

Delesyon tipi polimorfizm için homozigot olan bireylerde (D/D), HT ve KVH potansiyel riskini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Günümüzde bu sonuçların önemli bir bölümü çelişkilidir. Bu durum allel sıklığı, cinsiyet, vücut kütle indeksi, hipertansiyon derecesi ve son olarak çevresel risk faktörlerini etkileyen etnik kökendeki farklılıklarla açıklanabilir.

Avrupa (97,98,99) ve Japon (100,101,102) populasyonlarını kapsayan birçok çalışmada, insersiyon/delesyon polimorfizmi ile PHT arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Diğer çalışmalar ise çeşitli populasyonlarda (Siyah Amerikalı, Beyaz Amerikalı, Japonlarda) D alleli ile yüksek kan basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (103).

Türk populasyonunda da Bedir ve ark. , çalışmalarında bu duruma benzer sonuca ulaşırken, pozitif aile anamnezi olan ciddi hipertansif hastalarda yapılan subgrup analizinde normotansiflere oranla D/D genotip sıklığında artış gözlemlenmiştir (104).

Japonya'da Primer hipertansiflerde yapılan bir çalışmada ise, PHT'un çeşitli genetik ve etyolojik mekanizmalara dayanan heterogenetik bozukluk olduğu, hipertansiyonun genetik rolü araştırılırken, çeşitli etnik gruplarda genetik çalışmaların yapılmasının önemli olduğu vurgulanmıştır (105).

ACE gen polimorfizminin değerlendirildiği sağlıklı ve etnik gruplarda yapılan bir çalışmada beyaz ırka ait Avrupalılarda II, ID, DD genotip dağılımı 1:2:1 şeklinde bulunurken, Nijerya zencilerinde D allelinde artış, Samoan populasyonunda ve Güney Amerika yerlilerinde (Yanomami Indians) I allelinde artış saptanmıştır (106). Japon ve Çinli populasyonlarında yapılan çalışmalarda

batı ülkelerine ve zencilere kıyasla DD genotip ve D alleli çok daha düşük oranda saptanmıştır.

D alleli Avrupalılarda %54-58, Amerikalı zencilerde %61, Japonlarda %32-39 oranında bulunmuştur. Bu bulgular Çin ve Japon ırkına göre batı ülkelerinde daha fazla KVH görülmesinin temelinde yatan genetik yatkınlığı açıklayabilir.

Sonuç olarak, ACE gen polimorfizminde etnik farklılıkların sonuçlardaki farklılığı ortaya çıkardığı görülmektedir.

Büyük popülasyona dayanan bir örnekte, O'Donnel ve arkadaşları (107) ve Fornage ve arkadaşları (108), kadınlarda değilse bile erkeklerde ACE lokusu ile HT ve DKB arasında bir ilişki ve genetik bir bağlantı olduğunu göstermiştir.

Tibet popülasyonunda yapılan bir çalışmada normotansif ve hipertansif bireylerde ACE genotip allel dağılımı arasında farklılık olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda kan basıncı yüksekliği arasında genotipik ilişki saptanırken erkeklerde böyle bir ilişki saptanmamıştır (109). Bununla birlikte Sugiyama ve arkadaşları da (110), cinsiyete bağlı bir ilişki gözlememiştir.

Nakano ve ark. (111), ACE geninin sadece şiddetli ya da dirençli hipertansiyonu olan insanlarda kan basıncının düzenlenmesinde payı olabileceğini düşünmüştür. Bu çalışmada yazarlar, ACE(I/D) genotipleri arasında yaş, KB ve istirahat halindeki plazma renin aktivitesinde farklılıklar gözlememiştir. Buna zıt olarak, DD genotipine sahip insanlarda hipertansiyonun daha erken başladığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise hipertansif kriz ile ACE DD genotipi arasında bir ilişki saptanmıştır (112).

Celantano ve ark. (113), sigara içme, hiperkolesterolemi, diabet veya genetik predispozisyon gibi, hipertansiyona risk oluşturan diğer kardiyovasküler faktörlerin değerlendirilmesinin ardından ACE (I/D) genotipi ile HT arasında bir bağlantı olduğunu gözlemlemiştir. DD genotipi bulunmayan insanlarda, en düşük SKB ve nabız basınçları saptanmış ve ailede hipertansiyon öyküsü olan DD genotipine sahip insanlarda, II genotipine sahip olanlardan daha yüksek SKB değerleri göstermiştir.

ACE DD genotipinin klinik çalışmalarda SVH ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (114,115,116,117). Bununla birlikte, bu ilişkinin net mekanizması

henüz bilinmemektedir ve sonuçlar çelişkilidir. Bir diğer çalışmada ise ACE I/D polimorfizmi, kardivasküler olay gelişiminde etkili bulunmamıştır (118).

Sonuçlar öncelikle ACE geninin belirgin ve bağımsız olarak SVH ve mikroalbuminüriyi normotansif bireylerde etkilediğini, ancak hipertansif hastalarda etkisi olmadığını göstermektedir (119,120,121). Çalışmalar daha kesin olarak, DD ve ID genotipli hastalarda, II genotipe sahip hastalarla kıyaslandığında, sol ventrikül kütlesinde artış olduğunu saptamıştır (110-121).

Framingham çalışmasına dayanan büyük bir çalışmada, ACE polimorfizmi ile ekokardiyografik olarak saptanmış sol ventrikül kütlesi veya elektriksel SVH arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır (107). Daha önce tedavi edilmemiş hipertansif bireylerde, ACE genotipinin delesyon polimorfizminin SVH gelişiminde önemli olduğunu düşündüren bir kanıt da bulunmamaktadır (122).

Hepsi olmasa da bazı çalışmalar göre, D allel sıklığı hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) hastalarda yüksek bulunmuştur (123,124). Bu bireylerde, hipertrofinin büyüklüğü ACE (I/D) polimorfizminden etkilenmekteydi. Bu da RAS'nin, HKMP'deki hipertrofinin fenotipik ekspresyonunu modife ediyor olabileceğini düşündürmektedir.

ACE genotipi ile koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi arasındaki sonuçlar da çelişkilidir. Cambien ve ark., (125) yaptığı çalışma, ACE (D/D) polimorfizmi ile MI arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır. Ancak bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.

DD genotipinin sıklığı ile KAH arasında Japonlar (126) ve Kafkaslarda (127,128) yapılan bazı çalışmalarda güçlü bir ilişki saptanmıştır. Buna zıt olarak bir Çin çalışmasında ne ACE (I/D) ne de (DD) polimorfizminin KAH için belirgin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (128).

Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ise ACE gen polimorfizmi ile KAH arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (129). Akar ve ark., yaptığı bir çalışmada ise ACE DD genotipi ile KAH gelişimi arasında pozitif bir ilişki tespit etmişlerdir (130). Nacak ve ark. , yaptığı bir çalışmada ise ACE DD genotipi ile KAH arasında ilişki bulunmamış, ancak II genotipinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (131).

ACE gen polimorfizmi ile Primer hipertansiyonu olan hastalarda mikroalbümürü gelişimi arasındaki ilişki konusunda da çelişkili sonuçlar vardır.

Birkaç çalışmada ACE D alleli hipertansif hastalarda mikroalbümürü gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (132,133).

Schmidt, Tarnow ise ACE gen polimorfizmi ile diabetik hastalarda nefropati gelişimi arasında ilişki olmadığını rapor ettiler (134).

Japonya'da Yoshida ve ark., yaptığı çalışmada, DD genotipine sahip proteinürisi olan diabetik hastaların tanı aldıktan sonraki 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine girdiklerini gösterdiler (135).

Birkaç çalışmada da karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile ACE (I/D) polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır (136,137). Başka bir çalışmada ise ACE DD genotipinin, hipertansif bireylerde karotis arterinde erken ateroskleroz gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (138). Ancak, diğer sonuçlar bu gözlemi doğrulamamaktadır.

Bütün bu çalışmalar, farklı etnik gruplarda ACE gen polimorfizminin primer hipertansiyonun hedef organ hasarı ile ilişkisinin belirlenip risk gruplarının tespiti ile oluşabilecek komplikasyonları en aza indirebilmek için oldukça önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

2.8.1 Anjiotensinojen Gen (AGT) Polimorfizmi

ACE gende olduğu gibi anjiotensinojen için gen kodlaması üzerinde de, HT için aday gen olması itibariyle, geniş ölçüde çalışılmıştır. AGT gen polimorfizmi bir nokta mutasyondur. Anjiotensinojen geninin ekzon 2'de lokalize olan 2 sık değişkeni; (T 174M) (174.pozisyonundaki amino asitte threonin yerine metionin geçmesi) ve (M 235T) (235. pozisyonundaki amino asitte metionin yerine threonin geçmesi)'nin hipertansiyonla olan ilişkileri çeşitli populasyonlarda çalışılmıştır. M 235T polimorfizmi, ACE geni ile en fazla çalışılan genetik polimorfizmdir.

Yapılan çalışmalarda Beyaz Avrupalılar (139,140) ile Japonlar (141) gibi etnik gruplarda AGT polimorfizminin HT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Jeunemaitre ve ark., AGT geninin M235T varyantını hipertansif bireylerde normotansif kontrollerden daha sık olduğunu saptamışlardır (142).

Bu bulgular, Kafkaslarda (143), Afrika kökenli Amerikalılarda (144) ve Çinlilerde (145,146) yapılan diğer çalışmalarda gösterilememiştir. Genotipi ve allel sıklıklarını etkileyen etnik farklılıklar muhtemelen çelişkili sonuçların önemli bir bölümünü açıklar.

Bu çerçevede, Ishigami ve arkadaşları, M235T'nin allel sıklığının, ACE (I/D) ile olduğu gibi Japon popülasyonunda, Avrupa kökenli popülasyonlardan farklı olduğunu gösterdiler (99).

Almanlarda yapılan geniş toplum tabanlı bir çalışmada ise sağlıklı genç erkeklerde AGT M235T polimorfizmi DKB yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (147).

Türk popülasyonunda İsbir ve ark. , yaptığı bir çalışmada da AGT M235T polimorfizmi ile HT arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (148).

Vasku ve ark. , ise ACE geninin bir çift homozigot kombinasyonu ile M 235T'yi karşılaştırdı. (DD/MM) ile PHT arasında bariz bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (149). Buna zıt olarak, ne ACE (I/D) ne de M 235T polimorfizimleri açısından, tek gen allelli varyantların PHT ile ilişkisi bulunmadı. Buna göre ACE (I/D) ile M235T AGT polimorfik allellerin etkileşimi, PHT'na neden olabilmekte, ancak tek bir genin durum ile ilişkisi bulunmamaktadır.

Bu varyant ayrıca RAS'ne dahil olan diğer proteinlerin plazma konsantrasyonları ile de ilişkili gibi görünmektedir. Güney Almanya'da bir popülasyon araştırmasında, Danser ve ark., cinsiyet, yaş ve kan basıncını değerlendirdikten sonra, AGT geninin M 235T allelinin düşük plazma prorenin ve renin düzeyleriyle ilişkili olduğunu; ama plazma ACE ve aldosteronu ile ilişkili bulunmadığını saptadılar (150).

AGT geninin M235T polimorfizminin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkisinin araştırıldığı 175 Çinli hastada Jeng ve ark., yaptığı bir çalışmada; TT genotipli hastaların MM ve MT genotiplilere göre belirgin olarak daha büyük SVH'ne sahip oldukları saptanmıştır (151). Benzer şekilde başka bir çalışmada M 235T polimorfizminde T alleli için homozigot olan atletlerin en büyük kalbe sahip oldukları gösterilmiştir (152). Buna göre, AGT geninin TT genotipinin kardiyak hipertrofi gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Çin popülasyonunda yapılan geniş bir çalışmada ise TT genotipinin, MM genotipine oranla PHT gelişiminde bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (153). Bununla birlikte Kauma ve arkadaşları ile Fernandez-Llama ve ark. , hipertansif ve kontrol deneklerden oluşan orta yaşlı popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında böyle bir ilişki gözlememişlerdir (143).

Bazı çalışmalarda AGT M235T polimorfizmi ile koroner arter aterosklerozu arasında Japon popülasyonlarında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır. ACE (D/D) ve AGT M235T gen homozigotlarının artmış KAH prevalansı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca KAH ile AGT 174 kodon polimorfizmi arasındaki ilişki de analiz edilmiştir (125).

Buna zıt olarak bir Çin çalışmasında ne AGT M235T ne de 174T homozigotlarında KAH için belirgin bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (128). Bir çalışmada AGT gen polimorfizmi tespit edilen hastalarda mikroalbuminurileri 3 yıl süre ile takip edildiğinde, tedaviye daha rezistan olduğu bulunmuştur (154). Birkaç çalışmada ise AGT M235T polimorfizimleri ile KVK öyküsü olmayan orta yaşlı erişkinlerin popülasyon bazlı örneğinde, KIMK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155,156). Ancak diğer sonuçlar bu gözlemleri doğrulamamıştır (157).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı ve Hastalar

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Hipertansiyon Polikliniğinde takip edilen primer hipertansiyon tanısı olan 113 hasta ve 122 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Hipertansiyon tanısında, Ulusal Birleşik Komite'nin 2003 yılında yayımlanan 7. raporundaki (JNC-7) kriterler esas alınmıştır (8).

Hastaların kimlik bilgileri, hipertansiyon tanılarının süresi ve genel seyri, antihipertansif ilaç hikayeleri, hipertansiyona ait komplikasyonları, ailesel HT ve diabetes ve hiperlipidemi öyküleri, sigara , alkol kullanımları sorgulandı.

Hastaların kan basınçları 2 poliklinik ziyaretinde 2 kez sağ ve sol koldan olmak üzere 10 dakika dinlendikten sonra otururken ve ayakta, kalibre edilmiş sabit civalı sfigmanometre ile ölçüldü. Dört ölçümün ortalaması kan basıncı olarak alındı (8). Tüm hastaların vücut kütle indeksleri (kg/m²) olarak hesaplandı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı.

Laboratuvar testlerinde bir kez açlık kan şekeri (mg/dl), hemogram (gr/dl), kan üre azotu (mg/dl), kreatinin (mg/dl), serum total kolesterol (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), trigliserid (mg/dl), sensitif CRP (mg/dl), Lpa (mg/dl), cystatin C (mg/L), Na (mEq/L), K (mEq/L), Cl (mEq/L), Ca (mg/dl), P (mg/dl), ve karaciğer fonksiyon testleri (U/L) otoanalizörde standart yöntemlerle ölçüldü. Ayrıca hastalardan EDTA'lı bir tüp kullanılarak DNA izolasyonu için kan örneği ayrıldı. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve proteinüri varlığına bakıldı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) (ml/dk), Cockcroft-Gault (CG) (ml/dk) ve *Modification of Renal Disease* (MDRD) (ml/dk/1.73m²) formülü ile de hesaplandı.

Kontrol grubundaki hastalar ise; kendilerinde ve birinci derece akrabalarında hipertansiyon öyküsü olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur. Klinik kan basıncı ölçümleri alınan ve muayeneleri yapılan sağlıklı olgulardan periferik venden girilerek staz yapmadan EDTA'lı bir tüpe

ACE ve AGT gen polimorfizmleri çalışılmak üzere kan alındı. Evde bir haftalık kan basıncı izlemi istenerek kontrole çağırıldı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya yetişkin (18 yaşından büyük) primer hipertansiyon tanısı olan erkek veya kadınlar, çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışma hakkında bilgilendirilmiş hastalar alındı. Tip 1 ve Tip 2 DM hastaları, sekonder hipertansiyon tanısı olan hastalar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, koroner arter hastalığı olanlar, aterosklerotik damar hastalığı olanlar, sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

3.3. Proteinüri

Tüm hastalarda 24 saatlik idrarda kreatinin ve protein düzeylerine bakıldı. Günde 150 mg üstü protein atılımı proteinüri olarak değerlendirildi ve böbrek için hedef organ hasarı olarak kabul edildi.

3.4. Ayaktan Kan Basıncı İzlemi

Tüm hastalara ayaktan kan basıncı izlemi (AKBİ) İngiliz Hipertansiyon Derneği (BHD) ve ABD Tıbbi Gereçleri Geliştirme Birliği (AAMI)'nin onayladığı (Spacelabs SL-90217ve SL-90207) ile yapıldı. Ayaktan kan basıncı ölçümleri sabah 08.30'da başlayıp ertesi gün sabah saat 09.00'da sonlandırıldı. Poliklinik ölçümünde kan basıncı daha yüksek olarak saptanan kola cihaz takıldı. Gündüzleri (08.30-23.00) 15 dakikada bir geceleri (23-09.00) ise 30 dakikada ölçüm yapması için programlandı. İlk iki kan basıncı ölçümü hastanede gözlendi ve cihaz takıldıktan sonraki ilk iki değer değerlendirme dışı bırakıldı. Hastalara cihaz hakkında gerekli bilgi verildi ve günlük aktivitelerini ve ilaç alımlarını saatıyla beraber not etmeleri söylendi. Ertesi gün saat 09.00 da cihaz çıkarıldı ve uygun bilgisayarda verileri okutuldu ve kaydedildi. Hipertansif hastalarda AKBİ ile saptanan gündüz SKB ortalaması $124,8 \pm 1,19$ mmHg, DKB ortalaması $78,2 \pm 0,86$ mmHg olarak bulundu. Gece SKB ortalaması $114,1 \pm 1,28$ mmHg, DKB

ortalaması ise $69,1 \pm 0,89$ mmHg idi. Hipertansif hastaların %53,1'i dipper (n=60), %46.9'u (n=53) ise nondipper olarak bulundu.

3.5. Göz Dibi Bakısı

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 direk oftalmoskopi ile değerlendirildi. Keith ve ark., tarafından 1939 yılında tanımlanan hipertansif retinopatiye ait evrelendirmesi ile sınıflandırıldı. Hipertansif retinopatiye ait bulgular (evre 2 ve üstü) göz için hedef organ hasarı olarak kabul edildi (157).

3.6. Kardiyak Değerlendirme

Tüm hastaların 25 mm/sn hızında EKG'leri çekildi ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) Sokolow-Lyon kriterleri ile belirlendi (157). Teleradyografileri ile kardiyotorasik indekslerine bakıldı.

Ekokardiyografi (EKO) : Hastaların EKO değerlendirilmesi kardiyoloji kliniğinden tek hekim tarafından yapılmıştır. Vingmed Sistem 5 General Elektrik Ekokardiyografi Cihazı ile 2.5 Hz probe kullanarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Parasternal uzun aks kesitinden interventriküler septuma (İVS) 90 derecelik düzlemde kesitler alınarak M-mod görüntüler elde edildi. M mod incelemede İVS ve arka duvar (PW) kalınlıkları ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ölçüldü. Transsmtral sol ventrikül doluş akımından pulse wave 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 şeklinde diyastolik disfonksiyon tespit edildi. Sol ventrikül hipertrofisini belirlemek için sol ventrikül kütle indeksine bakıldı. Eşik değer olarak erkekler için 125 g/m^2 ve kadınlar için 110 g/m^2 alındı.

SVH veya SV diyastolik disfonksiyonu durumlarından en az birinin tespit edilmesi SV için hedef organ hasarı olarak kabul edildi (157).

3.7. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KIMK)

Karotis ultrasonografileri Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji bölümünde gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar bu konuda deneyimli aynı kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Ölçümlerde Toshiba Povervision ekokardiyografi cihazının 7.5 MHz'lik lineer probu kullanıldı. İncelemeye klavikula düzeyinden başlanıp kranial yönde ilerlenerek ana karotis arter, bulbus, internal ve eksternal karotis arterler transvers kesitte tarandı. Daha sonra prob 90 derece çevrilerek arterlerin longitudinal kesitleri de incelendi. Bu incelemeler her iki taraf içinde 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 adventisya, iki çizgi arasındaki hipoeoik 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 çizgide kalınlaşma ve düzensizlik (ondulasyon) ateroskleroza bağlı subintimal lipid birikiminin göstergesidir.

Karotis bifurkasyonunun (bulbusun) 2cm'lik kaudal segmentin longitudinal kesiti alınıp büyütüldükten sonra, diyastol sonunda uzak duvardaki lümen-intima sınırı ile adventisiya-media sınırı arasındaki mesafe ölçüldü. Görüntüler online bir bilgisayara aktarılıp intima-media tabakasını ekojenite farklılığına dayanarak tarama yoluyla belirleyen özel bir yazılım (MATHS, France) yardımıyla 10 mm'lik segmentte ölçüldü. Damar çapı adventisyaadan adventisiyaya olacak şekilde ölçüldü. Ölçüm 3 ayrı segmentten tekrarlanıp ortalaması alındı. KIMK'ı daha önceki çalışmalarda belirtildiği ve üzerinde uzlaşa sağlandığı şekilde ölçüldü ve 0.9 mm ve üstü intima-media kalınlığında artış olarak kabul edildi (157).

3.8. DNA Ayrımı, ACE Ve AGT Gen Polimorfizminin Belirlenmesi

Tüm hastalar ve kontrol grubundaki gönüllülerden periferik venden antikoagulanlı (EDTA) steril tüplere 2 cc'lik kan alındı ve 24 saat içinde DNA ekstraksiyonu yapıldı. Tüm DNA'ların saflığı spektrofotometrik olarak kontrol edilmiştir. İzole edilen DNA'lar çalışma zamanlarına kadar -20 derecede saklanmıştır. Daha sonra diziye özgü primerler kullanılarak PCR amplifikasyonu lightcycler cihazı kullanılarak (Roche) yapılmıştır. Kullanılan materyaller;

- 1) Lightcycler cihazı
- 2) Bilgisayar yazılımlı oligoprimler analiz
- 3) PCR primerleri
- 4) Hibridizasyon problemleri
- 5) Lightcycler DNA master SYBR Green I
- 6) Lightcycler DNA master hibridizasyon problemleri

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) öncesinde ACE gen için DNA kalıpları, primerler, MgCl₂, lightcycler DNA master SYBR GreenI içeren 20 ul'lik miks karışım hazırlandı. SYBR Green I, PCR ürünü için bir floresanslı markerdir. AGT polimorfizm ise floresan boyalı spesifik hibridizasyon probu kullanılarak elde edildi. Hibridizasyon problemleri, açıkça belirtilen klavuzlardaki bilgisayar yazılımlı oligoprimler analizlerin yardımıyla tasarlandı. Prob, kodon 235'in etrafındaki bir mutasyon probu olarak seçildi. DNA miks karışımı, denatürasyon ve başarılı bir amplifikasyon için mikrosantrifüjde 10 dakika kaynatıldı. PCR için Lightcycler sistem kullanıldı. Bu yöntem konvansiyonel yöntem ile karşılaştırıldığında örnekler için kullanılan deneysel zamanı güçlü bir şekilde azaltır. ACE gen için 90 dakika, AGT gen için 70 dakika sürmektedir. Ayrıca Lightcycler sistem DNA'yı ayırma da yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. ACE ve AGT gen polimorfizmi DNA'nın erime eğrileri (melting curve) analizi ile değerlendirildi. Bu sıcaklık farklılıklarının sebebi DNA'nın tek ve çift sarmallı yapısındaki DNA dizinlerinin farklılığından ileri gelmektedir. Erime eğrisindeki 85 derecedeki pik (D/D) polimorfizmini, 92 derecedeki pik ise (I/I) polimorfizmini gösterdi. Her iki derecede de pikin oluşması (I/D) polimorfizmini gösterdi. AGT için ise 65 derecedeki pik (M/M) polimorfizmini, 68 derecedeki pik (T/T) polimorfizmini, 65 ve 68 derecede iki pikin oluşması ise (M/T)

polimorfizmini gösterdi. Ayrıca ACE geni için amplifikasyon ürünleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütüldükten sonra ethidium bromide ile boyanmış ve ultraviyole altında değerlendirilmiştir. Görüntülemeye ;

- 1) 490 baz çifti içeren PCR ürünü, DD genotipi (delesyon / delesyon)
- 2) 190 baz çifti içeren PCR ürünü, II genotipi (insersiyon / insersiyon)
- 3) 490 baz çifti ve 190 baz çiftini birlikte içeren PCR ürünü, ID genotipi (insersiyon / delesyon) olarak değerlendirilmiştir.

3.9. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS (Version 10.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde sayısal ölçümler ortalama $\pm$ SEM olarak tanımlandı.

Normal ve hipertansif grupların örneklem büyüklüğü Güç Analizi (0,05) ile saptandı. Normal ve hipertansif gruplar arası değerlendirmelerde sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda bağımsız gruplar arasındaki t testi ile normal dağılım koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hipertansif grupta sayısal değişkenler açısından ACE ve ATG gen allellere göre tanımlanan üç alt grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulandı. Nominal ve ordinal ölçümlerde karşılaştırmalarda Ki-Kare (Pearson) testi kullanıldı.

Sayısal ölçümler arasındaki ilişkiler Pearson, sayısal değişken ile kesikli değişken ve kesikli değişkenler arası ilişkilerde Spearman korelasyon analizi yapıldı. Yapılan istatistiklerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4.1. Hipertansif Hasta Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya 113 PHT tanısı olan hasta ile 122 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Hipertansif hastaların yaş ortalaması 52.9 ± 0.77 yıl olarak bulundu. Hastaların %65.5'i kadın (n=74), %34.5'i erkek (n=39) olarak saptandı. Hastaların HT tanı süreleri 94 ± 7.0 ay, tedavi alma süreleri ise 84.1 ± 7.22 ay olarak bulundu. Hastaların %44.2'sinde (n=50) ailesel hipertansiyon öyküsü bulunmaktaydı. Hasta grubunun diğer demografik özellikleri aşağıdaki çizelgede (Çizelge 4.1.1) gösterilmiştir.

Çizelge 4.1.1. Hipertansif grubun temel demografik bilgileri (değerler ortalama $\pm$ SE olarak verilmiştir).

Hasta sayısı	113
Yaş ortalaması (yıl)	52.9 ± 0.77
Cinsiyet (K/E)	%65.5, %34.5
Medeni durum (bekar/evli)	%7.1, %92.9
Ailede HT öyküsü varlığı	%44.2
HT süresi (ay)	94 ± 7.0
HT tedavi süresi (ay)	84.1 ± 7.22
Sigara (İçme oranı %), süre(yıl)	(38,9) 9.6 ± 1.36
Alkol (Kullanma oranı %), süre(yıl)	(6,2) 1.6 ± 0.64

Hastaların klinik sistolik kan basıncı ortalaması 148.8 ± 1.42 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması ise 91.5 ± 0.76 mmHg olarak ölçüldü. Hastaların BMI'leri 28.4 ± 0.36 (kg/m²) olarak saptandı. Hastaların yapılan gözdibi incelemelerinde %50,4'ünün (n=57) evre 2 ve üstü hipertansif retinopati derecesine sahip olduğu görüldü. Hasta grubunun diğer laboratuvar bulguları Çizelge 4.1.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1.2. Hipertansiyon grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

Parametre	Aritmetik ortalama ± standart hata
Sistolik KB, mmHg	148,8±1,42
Diastolik KB, mmHg	91,5±0,76
Nabız sayısı, /dk.	84,2±0,79
BMI, kg/m ²	28,4±0,36
Gözdibi bulguları (hasta sayısı, %)	
Evre I	34, % 30,1
Evre II	53, % 46,9
Evre III	4, % 3,5
Açlık kan şekeri, mg/dl	92,2±1,02
Serum albümini, g/dl	4,4±0,024
Total kolesterol, mg/dl	214,8±3,71
LDL- Kolesterol, mg/dl	132,6±3,43
HDL-Kolesterol, mg/dl	52,3±1,42
Trigliserid, mg/dl	144,7±6,80
Lipoprotein (a), mg/dl	32,5±3,33

4.2 Hipertansif Hasta Grubunun Böbrek Fonksiyonları ve Proteinüri Düzeyleri

Hipertansif hasta grubunun kan üre nitrojeni, serum kreatinin, sistatin-C değerlerini içeren ayrıntılı böbrek fonksiyon testleri çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Hastaların ortalama endojen kreatinin klirensleri, 108,8±2,67 ml/dk olarak bulunurken MDRD formülü ile hesaplanan GFH değeri ise 96,4±1,64 ml/dk/1.73m² olarak saptandı. Hastalarda hipertansiyonun böbrek etkilenmesini belirlemek için 24 saatlik idrar toplanarak proteinüri düzeylerine bakıldı. Bakılan proteinüri değeri ortalama 134,9±7,43 mg/gün olarak ölçüldü.

Çizelge 4.2. Hipertansif hastaların böbrek fonksiyonları ve proteinüri değerleri (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

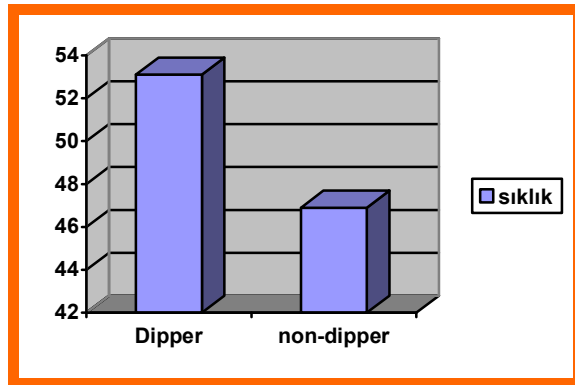
PARAMETRE	Aritmetik ortalama ± standart hata
Hasta sayısı	113
Yaş ortalaması, yıl	52,9±0,77
Kan üre nitrojeni, mg/dl	13,3±0,28
Serum kreatinini, mg/dl	0,79±0,0168
Endojen kreatinin klirensi, ml/dk	108,8±2,67
Serum sistatin-C düzeyi, mg/L	0,84±0,0183
GFH (MDRD formülü ile) ml/dk/1.73m ²	96,4±1,64
Proteinüri, mg/gün	134,9±7,43

4.3. Hipertansif Hasta Grubunda Ayaktan Kan Basıncı İzlem Kayıtları

Hipertansif hastalarda AKBİ ile saptanan gündüz SKB ortalaması $124,8 \pm 1,19$ mmHg, DKB ortalaması ise $78,2 \pm 0,86$ mmHg iken gece SKB ortalaması $114,1 \pm 1,28$ mmHg, DKB ortalaması ise $69,1 \pm 0,89$ mmHg idi. Hipertansif hastaların %53,1'i dipper (n=60), %46,9'u (n=53) ise nondipper olarak bulundu. Hastaların diğer AKBİ parametreleri Çizelge 4.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Hipertansif hastalarda ayaktan kan basıncı izlemi (AKBİ) parametreleri (değerler ortalama $\pm$ SE olarak verilmiştir).

PARAMETRE (KB, mmHg)	Aritmetik ortalama $\pm$ standart hata
Hasta sayısı	113
Bütün gün SKB ort.	$122,3 \pm 1,15$
Bütün gün DKB ort.	$76,2 \pm 0,83$
Bütün gün OKB ort.	$92,3 \pm 0,84$
Gündüz SKB ort.	$124,8 \pm 1,19$
Gündüz DKB ort.	$78,2 \pm 0,86$
Gündüz OKB ort.	$94,4 \pm 0,86$
Gündüz Sistolik yükü (%)	$18,1 \pm 1,79$
Gündüz Diyastolik yükü (%)	$17,5 \pm 1,79$
Gece SKB ort	$114,1 \pm 1,28$
Gece DKB ort	$69,1 \pm 0,89$
Gece OKB ort	$85,2 \pm 0,93$
Gece Sistolik yükü (%)	$32,7 \pm 2,90$
Gece Diyastolik yükü (%)	$23,16 \pm 6,13$
Dipper / Nondipper hasta sayıları, %	59 / 52. (%53.1 , %46.9)



Şekil 4. 1. Hipertansif hasta grubunda dipper/nondipper oranı.

4.4. Hipertansif Hasta Grubunda Kardiyovasküler Etkilenme Bulguları

4.4.1. Ekokardiyografi (EKO) Bulguları

Hipertansif hastaların ekokardiyografi bulguları aşağıdaki çizelge 4.4.1’de gösterilmiştir. Hastaların %48.7’sinde (n=55) ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon saptandı. Ortalama EF ölçümleri (%) $69,6 \pm 0,53$ olarak bulundu. Hipertansiyon’un kardiyovasküler hasarlarının varlığı için EKG ve EKO bulgularına bakılarak sol ventrikül hipertrofisi araştırıldı. Hastaların %12.4’ünde (n=14) elektrokardiyografik olarak SVH saptandı. EKO’da ise sol ventrikül kütle indekslerine (SVKİ) bakıldı. SVKİ’leri ortalama $113,9 \pm 2,47$ (g/m²) olarak bulundu.

Çizelge 4.4.1. HT hastaların sol ventrikül (SV) yapı ve fonksiyonları (değerler ortalama $\pm$ SE olarak verilmiştir)

PARAMETRE	Aritmetik ortalama $\pm$ standart hata
Hasta sayısı	113
Arka duvar kalınlığı (cm)	$1,03 \pm 0,015$
İnterventrüküler septum kalınlığı (cm)	$1,10 \pm 0,017$
Sistol sonu çapı (cm)	$2,72 \pm 0,034$
Diyastol sonu çapı (cm)	$4,42 \pm 0,040$
Sol atrium çapı (cm)	$3,29 \pm 0,036$
Diyastolik disfonksiyon (Olanların %)	48.7
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	$69,6 \pm 0,53$
Kitle indeksi (g/m ²)	$113,9 \pm 2,47$
EKG de SVH varlığı (Olanların %)	12.4

4.4.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KİMK) Değişiklikleri

Hastaların karotis intima-media kalınlığı değişiklikleri aşağıdaki çizelgede (Çizelge 4.4.2.) gösterilmiştir. Bakılan her iki karotis ortalamaları $0,78\pm0,027$ mm olarak bulundu. Hastaların %16.8'inde sağ ve/veya sol karotiste plak saptandı.

Çizelge 4.4.2. HT hastaların karotis intima-media kalınlığı (KİMK) (mm) (değerler ortalama $\pm$ SE olarak verilmiştir)

PARAMETRE (mm)	Aritmetik ortalama $\pm$ standart hata
Hasta sayısı	113
Sağ karotis çapı	$7,40\pm0,10$
Sağ karotis, ort	$0,74\pm0,012$
Sağ karotis, maks	$0,93\pm0,015$
Sağ karotis, plak varlığı (Olanların %)	16.8
Sol karotis çapı	$7,51\pm0,075$
Sol karotis, ort	$0,82\pm0,051$
Sol karotis, maks	$1,03\pm0,062$
Sol karotis, plak varlığı (Olanların %)	16.8
Her iki karotisin ortalaması	$0,78\pm0,027$

4.5. Normotansif ve Hipertansif Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya 113 PHT tanısı olan hasta ile 122 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Hipertansif hasta grubunun yaş ortalaması 52.9 ± 0.77 yıl, %65.5'i kadın (n=74), %34.5'i erkek (n=39) idi. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı kişilerin yaş ortalaması $45,4\pm1,02$ yıl idi. Kontrol grubunun %64.8'i kadın (n= 79), %35.2'si (n=43) erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Hipertansif grupta vücut kütle indeksi (BMI), kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla idi ($28,4\pm0,36$ e karşı $26,3\pm0,45$; **p:0,000**). Hipertansif hasta grubunun KB değerleri (SKB: $148,8\pm1,42$ mmHg, DKB: $91,5\pm0,76$ mmHg) doğal olarak kontrol grubunun KB değerlerine (SKB: $122,1\pm0,45$ mmHg, DKB: $78,4\pm0,28$ mmHg) göre anlamlı derecede daha yüksekti (**p:0,000**). (Çizelge 4.5)

Çizelge 4.5. Normotansif ve hipertansif şahıslarda temel demografik bilgiler (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRE	NORMOTANSİF	HİPERTANSİF	P değeri
Hasta sayısı	122	113	
Yaş dağılımı	45,4±1,02	52,9±0,77	A
Cinsiyet (%) K/E	%64.8, %35.2	%65.5, %34.5	AD
BMI (kg/m ²)	26,3±0,45	28,4±0,36	A
SKB (mmHg)	122,1±0,45	148,8±1,42	A
DKB(mmHg)	78,4±0,28	91,5±0,76	A

AD: anlamlı değil A: anlamlı (p<0,05) SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, BMI: body mass indeks.

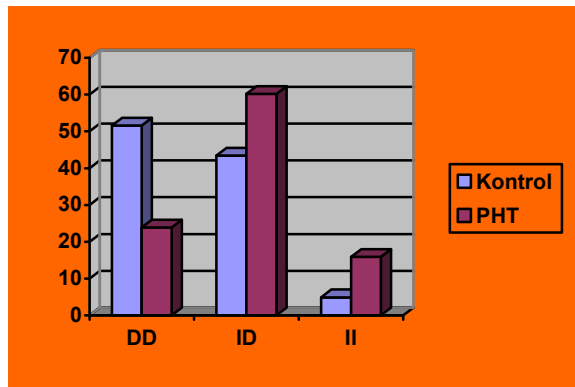
4.6. Normotansif ve Hipertansif Gruplarda ACE Gen Polimorfizmi Dağılımı

Hasta grubunun %23.9’unda (n=27) DD alleli, %60.2’sinde (n=68) ID alleli, %15.9’unda (n=18) ise II alleli saptanırken kontrol grubunda ise allel sıklığı sırasıyla %51.6 (n=63), %43.4 (n=53), %4.9 (n=6) olarak bulundu. ACE genotip dağılımı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulundu (**p:0,000**).

Çizelge 4.6. Hipertansif ve normotansif gruplarda ACE gen polimorfizmi dağılımı*:

GRUP	DD ALLEL	ID ALLEL	II ALLEL	TOPLAM
NORMOTENSİF	63	53	6	122
HİPERTANSİF	27	68	18	113
TOPLAM	90	121	24	235

*Pearson Ki-kare testi: p:0,000



Şekil 4.2. Kontrol ve PHT gruplarında ACE genotip dağılımı

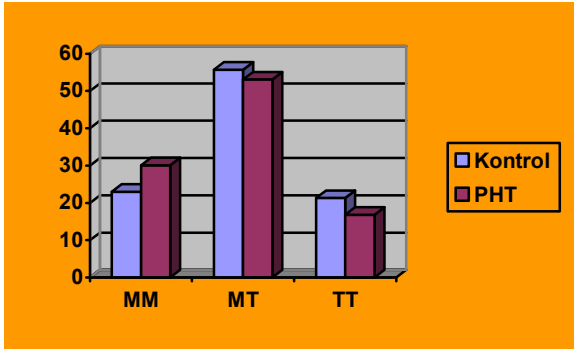
4.7. Normotansif ve Hipertansif Gruplarda ATG Gen Polimorfizmi Dağılımı

Hipertansif grupta MM alleli %30.1 (n=34), MT alleli %53.1 (n=60), TT alleli %16.8 (n=19) olarak bulunurken kontrol grubunda ise allel sıklığı sırasıyla %23(n=28), %55.7 (n=68), %21.3 (n=26) saptandı. Hipertansif ve normotansif gruplar arasında AGT gen polimorfizmi dağılımı açısından fark yoktu.

Çizelge 4.7. Hipertansif ve normotansif gruplarda AGT gen polimorfizmi dağılımı*

GRUP	MM ALLEL	MT ALLEL	TT ALLEL	TOPLAM
NORMOTENSİF	28	68	26	122
HİPERTANSİF	34	60	19	113
TOPLAM	62	128	45	235

* pearson Ki-kare testi: p:0,401



Şekil 4.3. Kontrol ve PHT gruplarında ATG genotip dağılımı

4.8. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların İlişkisi

HT'lu hastalarda ACE genotip altgrupları arasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırması yapıldı. Ancak, bu alt gruplar arasında söz konusu parametrelerle anlamlı farklılık yoktu (Çizelge 4.8.1).

Çizelge 4.8.1. HT hastaların ACE I/D genotipi ile klinik ve laboratuvar bulgularının ilişkisi (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir)

Parametre	ACE I/D Genotipi			P
	II	ID	DD	
Hasta sayısı	18	68	27	
Yaş ortalaması	51,8±1,30	56,1±2,4	52,8±4,0	AD
Cinsiyet	0,25±0,16	0,57±0,14	0,40±0,24	AD
Sistolik KB, mmHg	143,7±6,5	155±3,9	152±7,35	AD
Diastolik KB, mmHg	90±2,6	93,5±3,0	94±4,0	AD
Nabız sayısı, /dk	86,3±2,7	85±1,8	82,6±1,8	AD
BMI, kg/m ²	27,7±0,9	28,2±0,8	25,6±1,57	AD
Açlık kan şekeri, mg/dl	87,7±3,8	89,6±2,7	84,4±2,4	AD
Serum albümini,	4,3±0,091	4,3±0,073	4,4±0,067	AD
Total kolesterol, mg/dl	216,2±13,0	210,2±7,4	211±14,6	AD
LDL-Kolesterol, mg/dl	122,7±12,4	127,6±6,9	118±16,9	AD
HDL-Kolesterol, mg/dl	57,5±5,9	46,5±2,5	56,6±9,4	AD
Trigliserid, mg/dl	160,2±30,5	180,3±18,7	131,2±22,5	AD
Lipoprotein (a), mg/dl	21±3,8	41,3±12,1	31,8±7,7	AD

AD: anlamlı değil (p>0,05)

Hipertansif hasta grubunun AGT M235T genotipi ile aynı klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki karşılaştırmaları aşağıdaki çizelgede (Çizelge 4.8.2) gösterilmiştir. AGT M235T genotip alt grupları arasında serum albümin (**p:0,05**) ve Lp(a) (**p:0,002**) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. TT genotipine sahip hastalarda Lp(a) düzeyi MM/MT genotiplerine göre belirgin şekilde yüksekti (**p:0,002**). AGT M235T genotip alt grupları arasında diğer klinik ve laboratuvar bulguları açısından farklılık yoktu.

Çizelge 4.8.2. HT hastaların AGT M235T genotipi ile klinik ve laboratuvar bulgularının ilişkisi (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

Parametre	Anjiotensinojen M235T Genotipi			P
	MM	MT	TT	
Hasta sayısı	34	60	19	
Yaş ortalaması	53,8±2,7	53,9±1,8	0,67±0,33	AD
Cinsiyet	0,33±0,17	0,47±0,13	0,67±0,33	AD
Sistolik KB, mmHg	141,6±3,5	152,3±3,7	173,3±12,0	AD
Diastolik KB, mmHg	90±2,8	93,3±2,1	96,6±12,0	AD
Nabız sayısı, /dk	82,5±1,1	84,7±1,6	93,3±6,6	AD
BMI (kg/m ²)	27,8±1,3	27,6±0,7	27±1,0	AD
Açlık kan şekeri, mg/dl	85,1±2,8	88,8±2,8	93,6±3,7	AD
Serum albümini	4,3±0,0745	4,3±0,066	4,2±0,17	0,05
Total kolesterol, mg/dl	195,3±11,0	217,4±7,0	236,3±7,5	AD
LDL- Kolesterol, mg/dl	106,5±10,4	131,6±7,0	142±10,8	AD
HDL-Kolesterol, mg/dl	52,3±5,1	50,8±3,7	54±11,7	AD
Trigliserid, mg/dl	133,4±18,4	176,9±20,5	202,6±32,8	AD
Lipoprotein(a), mg/dl	33,1±8,2	23,8±4,0	83,2±47,7	0,002

AD: anlamlı değil (p>0,05), A: anlamlı (p<0,05)

4.9. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile AKBİ Parametreleri İlişkisi

Hipertansif hasta grubunda ACE genotip alt grupları arasında kaydedilen AKBİ parametreleri yönünden anlamlı farklılık bulunmadı. Üç alt grubun *dipper* ve *non-dipper* oranları açısından da farklı değildi.

Çizelge 4.9.1. HT hastalarda ACE I/D genotipi ile AKBİ parametreleri ile ilişkisi (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRELER	ACE I/D Genotipi			P
	II	ID	DD	
Hasta sayısı	18	68	27	
Bütün gün SKB ort. (mmHg)	123,1±2,9	122,6±1,4	121±2,3	AD
Bütün gün DKB ort. (mmHg)	76,2±2,0	76,2±1,0	75,9±1,9	AD
Bütün gün OKB ort. (mmHg)	92,6±2,1	92,5±1,0	91,6±1,87	AD
Gündüz SKB ort. (mmHg)	125,6±3,1	125±1,5	123,8±2,5	AD
Gündüz DKB ort. (mmHg)	78,4±2,2	78,3±1,0	78,0±2,0	AD
Gündüz OKB ort. (mmHg)	94,8±2,2	94,6±1,1	93,8±2,0	AD
Gündüz Sistolik yükü (%)	22,1±5,5	18,0±2,2	15,6±3,4	AD
Gündüz Diyastolik yükü (%)	18,8±4,5	17,4±2,3	17,1±3,65	AD
Gece SKB ort. (mmHg)	114,5±2,9	114,5±1,67	112,7±2,6	AD
Gece DKB ort. (mmHg)	68,7±1,7	69±1,1	69,4±1,9	AD
Gece OKB ort. (mmHg)	84,7±1,93	85,4±1,2	85±2,0	AD
Gece Sistolik yükü (%)	34,1±7,51	31,9±3,6	33,5±6,31	AD
Gece Diyastolik yükü (%)	12,8±3,8	27,2±9,9	19,8±4,3	AD
Dipper / Nondipper hasta sayıları	8/10	37/31	15/12	AD

AD: anlamlı değil (p>0,05)

Hipertansif hasta grubunda AGT M235T genotip alt grupları arasında kaydedilen AKBİ parametreleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Üç alt grubun *dipper* ve *non-dipper* oranları açısından da farklı olmadığı dikkati çekti (Çizelge 4.9.2.).

Çizelge 4.9.2. HT hasta grubunda AGT M235T genotipi ile AKBİ parametreleri ilişkisi. (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRELER	Anjiotensinojen M235T Genotipi			P
	MM	MT	TT	
Hasta sayısı	34	60	19	
Bütün gün SKB ort.(mmHg)	118,7±2,1	123,6±1,4	124,7±3,0	AD
Bütün gün DKB ort.(mmHg)	74,5±1,4	77,2±1,1	76±2,1	AD
Bütün gün OKB ort.(mmHg)	90±1,49	93,4±1,1	93±2,2	AD
Gündüz SKB ort. .(mmHg)	121±2,2	126±1,5	127,6±3,1	AD
Gündüz DKB ort. .(mmHg)	76,2±1,4	79,3±1,2	78,5±2,1	AD
Gündüz OKB ort. .(mmHg)	91,7±1,5	95,6±1,2	95,6±2,3	AD
Gündüz Sistolik yükü(%)	12,9±2,52	18,8±2,36	25,1±5,9	AD
Gündüz Diyastolik yükü(%)	12,5±2,5	19,8±2,64	19,4±4,70	AD
Gece SKB ort.(mmHg)	110,3±2,24	116±1,7	114,7±3,0	AD
Gece DKB ort.(mmHg)	68±1,5	70,2±1,2	67,4±2,1	AD
Gece OKB ort.(mmHg)	83,5±1,6	86,5±1,2	84,2±2,4	AD
Gece Sistolik yükü(%)	24,9±4,7	36,7±3,9	33,8±8,2	AD
Gece Diyastolik yükü(%)	14,2±3,7	31,1±11,1	13,8±5,4	AD
Dipper / Nondipper hasta sayıları	18/16	32/28	10/9	AD

AD: anlamlı değil (p>0,05)

4.10. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile Böbrek Fonksiyonlarının İlişkisi

HT hastalarda her üç ACE genotip alt grubu arasında çeşitli böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri açısından anlamlı fark yoktu (Çizelge 4.10.1).

Çizelge 4.10.1. HT hasta grubunda ACE I/D genotipi ile böbrek fonksiyonları ve proteinüri ilişkisi. (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir)

PARAMETRE	ACE I/D Genotipi			P
	II	ID	DD	
Hasta sayısı	18	68	27	
Yaş ortalaması	54,0±1,37	53,2±1,0	51,8±1,9	AD
Kan üre nitrojeni, mg/dl	13,4±0,47	13,5±0,38	12,5±0,6	AD
Serum kreatinini, mg/dl	0,79±0,050	0,76±0,019	0,83±0,040	AD
Endojen kreatinin klirensi, ml/dk	112,1±6,0	109,7±4,0	102,8±5,1	AD
Serum sistatin-C düzeyi, mg/dl	0,78±0,031	0,87±0,025	0,82±0,036	AD
GFH (MDRD ile) ml/dk/1.73m ²	93,6±3,9	96,7±2,2	97,5±3,2	AD
Proteinüri, mg/gün	159,9±21	135,4±11,2	127,2±11,3	AD

AD: anlamlı değil.

HT lu hastalarda her üç AGT M235T genotip alt grubu arasında çeşitli böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri açısından anlamlı fark bulunmadı (Çizelge 4.10.2).

Çizelge 4.10.2. HT hastalarda AGT M235T genotipi ile böbrek fonksiyonları ve proteinüri ilişkisi (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRE	Anjiotensinojen M235T Genotipi			P
	MM	MT	TT	
Hasta sayısı	34	60	19	
Yaş ortalaması	53±1,3	52,3±1,1	55±2,1	AD
Kan üre nitrojeni, mg/dl	12,8±0,33	13,7±0,44	13,1±0,80	AD
Serum kreatinini, mg/dl	0,79±0,030	0,80±0,027	0,72±0,026	AD
Endojen kreatinin klirensi, ml/dk	107,6±5,3	108,4±4,0	110,5±2,4	AD
Serum sistatin-C düzeyi	0,85±0,041	0,86±0,024	0,79±0,027	AD
GFH (MDRD ile) ,ml/dk/1.73m ²	95,1±2,4	95,9±2,5	100,3±3,7	AD
Proteinüri, mg/gün	153,9±17,1	132,2±10,7	125,7±13,9	AD

AD: anlamlı değil (p>0,05)

4.11. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve AGT Gen Polimorfizmleri ile Sol Ventrikül Yapı ve Fonksiyonlarının İlişkisi

HT lu hastalarda üç ACE genotipi arasında sol ventrikül yapı ve fonksiyonları yönünden anlamlı farklılık yoktu.

Çizelge 4.11.1. HT hastalarda ACE I/D genotipi ile sol ventrikül (SV) yapı ve fonksiyonları (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRE	ACE I/D Genotipi			P
	II	ID	DD	
Hasta sayısı	18	68	27	
Arka duvar kalınlığı (cm)	1,07±0,05	1,03±0,017	1,07±0,028	AD
İnterventrüküler septum kalınlığı(cm)	1,14±0,04	1,10±0,021	1,07±0,041	AD
Sistol sonu çapı(cm)	2,71±0,08	2,71±0,039	2,75±0,086	AD
Diyastol sonu çapı(cm)	4,41±0,11	4,40±0,050	4,45±0,085	AD
Sol atrium çapı(cm)	3,35±0,08	3,30±0,043	3,24±0,091	AD
Diyastolik disfonksiyon varlığı (%)	%66	%50	%33	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	69±1,2	70,2±0,69	68,4±1,0	AD
Kitle indeksi (g/m ²)	114,7±4,7	113,4±3,0	114,7±6,4	AD
EKG de SVH varlığı (%)	%16	%11	%11	AD

AD: anlamlı değil (P>0,05)

HT lu hastalarda AGT M235T genotipi alt grupları ile sol ventrikül (SV) yapı ve fonksiyonlarını arasındaki anlamlı farklılık yoktu (Çizelge 4.11.2).

Çizelge 4.11.2. HT hastalarda AGT genotipi ile sol ventrikül (SV) yapı ve fonksiyonları (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRE	Anjiotensinojen M235T Genotipi			P
	MM	MT	TT	
Hasta sayısı	34	60	19	
Arka duvar kalınlığı (cm)	1,0±0,026	1,0±0,019	1,1±0,042	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1,0±0,032	1,0±0,024	1,1±0,045	AD
Sistol sonu çapı(cm)	2,73±0,053	2,70±0,047	2,74±0,10	AD
Diastol sonu çapı(cm)	4,44±0,056	4,39±0,055	4,46±0,13	AD
Sol atrium çapı(cm)	3,30±0,063	3,28±0,050	3,32±0,10	AD
Diastolik disfonksiyon V/(%)	%50	%46	%52	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	69,6±0,98	69,6±0,77	69,6±1,0	AD
Kitle indeksi (g/m ²)	111,7±4,6	111,2±3,2	126,4±5,6	AD
EKG de SVH varlığı (%)	%2	%15	%21	AD

AD: anlamlı değil.

AGT genotip alt grupları arasında cinsiyet ayrımı dikkate alınmadığı zaman sol ventrikül kütle indeksleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak cinsiyet ayrımına göre ileri analiz yapıldı. Kadınlarda her üç AGT genotipi arasında sol ventrikül kütle indeksleri açısından farklılık saptanmadı (Çizelge 4.11.3).

Çizelge 4.11.3 Kadınlarda anjiotensinojen gen polimorfizmi ve sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ilişki (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRE	ACE I/D Genotipi			P
	MM	MT	TT	
Hasta sayısı	22	38	14	
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m ²)	104,1±4,5	107,2±3,93	115,3±4,08	AD

AD: anlamlı değil (P>0,05).

Erkeklerde AGT gen polimorfizmi ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (**P:0,05**) bulundu. AGT TT genotipine sahip hipertansif erkeklerin diğer genotiplere göre çok daha yüksek SVKİ'lerine sahip olduğu saptandı (Çizelge 4.11.4).

Çizelge 4.11.4. Erkeklerde anjiotensinojen gen polimorfizmi ve sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir).

PARAMETRE	Anjiotensinojen M235T Genotipi			P
	MM	MT	TT	
Hasta sayısı	12	22	5	
Sol ventrikül kütle indeksi	125,7±9,35	118,0±5,64	157,5±8,52	P<0,05

4.12. Hipertansif Hasta Grubunda ACE Gen ve ATG Gen Polimorfizmleri ile Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki

HT hastalarda ACE I/D genotipi ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) (mm) arasındaki ilişki aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir. II genotipine sahip hastalarda sağ karotis ortalama kalınlığı (**p:0,05**) ve sağ karotis maksimum kalınlığı (**p:0,03**) arasında üç alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Çizelge 4.12.1 HT hastalarında ACE I/D genotipi ile Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) (mm) (değerler ortalama±SE olarak verilmiştir)

Parametre	ACE I/D Genotipi			P
	II	ID	DD	
Sağ karotis çapı (mm)	7,55±0,18	7,35±0,14	7,43±0,16	AD
Sağ karotis, ort. (mm)	0,81±0,031	0,72±0,014	0,74±0,031	P<0,05
Sağ karotis, maks. (mm)	1,0±0,038	0,91±0,018	0,92±0,036	P<0,03
Sağ karotis, plak	5,56±0,055	0,22±0,050	0,11±0,061	AD
% (V)	%5	%22	%11.1	
Sol karotis çapı (mm)	7,57±0,19	7,45±0,099	7,6±0,14	AD
Sol karotis, ort. (mm)	0,77±0,031	0,86±0,085	0,77±0,026	AD
Sol karotis, maks. (mm)	0,98±0,038	1,07±0,10	0,95±0,034	AD
Sol karotis, plak		0,19±0,048	0,22±0,081	AD
%(V)		%19	%22	
Her iki karotisin ortalaması(mm)	0,79±2,678	0,79±0,043	0,75±0,027	AD

AD: anlamlı değil (p>0,05).

Ancak HT lu hastalarda, AGT M235T Genotipi alt grupları arasında KİMK açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (çizelge 4.12.2.).

(Çizelge 4.12.2. HT hastalarında AGT M235T Genotipi ile Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) (mm) İlişkisi. Değerler ortalama±SE olarak verilmiştir.

Parametre	Anjiotensinojen M235T Genotipi			P
	MM	MT	TT	
Sağ karotis çapı (mm)	7,43±0,13	7,39±0,16	7,37±0,18	AD
Sağ karotis, ort. (mm)	0,76±0,025	0,73±0,016	0,73±0,030	AD
Sağ karotis, maks. (mm)	0,95±0,031	0,91±0,019	0,94±0,045	AD
Sağ karotis, plak varlığı (%)	17	%15	%21	AD
Sol karotis çapı (mm)	7,44±0,11	7,57±0,11	7,40±0,18	AD
Sol karotis, ort (mm)	0,75±0,019	0,87±0,096	0,78±0,029	AD
Sol karotis, maks (mm)	0,95±0,024	1,0±0,11	0,96±0,036	AD
Sol karotis, plak varlığı (%)	%17	%15	%21	AD
Her iki karotisin ortalaması (mm)	0,76±0,020	0,80±0,049	0,76±0,028	AD

AD: anlamlı değil (p>0,05)

4.13. HT Hastaların ACE I/D Ve AGT M235T Genotipi ile Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri Arasındaki Korelasyonlar

HT lu hasta grubunda ACE I/D genotipi ile klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki korelasyonlar aşağıdaki çizelgede (Çizelge 4.13) gösterilmiştir. Ancak ACE gen polimorfizmi ile aşağıdaki bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çizelge 4.13.1 HT hastaların ACE I/D genotipi ile klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki korelasyonlar

Parametre	R	P
Yaş	0,12	0,17
Cinsiyet	-0,20	0,78
BMI (kg/m ²)	-0,36	0,70
Bütün gün SKB ort. (mmHg)	0,57	0,54
Bütün gün DKB ort.(mmHg)	0,01	0,88
Gündüz SKB ort.(mmHg)	0,04	0,63
Gündüz DKB ort.(mmHg)	0,01	0,89
Gündüz SKB ort (MAP) (mmHg)	0,03	0,70
Gündüz Sistolik yükü (%)	0,10	0,27
Gündüz Diyastolik yükü (%)	0,02	0,78
Gece SKB ort.(mmHg)	0,49	0,60
Gece DKB ort.(mmHg)	-0,02	0,79
Gece Sistolik yükü (%)	0,001	0,99
Gece Diyastolik yükü (%)	-0,02	0,82
Dipper / Nondipper hasta sayısı	60/53	0,50
Her iki karotisin İMK ort. (mm)	0,05	0,56
Sol Ventrikül Kitle indeksi (g/m ²)	-0,004	0,96
Total Kolesterol (mg/dl)	-0,01	0,83
LDL- Kolesterol (mg/dl)	-0,57	0,54
HDL-Kolesterol (mg/dl)	0,01	0,86
Trigliserid (mg/dl)	0,10	0,28
Serum kreatinini (mg/dl)	-0,04	0,60
Serum sistatin-C düzeyi (mg/dl)	-0,05	0,55
GFH (MDRD ile) (ml/dk/1.73m ²)	-0,65	0,49
Proteinüri,(mg/gün)	0,11	0,22

Hipertansif hastaların AGT M235T genotipi ile klinik ve laboratuvar bulguları arasında yapılan korelasyonlar aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir. AGT gen polimorfizmi ile AKBİ bulguları arasında zayıf bir ilişki bulundu. Gündüz SKB ortalama ile gündüz sistolik yük değerleri arasında da istatistiksel anlamlı ilişki vardı (**p:0,05**).

Çizelge 4.13.2. HT hastaların Anjiotensinojen M235T Genotipi ile Klinik ve Laboratuvar özellikleri arasındaki korelasyonlar.

Parametre	R	P
Yaş	0,76	0,42
Cinsiyet	-0,05	0,59
BMI (kg/m ²)	0,005	0,96
Bütün gün SKB ort. (mm Hg)	0,18	0,05
Bütün gün DKB ort. (mm Hg)	0,08	0,39
Gündüz SKB ort. (mm Hg)	0,19	0,04
Gündüz DKB ort. (mm Hg)	0,10	0,26
Gündüz SKB ort. (mm Hg)	0,16	0,09
Gündüz Sistolik yükü (%)	0,21	0,02
Gündüz Diyastolik yükü (%)	0,14	0,12
Gece SKB ort. (mm Hg)	0,14	0,14
Gece DKB ort. (mm Hg)	0,005	0,95
Gece Sistolik yükü (%)	0,12	0,19
Gece Diyastolik yükü (%)	0,02	0,78
Dipper / Nondipper hasta sayısı	60/53	0,99
Her iki karotisin İMK ort.(mm)	-0,02	0,81
Sol Ventrikül Kitle indeksi (g/m ²)	0,15	0,09
Total Kolesterol (mg/dl)	0,09	0,30
LDL- Kolesterol (mg/dl)	0,03	0,69
HDL-Kolesterol (mg/dl)	0,07	0,42
Trigliserid (mg/dl)	0,15	0,09
Serum kreatinini (mg/dl)	-0,11	0,24
Serum sistatin-C düzeyi (mg/dl)	-0,09	0,36
GFH (MDRD ile), ml/dk/1.73m ²	0,89	0,34
Proteinüri, mg/gün	-0,12	0,20

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon sık rastlanan ve önemli morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. Patogenezinde genetik ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı ve etkileştiği bir hastalıktır. İkizler ve aile bireyleri arasında yapılan çalışmalarda genetik paylaşımın yakınlığı ile kan basıncı düzeyleri karşılaştırılmış, genetiğin kan basıncına katkısı %30-50 oranında bulunmuştur (5). Çevre, populasyonun ortalama kan basıncı düzeyini belirlerken kişinin bu dağılım içindeki kan basıncı seviyesine genetik karar verir. HT'a yatkınlık yaratan bir genetik belirteç tespit edilebilirse spesifik çevresel düzenlemeler bu belirteci taşıyan kişilere yönlendirilebilir. Ancak şu ana kadar HT gelişimine yatkınlık sağlayan kesin bir genetik belirteç bulunamamıştır.

HT, hedef organ hasarları ile (kardiyovasküler, renal ve serebrovasküler) önemli sakatlıklara ve ölüme yolaçar. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünyadaki her 8 ölümden biri yüksek kan basıncına bağlıdır. HT başta gelen ölüm nedenleri arasında 3. sırayı almaktadır (9).

HT başlangıçta uzun bir dönem (ilk 15-20 yıl) asemptomatik olması ve damar sistemi üzerine ilerleyici biçimde hasar yapması açısından önemlidir. HT'un seyri ve hedef organlarda yaptığı hasarlar her hastada aynı olmayıp hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Hastalar arası bu farklılığın sebepleri arasında HT'un süresi, ciddiyeti, gün içindeki değişimi ve genetik çeşitlilik yer almaktadır. Gelecekte uygulanması olası gözüксе de, şu an için genetik yapının değiştirilmesi veya gen tedavisi yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bunun için genetik yatkınlığı olan kişilerin belirlenip, tedavilerinin daha dikkatli yapılmasında fayda olacaktır.

HT'un sebep olduğu hedef organ hasarları da HT'un kendisi gibi çeşitli faktörlerden ve genetik değişikliklerden etkilenmektedir. Bu yüzden hepsine sebep olan tek genetik belirteç tespit etmek zor olabilir.

Primer hipertansiyon patogenezinde renin-anjiyotensin sistem (RAS) önemli bir role sahiptir (98). RAS ile ilgili birden çok genin polimorfizmi hipertansiyon ve hedef organ hasarlarının gelişimine katkıda bulunabilir. RAS aktivasyonu sadece hipertansiyona yol açmakla kalmaz; aynı zamanda kardiyak hipertrofi,

interstisyel fibrozis, kontraktıl disfonksiyon ve vasküler hasar ile de kuvvetli ilişkisi vardır (158,159). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RAS'nin peptidlerinin genetik varyasyonları ile fizyolojik hastalıklar arasındaki ilişkiye odaklanılmıştır. Dolayısı ile RAS'ni oluşturan genlerin mutasyonlarının ortaya çıkarılması hipertansiyonun KVS ve böbrek başta olmak üzere hedef organ hasarlarının erken tespitini ve tedavisini mümkün kılabilir.

Literatürde en çok RAS'ni ilgilendiren ACE gen ile AGT gen polimorfizimleri çalışılmıştır. Biz de çalışmamızda primer HT'lu hasta popülasyonunda bu gen polimorfizimlerinin sıklığını ve bu genetik faktörlerle hedef organ hasarları arasındaki ilişkilerini araştırdık.

Çalışmamızda 113 HT hasta ile 122 sağlıklı kontrol olgusunda ACE gen ve AGT gen polimorfizimlerinin dağılımları değerlendirildi. Her iki grup arasında yaş, BMI, SKB, DKB arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı (p:0,000). Her iki grup arasında ACE genotip dağılımı ve kan basıncı ilişkisi açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0,000). HT grupta DD allel %23.9, ID allel %60.2, II allel ise %15.9 oranında bulundu. Kontrol grubunda ise DD allel %51.6, ID allel %43.4, II allel ise %4.9 bulundu. ACE (DD+ID) polimorfizmi II ile karşılaştırıldığında HT grupta (%84), kontrol grubunda ise (%95) ile istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,000). HT hastaların ACE genotip varyasyonlarına göre yapılan klinik ve laboratuvar bulguları açısından yapılan korelasyonlar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. HT hastalarda ACE I/D polimorfizmi ile böbrek fonksiyonları ve proteinüri ilişkisi, AKBİ parametreleri, sol ventrikül hipertrofisi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Ancak II genotipine sahip hastalarda sağ karotis ortalama (p:0,05) ve maksimum kalınlığı(p:0,03) diğer genotip varyasyonlarına göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

ACE polimorfizminin değerlendirildiği sağlıklı ve etnik gruplarda yapılan bir çalışmada beyaz ırka ait Avrupalılarda II, ID, DD genotip dağılımı 1:2:1 şeklinde bulunurken, Nijerya zencilerinde D allelinde artış, Samoan popülasyonunda ve Güney Amerika Yerlilerinde I allelinde artış saptanmıştır (101).

Japon ve Çinli populasyonlarında yapılan çalışmalarda batı ülkelerine ve zencilere kıyasla DD genotip ve D alleli çok düşük oranda saptanmıştır. D alleli Avrupalılarda %54-58, Amerikalı zencilerde %61, Japonlarda %32-39 oranında bulunmuştur.

Türk populasyonunda Bedir ve ark. yaptığı bir çalışmada, ACE D allel sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (99).

Yakın bir zamanda yayınlanmış geniş bir metaanalizde ise beyaz ırkta yapılan çalışmalarda, HT ve normotansif kişilerdeki ACE (I/D) ve AGT M235T genotip dağılımları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (160).

Biz çalışmamızda, HT hastalardaki D allel sıklığını kontrol grubuna göre daha düşük tespit ettik. HT grupta (%84), kontrol grubunda ise (%95) ile istatistiksel olarak anlamlıydı (P:0,000).

Literatürde cinsiyet ile genotip dağılımı arasında ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi buna zıt çalışmalar da bulunmaktadır (108,109,110).

Bir çalışmada, ACE (I/D) polimorfizmine sahip erkek hastalarda daha yüksek kan basınçları tespit edilir iken aynı ilişki kadın cinsiyetinde gösterilememiştir (161).

Tibet populasyonunda yapılan bir çalışmada ise ACE D alleli ile hipertansiyon arasındaki ilişki erkeklerde değil kadınlarda olduğu gösterilmiştir (162). Japon populasyonunda erkeklerde yapılan bir çalışmada ACE(I/D) polimorfizmi ile yüksek kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (101).

Framingham Kalp çalışmasında ise erkek cinsiyetinde ACE DD genotipi ile diyastolik kan basıncı yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken, kadın cinsiyetinde gösterilememiştir (107).Yukarıda adı geçen metaanalizde ise cinsiyet ve genotip dağılımları arasında da bir ilişki gösterilememiştir (160).

Biz de çalışmamızda cinsiyet ile genotipler arasında bir ilişki saptamadık.

Sonuç olarak çeşitli ırklarda yapılan çalışmalarda ACE genotip dağılımlarındaki farklılıklar, çevresel faktörleri etkileyen etnik köken etkisine bağlı olabilir.

Literatürde ACE gen polimorfizminin PHT, KKH, Mİ, İdyopatik dilate kardiyomyopati ve ani ölüm, sol ventrikül hipertrofisi, diyabetik nefropati ve

retinopati gelişimde önemli bir genetik belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar (83-91) olduğu gibi göstermeyen çalışmalar da bulunmaktadır (92-97). Günümüzde bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Celentano, Nakano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında, ACE DD genotipine sahip hastaların II genotipine sahip hastalara oranla daha yüksek kan basıncına sahip olduklarını göstermişlerdir (110,112).

Pakistanlı genç hastalarda yapılan bir çalışma da ise ACE (I/I) genotipinin HT gelişiminde rolü olabileceğini göstermişlerdir (163).

Türk populasyonunda da Bedir ve ark, çalışmalarında bu duruma benzer sonuca ulaşırken, pozitif aile anamnezi olan ciddi hipertansif hastalarda yapılan subgrup analizlerinde normotansiflere oranla D/D genotip sıklığında artış gözlemişlerdir (104).

İspanyol populasyonunda yapılan bir çalışmada, ACE (I/D) ve AGT M235T gen polimorfizmleri hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (164).

Avrupalılar'da yapılan bir çalışmada ACE DD genotipi ile yüksek kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (165).

Çinliler de yapılan bir çalışmada ise ACE ve ATG gen polimorfizmlerinin tek tek değil kombine birlikteliklerinin hipertansiyon gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini saptamışlardır (166).

Biz de çalıştığımız HT hasta grubunda ACE gen polimorfizmi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik (P:0,000).

PHT'daki hedef organ hasarı, klinik kan basıncı ölçümlerinden daha çok ayakta kan basıncı izlemi ile daha iyi koreledir. HOH, ayakta kan basıncı değişkenliği ve ortalama yükseklikleri ile direkt ilişkilidir. AKBİ'nin SVH'ni klinik ölçümlerden daha iyi gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (73,74,75,77). Özellikle de gece kan basıncı düşmeyen grupta (*nondipper*) kardiyovasküler mortalitenin arttığını gösteren çalışmalar vardır (76,78,79,82,83,87).

Ancak biz çalışmamızda AKBİ ile ACE gen polimorfizminin kan basıncı değişkenliği ve bunun hedef organ hasarı üzerinde etkili olmadığını bulduk. Bunun nedenini hastalarımızın antihipertansif tedavi altında olmalarına bağladık.

Bu konudaki çalışmalar genellikle tedavi almayan hastalar üzerinde yapılmıştır. Hastalarımızın antihipertansif tedavi almaları AKBİ'deki kan basıncı değişkenliğini maskeleyiğini düşünmekteyiz.

Bir çalışmada ise ACE genotipi ile AKBİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı gösterilmiştir (167).

Literatürde ACE I/D polimorfizminin SVH gelişimine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. ACE DD genotipinin klinik çalışmalarda SVH ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (114,115,116,117). Bununla birlikte, bu ilişkinin net mekanizması henüz bilinmemektedir.

Sonuçlar öncelikle ACE geninin belirgin ve bağımsız olarak SVH ve mikroalbuminüriyi normotansif bireylerde etkilediğini, ancak hipertansif hastalarda etkisi olmadığını göstermektedir (119,120,121).

Çalışmalar daha kesin olarak, DD ve ID genotipli hastalarda, II hastalarıyla kıyaslandığında, sol ventrikül kütlelerinde artış olduğunu saptamıştır (110-121).

Alman sporcularda yapılan bir çalışmada ise ACE DD genotipi ile AGT TT genotipinin birlikteliğinin sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde etkili olduğunu bulmuşlardır (168).

Yine sporcularda yapılan başka bir çalışma da ise ACE I/D polimorfizminin SVH gelişiminde etkili olmadığı, AGT gen TT polimorfizminin ise etkili olduğu gösterilmiştir (152).

İtalyan populasyonun da yapılan bir çalışma da ise ACE DD genotipinin SVH gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (169).

Türk populasyonunda Karaali ve ark. yaptıkları bir çalışmada hipertansiyonlu hastalarda ACE DD genotipi SVH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (170). Tezcan ve ark. PHT hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, sol ventrikül kütlesi ile her üç genotip arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır (171).

Yine de diğer çalışmalar, ki bunların arasında Framingham Çalışmasına dayanan büyük bir çalışmada yer almaktadır; ACE polimorfizmi ile ekokardiyografik olarak saptanmış sol ventrikül kütlesi ve elektriksel SVH arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (107). Daha önce tedavi

edilmemiş hipertansif bireylerde de ACE genotipinin delesyon polimorfizminin SVH gelişiminde önemli olduğunu düşündüren bir kanıt da bulunmamaktadır (122).

Biz de çalışmamız da, HT hasta grubumuzda ACE genotipi ile sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Akbulut ve ark. yaptıkları bir çalışmada da ACE genotipi ile KAH arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. (129). Nacak ve ark. yaptığı bir çalışmada da, ACE DD genotipinin KAH ile ilişkisini desteklememiştir (131).

Literatürde ACE genotipi ile PHT ve böbrek hasarı ilişkisi hakkında da çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmalarda daha çok bozulmuş glukoz metabolizması ve diabetik nefropatili hastalarda ACE I/D polimorfizmi ilişkili bulunmuştur (132,133).

Japonya’da Yoshida ve ark., yaptığı bir çalışmada, DD genotipine sahip proteinürisi olan diabetik hastaların tanı aldıktan sonraki 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine girdiklerini gösterdiler (135).

Başka bir çalışmada ise ACE DD genotipinin hipertansiyon ve histopatolojik olarak kanıtlanmış böbrek hasarına yol açtığı gösterilmiştir (172).

Yeni yayınlanan bir metaanalizde, Asya ve Avrupa ırklarındaki tip 2 DM hastalarında yapılan çalışmalar da ACE II genotipe sahip olanlarda D alelline sahip olanlardan daha az oranda diabetik nefropati geliştiği gösterilmiştir (173). Dolayısı ile II genotipinin diabetik nefropatide koruyucu bir faktör olabileceği vurgulanmıştır.

PHT hastalarında 3 yıllık periyod boyunca mikroalbuminurileri takip edilen bir çalışmada ise ACE D/D polimorfizmi böbrek hasarının gelişmesinde ilişkili bulunmuştur (154). Ancak bu çalışmada hastalar çalışma başında antihipertansif tedavi almamaktaydılar ve 3 yıl gibi uzun bir sürede takip edildiler.

Çalışmamızda ACE genotipi ve varyasyonları arasında PHT ve böbrek hasarı açısından anlamlı bir ilişki bulmadık. Ancak hastalarımızın hepsi çalışma başından itibaren ACE inhibitörünü de içeren medikal tedavi almaktaydılar ve bizim böbrek hasarı açısından uzun takip süremiz yoktu.

Literatürde ACE gen polimorfizmi ile PHT'lu hastalarda karotis intima media kalınlığı ve plak gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma sonuçları da çelişkilidir.

Birkaç çalışmada karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile ACE I/D polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır (136,137). Başka bir çalışmada ise ACE DD genotipinin, hipertansif bireylerde karotis arterinde erken ateroskleroz gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (138). Ancak bir çalışma bu gözlemi doğrulamamaktadır (156).

Ebeveyn ve çocukları içeren çekirdek ailelerde yapılan bir çalışmada da ACE I/D polimorfizmi ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (174).

Çalışmamızda ACE gen polimorfizmi ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. II genotipine sahip hastalarda sağ karotis ortalama (p:0,05) ve maksimum kalınlığı (p:0,03) diğer genotip varyasyonlarına göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak plak gelişimi açısından istatistiksel anlamlılık tespit etmedik.

Anjiotensinojen de RAS'ni ilgilendiren ve PHT gelişiminde katkısı araştırılan aday gen olmuştur. Literatürde en çok AGT'nin M235T polimorfizmi ile T174M polimorfizmleri çalışılmıştır. Bu polimorfizmler aslında bir nokta mutasyondur.

Çalışmamızda hipertansif grupta MM alleli %30.1, MT alleli %53.1, TT alleli %16.8 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise allel sıklığı sırasıyla %23, %55.7, %21.3 bulundu. Hipertansif ve normotansif kişilerde genotip dağılımı ve KB ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. TT genotipine sahip olan hastalarda serum albümini (p:0,05) ve serum lipoprotein(a) (p:0,002) düzeyleri diğer genotip varyasyonlarına göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. HT hastalarda AGT M235T genotipi ile böbrek fonksiyonları ve proteinüri ilişkisi, AKBİ parametreleri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis intima media kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Ancak cinsiyetlerin ayrıldığı subgrup analizlerde, erkeklerde anjiotensinogen gen TT varyantına sahip hastalarda sol ventrikül kütle indeksi diğer genotipik varyasyonlara göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı

(P:0,05). Bu da bize diğer faktörlerden bağımsız olarak AGT TT genotipinin, PHT'da sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini gösterdi. Ancak aynı ilişkiyi kadın cinsiyetinde saptayamadık.

Literatürde allel sıklıkları ACE gen polimorfizminde olduğu gibi topluluklar arasında farklılıklar sergilemektedir. T allel değişkenliği beyazlarda %35-49, Japonlarda ise %60-79 arasında değişmektedir. Genotipi ve allel sıklıklarını etkileyen etnik farklılıklar muhtemelen çelişkili sonuçların önemli bir bölümünü açıklamaktadır.

Literatürde AGT gen M235T polimorfizminin PHT gelişimi üzerindeki etkisi hakkında çeşitli popülasyonlarda araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar vardır. Beyaz Avrupalılar (139,140) ve Japonlarda (141) HT ile ilişkisi bildirilmiş, ancak bu bulgular, Kafkaslarda (143), Afrika kökenli Amerikalılarda (144) ve Çinlilerde (145,146) yapılan diğer çalışmalarda gösterilememiştir. Bu çerçevede, Ishigami ve arkadaşları, M 235T'nin allel sıklığının, ACE I/D polimorfizminde olduğu gibi Japon popülasyonunda, Avrupa kökenli popülasyonlardan farklı olduğunu gösterdiler (99).

Çin popülasyonunda yapılan geniş bir çalışmada da TT genotipinin, MM genotipine oranla PHT gelişiminde bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (153). Bununla birlikte Kauma ve arkadaşları ile Fernandez-Llama ve ark., hipertansif ve kontrol deneklerden oluşan orta yaşlı popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında böyle bir ilişki gözlememişlerdir (143).

Türk popülasyonunda İsbir ve ark. , yaptığı bir çalışmada da AGT M235T polimorfizmi ile HT arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (148).

Almanlarda yapılan geniş toplum tabanlı bir çalışmada ise sağlıklı genç erkeklerde AGT 235T polimorfizmi DKB yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (147).

Vasku ve ark. , ise ACE geninin bir çift homozigot kombinasyonu ile M 235T'yi karşılaştırdı. (DD/MM) ile PHT arasında bariz bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (149). Buna zıt olarak, ne ACE I/D ne de M 235T polimorfizimleri açısından, tek gen allelli varyantların PHT ile ilişkisi bulunamamıştır. Buna göre ACE I/D ile M 235T AGT polimorfik allelerin

etkileşimi, PHT'na neden olabilmekte, ancak tek bir genin durum ile ilişkisi bulunmamaktadır.

Çinlilerde yapılan bir çalışmada da ACE ve ATG gen polimorfizmlerinin tek tek değil kombine birlikteliklerinin hipertansiyon gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini bulmuşlardır (166).

Biz çalışmamız da ATG gen polimorfizmi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Literatürde anjiotensinogen gen polimorfizmi ile KİMK ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak, sonuçlar tartışmalıdır.

Birkaç çalışmada ise AGT M235T polimorfizimleri ile KVH öyküsü olmayan orta yaşlı erişkinlerin populasyon bazlı örneğinde, KİMK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155,156). Ancak bir çalışma da bu sonuç doğrulanmamıştır (157).

Bir çalışmada AGT gen polimorfizmi ile kadınlarda KİMK arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken, bu ilişki erkeklerde gösterilememiştir (175).

Bir diğer çalışmada ise HT'lu hastalarda AGT TT polimorfizmi SVH ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak KİMK ile ilişkili bulunmamıştır (151). Japonlarda yapılan bir çalışmada ise AGT genotipinin karotis aterosklerozu için bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir (176).

Çalışmamızda hipertansif grupta AGT gen polimorfizmi ile serum lipoprotein (a) seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon tespit ettik (P:0,05). TT genotipine sahip olan hastalar daha yüksek Lp (a) seviyelerine sahipti. Bilindiği gibi Lp(a) endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı dolayısı ile ateroskleroz ile ilişkili bir göstergedir. Ancak çalışmamızda AGT polimorfizmi ile karotis intima-media kalınlığı ve plak oluşumu açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık.

Literatürde anjiotensinogen gen polimorfizmi ile SVH'nin ilişkisi araştırılmıştır. Ancak, sonuçlar tartışmalıdır.

Kauma ve arkadaşları ile Fernandez-Llama ve ark. hipertansif ve kontrol deneklerden oluşan orta yaşlı populasyon bazlı bir kohort çalışmasında AGT ile kardiyak hipertrofi gelişimi arasında böyle bir ilişki gözlememiştir (143).

Anjiotensinojen geninin M235T polimorfizminin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkisinin araştırıldığı 175 Çinli hastada Jeng ve ark. yaptığı bir çalışmada; TT genotipli hastaların MM ve MT genotiplilere göre belirgin olarak daha büyük SVH'ne sahip oldukları saptanmıştır (151). Benzer şekilde başka bir çalışmada M235T polimorfizminde T alleli için homozigot olan atletlerin en büyük kalbe sahip oldukları gösterilmiştir (152). Alman atletlerde yapılan bir çalışmada da TT genotipinin ACE DD genotipi ile birlikteliği durumunda SVH gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir (166). Buna göre, AGT geninin TT genotipinin kardiyak hipertrofi gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Biz çalışmamızda hipertansif grupta ilk bakışta AGT gen polimorfizmi ile SVH arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edemedik. Ancak çalışmamızda, cinsiyetlerin ayrıldığı subgrup analizlerde TT genotipine sahip erkek hasta grubunda sol ventrikül kütle indeksini, MM/MT genotiplerine göre daha yüksek bulduk. Bu da bize AGT TT genotipinin sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; bulgularımız primer HT oluşumunda ACE gen polimorfizminin rolünü desteklemesine karşın M235T AGT gen polimorfizmi ile hipertansiyonun gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda cinsiyet gözletilmediği zaman ACE ve ATG gen polimorfizmleri hedef organ hasarları arasında ilişki saptanmamışken cinsiyet ayrımı yapıldığında erkeklerde anjiotensinojenin TT polimorfizminin sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde önemli bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Dolayısı ile bu genotipe sahip hastaların özellikle kalp etkilenmesi açısından daha yakından izlenmesi ve sıkı kan basıncı kontrolü gerekir. Hipertansiyon oluşumu ve komplikasyonların gelişiminde rol oynayan aday genlerin belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Hipertansiyon hedef organlarda yaptığı hasar nedeni ile dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam eden yaygın bir hastalıktır. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Bu çalışmada; PHT'lu hastalarda ve sağlıklı kontrol olgularında ACE ve AGT gen polimorfizim sıklığının karşılaştırılması ve HT'lu hastalarda hedef organ hasarlarının gelişimi ile söz konusu gen polimorfizimlerinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 113 primer hipertansiyonlu hasta ve 122 sağlıklı kontrol olgusu alınmış ve her iki grupta ACE I/D gen ve AGT M235T polimorfizimleri değerlendirilmiştir. Hipertansif hastalarda ayaktan kan basıncı izlem bulguları ile kalp, damar, göz, böbrek gibi hedef organ etkilenmeleri araştırılmış ve söz konusu iki gen polimorfizimleri ile ilişkileri irdelenmiştir.

Hipertansif ve normotansif grup arasında ACE I/D gen polimorfizim dağılımı ve kan basıncı ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlılık bulunuyordu. Ancak bu sonucu AGT M235T polimorfizminde bulamadık. Hastalarda ACE I/D genotipi ile laboratuvar parametreleri, ayaktan kan basıncı izlem parametreleri, sol ventrikül hipertrofisi, böbrek fonksiyonları ve proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Sadece karotis intima media kalınlıklarından, sağ karotis ortalama ve maksimum çap kalınlığı arasında anlamlı ilişki bulduk. AGT M235T polimorfizminde ise laboratuvar parametrelerinden serum albümin ve lipoprotein (a) ile anlamlı bir ilişki saptandı. Yine anjiyotensinojenin M235T genotipi ile ayaktan kan basıncı izlem parametreleri, böbrek fonksiyonları ve proteinüri ilişkisi, karotis intima-media kalınlığı, sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı bir ilişki bulmadık. Ancak alt grup analizlerimizde ACE I/D genotipi ile cinsiyet arasında bir ilişki bulamazken, anjiyotensinojen M235T genotipi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Özellikle TT polimorfizmine sahip erkek hasta grubunda, sol ventrikül hipertrofisi gelişimi arasında istatistiksel bir anlamlılık bulduk. Bu da bize AGT TT polimorfizminin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sol ventrikül

hipertrofisi gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini gösterebilir. Fakat kadın cinsiyette bu polimorfizm arasında bir ilişki saptayamadık.

Sonuç olarak, primer hipertansiyonda anjiotensinojen M235T genotipinin TT polimorfizmi ile erkek hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Literatürde bizimle aynı sonucu paylaşan yayınlar olduğu gibi, çelişen yayınlarda bulunmaktadır. Genetik polimorfizimler ve hipertansiyon ilişkisi günümüzde tartışılan bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Wenger NK: Quality of the life issues in hypertension: Consequences of diagnosis and considerations in management. Am. Heart J. 116: 628,1988.
2. Gorling R. Hypertension and ischemic heart disease: The challenge of the 1990's. Am. Heart J.1991; 121: 658.
3. Bilir N: Hipertansiyonun toplumsal önemi ve korunma. Hipertansiyon bülteni.1992; 2(4): 55.
4. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual life time risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The framingham Heart study. JAMA. 2002; 287: 1003-1010.
5. Kaplan NM. Clinical hypertension eighth edition, Lippincott Williams and Wilkins A Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2002.
6. Onat ve ark.: Erişkinlerimizde kan basıncı kontrol altında tutulması yönünde gelişme. Türk kardiyol. Dern. Arş. 2002; 30: 749-57.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet. 2002; 360: 1903-1913.
8. 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: 2560-2572.
9. The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: world health organization; 2002: 58.
10. Neal B, Macmahon S, Chapman N. Effects of ace inhibitörs, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs. Lancet. 2000; 356: 1955-1964.
11. US department of health and human services. Healthy people 2010: understanding and improving health. 2nd ed. Washington, DC: US government printing Office 2000: 12-22.

12. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the framingham heart study. *Lancet*. 2001; 358: 1682-1686.
13. Suzanne Oparil, pathogenesis of hypertension *Ann Intern Med*. 2003; 139:761-776.
14. Rebbeck TR, Turner ST, Sing CF. Probability of having hypertension. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 727-734.
15. Fuentes RM, Notkola I-L, Shemeikka S, et al. Familial aggregation of blood pressure. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 441-445.
16. Dominiczak AF, Negrin DC, Clark JS, et al. Genes and hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 164-172.
17. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research. *Am J Cardiol* 2001; 87: 129-135.
18. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol*. 1977; 106: 284-5.
19. Longini IM, Higgins MW, Hinton PC, Moll PP, Keller JB. Environmental and genetic sources of familial aggregation of blood pressure in Tecumseh Michigan. *Am J Epidemiol*. 1984; 120: 131-44.
20. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001; 104: 545-56.
21. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*. 2001; 293: 1107-12.
22. Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Etiology and pathogenesis of essential hypertension. In: Crawford MH, DiMarco Jp, eds. *Cardiology*. London: Mosby international; 2000:3.1-3.10.

23. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 29-42.
24. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992; 71: 169-80.
25. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, Emelianov D, Vlietinck R, Fagard R. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens*. 1999; 17:9-17.
26. Fornage M, Amos CI, Kardina S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation*. 1998; 97: 1773-9.
27. O'Donnell CJ, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 97: 1766-72.
28. Williams SM, Addy JH, Philips JA III, et al. Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 2-6
29. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, et al. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 293-301.
30. Konje JC, Bell JC, Morton JJ, et al. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci* 1996; 91: 169-175.
31. Manalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans. *Kidney Int* 2000; 58: 770-773.

32. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the atiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:171-175.
33. Brenner BM, Anderson S. The interrelationship among filtration surface area, blood pressure and chronic renal disease. *J Cardivasc Pharmacol* 1992; 19(suppl 6): S1-S7.
34. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2 suppl): 643S-651S.
35. Mascioli S, Grimm R Jr, Launer C, et al. Sodium chloride raises blood pressure in normotansive subjects. *Hypertension* 1991; 17(suppl 1):121-126.
36. Heer M, Baisch F, Kropp J, et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal* 2000; 278: F585-F595.
37. Tobian L. Dietary sodium chloride and potassium have effects on the pathophysiology of hypertension in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2suppl):606S-608S.
38. Campase VM, Tawadrous M, Bigazzi R, et al. Salt intake and plazma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension 1996; 28: 335-340.
39. Nickenig G, Strehlow K, Roeling J, et al. Salt induces vascular AT1 receptor overexpression in vitro and invivo. *Hypertension* 1998; 31:1272-1277.
40. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, Harano Y. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall in blood pressure. *Hypertension* 2000; 35: 864-868.
41. Bihorac A, Tezcan K, Özener Ç, et al. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13: 864-872.

42. Uzu T, Kazambe FS, Ishikawa K, et al. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 139-142.
43. Musuari L, Ceriati L, Taliani U, et al. Early abnormalities of left ventricular diastolic function of sodium-sensitive hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 711-716.
44. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001; 37: 429-432.
45. Chapleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Mechanisms of resetting of arterial baroreceptors: an overview. *Am J Med Sci*. 1988; 295: 327-34.
46. Guidi E, Menghetti D, Milani S, et al. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1131-1138.
47. Guo GB, Thames MD, Abboud FM. Arterial baroreflexes in renal hypertensive rabbits. Selectivity and redundancy of baroreceptor influence on heart rate, vascular resistance and lumbar sympathetic nerve activity. *Circ Res*. 1983; 53: 223-34.
48. Xie PL, Chapleau MW, McDowell TS, Hajduczuk G, Abboud FM. Mechanism of decreased baroreceptor activity in chronic hypertensive rabbits. Role of endogenous prostanooids. *J Clin Invest*. 1990; 86: 625-30.
49. Guo GB, Abboud FM. Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. *Am J Physiol*. 1984; 246: 80-9.
50. Chapleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Suppression of baroreceptor discharge by endothelin at high carotid sinus pressure. *Am J Physiol*. 1992; 263: 103-8.
51. Li Z, Mao HZ, Abboud FM, Chapleau MW. Oxygen-derived free radicals contribute to baroreceptor dysfunction in atherosclerotic rabbits. *Circ Res*. 1996; 79: 802-11.

52. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 1988; 11: 608-12.
53. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential longterm regulator of arterial pressure. *J Hypertens. Suppl*. 1996; 14: 159-65.
54. Kim JR, Kiefe CI, Liu K, Williams OD, Jacobs DR Jr, Oberman A. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. *Hypertension*. 1999; 33: 640-6.
55. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens*. 2000; 13: 99-105.
56. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000;13: 112-122.
57. Marcus R, Krause L, Weder AB, Dominguez-Meja A, Shork NJ, Julius S. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh Blood Pressure Study. *Circulation*. 1994; 90: 938-36.
58. Grassi G, Giannattasio C, Failla M, Pesenti A, Pretti G, Marinoni E, et al. Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension*. 1995; 26: 348-54.
59. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function: role in human hypertension. In: *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd Edition. Laragh Jh, Brenner BM, eds. New York: Raven Pr; 1995: 1349-58.
60. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Eng J Med*. 1992;327: 1912-18.
61. Ziegler MG, Mills P, Dimsdale JE. Hypertensives pressor response to norepinephrine. Analysis by infusion rate and plasma levels. *Am J Hypertens*. 1991;4:586-91.

62. Bianchetti MG, Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Ferrier C. Blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. *Kidney Int.* 1986;29:882-8.
63. Joseph L. Izzo, Jr, MD. Primer hipertansiyon. In: Theodore L. Googfriend, James R. Sowers. Nobel tıp kitabevi, 2004.
64. Turner ST, Sing CF. Erythrocyte sodium transport and the probability of having hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 829-837.
65. O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III- automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322: 1110-1114.
66. O'Brien E, Asmar E, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821-848.
67. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; 34: 267-272
68. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-881.
69. Khattar RS, Swales JD, Dore C, Senior R, Lahiri A. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 783-789.
70. Pickering T, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 795-796.
71. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens* 21(suppl2):S11-S18.
72. Steassen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. *JAMA* 1997; 278: 1065-1072.

73. Jula A, Puukka P, Karanko H. Multiple clinic and home blood pressure measurements versus ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; 34:261-6.
74. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-546.
75. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, et al. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1071-1076.
76. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: Ohosama study. *Hypertension* 1998; 32: 255-9.
77. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pasqual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension; a prospective study *Hypertension* 1998; 31: 712-8.
78. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981-1989.
79. Sander D, Kukla C, Klingerhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3 year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536-1541.
80. Sega R, Corrao G, Bombeli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002; 39: 710-714.
81. 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. *Circulation* 1997; 95: 1460-70.

82. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1339-1344.
83. Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M, et al. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1352-1357.
84. Van Boxtel MPJ, Gaillard C, Houx PJ, et al. Is nondipping in 24 h ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? *J Hypertens*. 1999; 16: 1425-1432.
85. Phillips RA, Sheinart KR, Godbold JH, et al. The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. *Am J Hypertens* 2000;13: 1250-1255.
86. Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1995; 43: 382-387.
87. Pierdomenico SD, Lapenna D, Gugliemmi MD, et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 511-518.
88. Marques GD, Quinto BM, Plavnik FL, Krieger JE, Marson O, Casarini DE. N-domain angiotensin I converting enzyme with 80 kDa as a possible genetic marker of hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 693-701.
89. Nakai K, Itoh C, Miura Y. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in Japanese population. *Circulation* 1995; 91: 2199-2202.
90. Cambien F, Poirrier O, Lecerf et al. Deletion polymorphism in the gene for ACE is potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.
91. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW et al. ACE DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-1075.

92. Marian AJ, Yu OT, Workman R et al. ACE polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085-1086.
93. Perticone F, Cervolo R, Cosco C et al. Deletion polymorphism of ACE gene and left ventricular hypertrophy in southern Italian patients. *JACC* 1997; 29:365-369.
94. Ohishi M, Fujii K. A potent risk factor for restenosis. *Nature Gen* 1993; 5: 324-325.
95. Freire M, Dijik D, Erman A, Boner G, Warram J and Krolewski A. DNA polymorphism in the ACE gene, serum ACE activity and risk of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2553-2558.
96. Zhou L, Xue YM; Luo R, Gao F. Association of insertion/deletion polymorphism in angiotensin converting enzyme gene with hypertensive type 2 diabetes mellitus. *Abstract* 2002; 22(9): 808-10.
97. Barley J, Bloockwood A, Miller M, Markandu N, Carter N, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the RAS in caucasian and afro-caribbean peoples. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 31-35.
98. Mondorf U, Russ A, Wiesemann A, Herrero M, Oremek G, Lenz T. Contribution of ACE gene polymorphism and AGT gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. *Amer J Hypertens* 1998; 11: 174-183.
99. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Kanai N, Hoshide S, Mitsuhashi T, et al. Endothelial cell damage and ACE I/D genotype in elderly hypertensive patients. *J Amer Coll Cardiol* 1998;32: 444-450.
100. Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y, Nozaki A, Amomoto K, Kadowaki T, et al. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a japanase general population. (the Shigaraki study). *Hypertens*.2002; 25(6): 843-8.

101. Todoraki M, Minami J, Ishimitsu T, Ohrui M, Matsuoka H. Relation between the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and blood pressure in Japanese male subjects. *J Hum Hypertens* 2003; 17(10): 713-8.
102. Sugiyama T, Morita H, Kato N, Kurihara H, Yamori Y, Yazaki Y. Lack of sex-specific effects on association between ACE gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertens* 1999; 22: 55-59.
103. Abbud Z, Wilson A, Cosgrove N, Kostis J. ACE gene polymorphism in systemic hypertension. *Amer J Cardiol* 1998; 81: 244-246.
104. Bedir A, Arık N, Adam B, Kılınç K, Gümüş T, Güner E. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1038-43.
105. Higashimori K, Zhao Y, Higaki J, Kaminati A, et al. Association analysis of a polymorphism of the ACE gene with essential hypertension in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Comm* 1993; 191: 339-404.
106. Barley J, Bloockwood A, Miller M, Markandu N, Carter N, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the RAS in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 31-33.
107. O'Donnell C, Lindpainter K, Larson M, Rao V, Ordovas J, Schaefer E, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97: 1766-1772.
108. Fornage M, Amos C, Kardia S, Sing C, Turner S, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation* 1998; 97: 1773-1779.
109. Gesang L, Liu G, Cen W, Qiu C, Zhuoma C, Zhuang L, Ren D, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with essential hypertension Tibetan population. *Hypertens*. 2002; 25: 481-5.

110. Nakano Y, Oshima T, Hiraga H, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M. DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 502-506.
111. Sunder-Plassmann G, Kiittler H, Eberle C, Hirschl MM, Woisetschlager C, Laggner AN, et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Crit Care Med* 2002, 30: 2236-41.
112. Celentano A, Mancia F, Crivaro M, Palmieri V, De Stefano V, Ferrara LA, et al. Influence of cardiovascular risk factors on the relation between ACE gene polymorphism and blood pressure in arterial hypertension. *J hypertension* 1998; 16: 985-991.
113. Chrostowska M, Narkiewicz K, Bigda J, Winnicki M, Pawlowski R, Rossi G. Ambulatory systolic blood pressure is related to the deletion allele of the angiotensin I-converting enzyme gene in young normotensives with parental history of hypertension. *Clin Exp Hypertension* 1998; 20: 283-294.
114. Schunkert H, Hense H, Holmer S, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the ACE gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* left ventricular hypertrophy 1994; 30: 1634-1638.
115. Orłowska-Baranowska E, Palacha G, Gaciong Z, Zakrzewski D, Baranowski R, Hoffman P, et al. Influence of insertion-deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis- differences in men and women. *Pol Arch Med.* 2002; 108: 855-66
116. Celentano A, Mancini F, Crivaro M, Palmieri V, Ferrara L, De Stefano V, et al. Cardiovascular risk factors, ACE gene I/D polymorphism, and left ventricular mass in systemic hypertension. *Amer J Cardiol* 1999; 83: 1196-1200.

117. Harap B, Christophe T, Cambien F, Poirier O, Raoux S, Chalmers J, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension* 2003; 42: 297-303.
118. Pontremoli R, Sofia A, Tirotta A, Ravera M, Nicolella C, Viazzi F, et al. The deletion polymorphism of the ACE gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Amer Soc Nephrol* 1996; 7: 2250-2258.
119. Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. Association between a deletion polymorphism of the ACE gene and left ventricular hypertrophy. *NEJM* 1994; 331: 1097-1098.
120. Paillard F, Chansel D, Brand E, Benetos A, Thomas F, Czekalski S et al. Genotype-phenotype relationships for the RAS in a normal population. *Hypertension* 1999; 34: 423-429.
121. Mayet J, O'kane K, Elton R, Johnstone H, Shahi M, Ozkor M, et al. Left ventricular hypertrophy, blood pressure and ACE genotype in untreated hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 595-597.
122. Pfeufer A, Osterziel K, Urara H, Borck G, Schuster H, Wienker TR. Angiotensin I-converting enzyme and heart chymase gene polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy. *Amer J Cardiol* 1996; 78: 362-364.
123. Yoneya K, Okamoto H, Machida M, Onozuka H, Noguchi M, Mikami T, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Amer Heart J* 1995; 130: 1089-1093.
124. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Ewans A, Cambou J, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial. *Nature* 1992; 359: 641-644.
125. Cong ND, Hamaguchi K, Saikawa T, Hara M, Sakata T. A polymorphism of angiotensinogen gene codon 174 and coronary artery disease in Japanese subjects. *Amer J Med* 1998; 104: 339-344.

126. Gardeman A, Fink M, Stricker J, Nguyen Q, Humme J, Katz N, et al. ACE I/D polymorphism: presence of the ACE D allele increases the risk of coronary artery disease in younger individuals. *Arteriosclerosis* 1998; 139: 153-159.
127. Ferrieres J, Ruidavets J, Fauvel J, Perret B, Taraszkiewicz D, Fourcade J, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in a low risk European population for coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 1999; 142: 211-216.
128. Ko YL, Ko YS, Wang SM, Chu PH, Teng MS, Cheng NJ, et al. Angiotensinogen and Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms and the risk factor coronary artery disease in Chinese. *Hum Genet* 1997; 100: 210-214.
129. Akbulut T, Bilsel T, Uyarel H, Terzi S, Aydın A, Sayar N, et al. Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin erken koroner arter hastalığı gelişimindeki rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 23-27.
130. Akar N, Aras O, Omurlu K, et al. Deletion polymorphism at the angiotensin -converting enzyme gene in türkish patients with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 491-5.
131. Nacak M, Davutoğlu V, Soydiñ S, Dinçkal H, Erbağcı B, Akçay M, Aynacıoğlu Ş. Association between angiotensin -converting enzyme gene polymorphism and coronary artery individuals of the South-Eastern Anatolian population- original investigation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 45-51.
132. Pontremoli A, Sofia A, Tirotta A, Ravera C, Nicolella F, Viazzi G, et al. The deletion polymorphism of the Angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am. Soc.Nephrol.* 1996; 7: 2550-2558.
133. Redon J, Chaves FJ, Liao Y, Pascual JM, Rovira E, Armengod ME, Cooper RS. Influence of the I/D polymorphism of the angiotensin I-

- converting enzyme gene on the outcome of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension*. 2000; 35: 490-5.
134. Schmidt S, Ritz E. Genetics of the renin-angiotensin system and renal disease: A progress report. (review) *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 146-151.
 135. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tmonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependet diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996; 50(2): 657-64.
 136. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, miki T. An interaction between systolic blood pressure and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on carotid atherosclerosis. *Hypertens* 2002; 25: 875-80
 137. Losito A, Selvi A, Jeffery S, Afzal A, Parante B, et al. . Angiotensin I-converting enzyme gene I/D polymorphism and carotid artery disease in hypertension. *Amer J Hypertension* 2000; 13: 128-133.
 138. Jeng JR. Carotid thickening, cardiac hypertrophy, and angiotensin - converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 111-119.
 139. Procopciuc L, Popescu T, Jebelenau Gh, Pop D, Zdrenghea D. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene. *J Cell Moll Med* 2002; 6: 245-250.
 140. Tiret L, Ricard S, Poirier O, Arveiler D, Combou J, Luc G, et al. Genetic variation at the angiotensinogen locus in relation to high blood pressure and myokardial infarktion. The ECTIM study. *J Hypertension* 1995; 13: 311-317.
 141. Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Tamura K, et al. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest* 1994; 93: 1285-1287.
 142. Jeunamaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev Y, Lifton R, Williams C, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1995; 71: 169-180.

143. Fenandez-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Revert L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension. Relation with target organ damage. *Amer J Hypertens* 1999; 11: 439-444.
144. Rotimi C, Cooper R, Ward R, Morrison L. The role of angiotensinogen gene in human hypertension: absence of an association among African Americans. *Genet Epidemiol* 1994; 11: 339
145. Niu T, Xu X, Rogus J, Zhou Y, Chen C, Yang J, et al. Angiotensinogen gene and hypertension in Chinese. *J Clin Invest* 1998; 101: 188-194.
146. Cheung B, Leung R, Shiu S, Tan K, Lau C, Kumana C. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and hypertension in Chinese. *J Hypertension* 1998; 16: 1137-1140.
147. Ortlepp JR, Metrikat J, Mevissen V, Schmitz F, Allbrecht M, Maya-Pelzer P, et al. Relation between angiotensinogen M235T gene polymorphism and blood pressure in a large, homogeneous study population. *J Hum Hypertension* 2003; 17: 555-9.
148. İsbir T, Agachan B, Yılmaz H, Akoğlu M. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M- M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Exp Mol Med* 2003; 35(6): 545-549.
149. Vasku A, Soucek M, Znojil V, Rihacek I, Tschoplova S, Strelcova L et al. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension. *Kidney Int* 1998; 53: 1479-1482.
150. Danser A, Derkx F, Hense H, Distler A, Sharma A. Angiotensin M235T and angiotensin converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels.
151. Jeng JR. Left ventricular mass, carotis wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Amer J Hypertens* 1999; 12: 443-450.

152. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mantysaari M, Viitasalo M, Kainulainen K, Kontula K. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Amer Coll Cardiol* 1999; 34: 494-499.
153. Chen P, Jiang YF, Cheng K. Meta-analysis on the association of AGT M235T polymorphism and essential hypertension in Chinese population. 2003 Aug; 24(8): 711-4.
154. Marin P, Julve R, Chaves FJ, Giner V, Pascual Jm, Armengod ME and Redon J. Polymorphisms of the angiotensinogen gene of microalbuminuria in essential hypertension: a 3 year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 25-31.
155. Arnett DK, Borecki IB, Ludwig EH, Pankow JS, Myers R, Evans G et al. Angiotensinogen and angiotensin converting enzyme genotypes and carotid atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities and the NHLBI family heart studies. *Atherosclerosis* 1998; 138: 111-116.
156. Barley J, Markus H, Brown M, Carter N. Lack of association between angiotensinogen polymorphism (M235T) and cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 681-683.
157. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guideliness Committe. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
158. De Mello WC and Danser AH. Angiotensin II and the heart: on the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1183-1188.
159. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, et al. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: expanding the field. *Hypertension* 2001; 38(6): 1382-1387.
160. Mondry A, Loh M, Liu P, Zhu A and Nagel M. Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrology* 2005, 6: 1.

161. Morshed M, Khan H, Akhteruzzaman S. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals of the Bangladeshi population. *J Biochem Mol Biol.* 2002; 35(3): 251-4.
162. Gesang L, Liu G, Cen W, Qiu C, Zhuoma C, Zhuang L, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in a tibetan population. *Hypertens Res* 2002; 25(3): 481-5.
163. İsmail M, Akhtar N, Nasir M, Firasat S, Ayub Q, Khaliq S. Association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in young Pakistani patients. *J Biochem Mol Biol.* 2004; 37(5): 552-5.
164. Poch E, Sierra Ad A, Gonzales-Nunez D, Oriola J, Redon J, Marin P et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and essential hypertension. *Med Clin.* 2002; 118(15): 575-9.
165. Stankovic A, Zivkovic M, Alavantic D. Angiotensin I-converting enzyme gene polimorphism in a serbian population: a gender specific association with hypertension. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002; 62(6): 469-75.
166. Li X, Wang L, Han X. Assocation between angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension. Article in Chinese 2001. Aug; 18(4): 292-5.
167. Yoshikazu M, Uichi I, Hitoshi E, Yukihiro H, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in essential hypertension based on ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1997; 10: 786-789.
168. Diet F, Graf C, Mahnke N, Wassmer G, Predel H, et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *European Journal of Clinical Investigation (abstract)* 2001; 31(10): 836
169. Perticone F, Ceravalo R, Cosco C, Trapasso M, Zingone A, 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.
170. Karaali ZE, Agachan B, Yilmaz H, Isbir T. Angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphisms and effects of left ventricular hypertrophy in Turkish myocardial infarction patients. *Acta Cardiol.* 2004 Oct;59(5):493-7.
 171. Tezcan H, Tuğlular S, Çiftcioğlu C ve ark: Türk hipertansif hastalarda anjiyotensin-konverting enzim gen polimorfizmi ve sol ventrikül hipertrofisi ilişkisi. *Türk Kard Dern Arş* 2002; 2:742-8.
 172. Fernandez-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms in essential hypertension and nepphroangiosclerosis. *Kidney Int.* 1998; 53: 1743-47.
 173. Ng D.P, Tai B.C, Koh D, Tan K.W and Chia K.S. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 2005.
 174. Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Stolarz K, Olszanecka A, Kieć-Wilk B, Dembińska-Kieć. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism. *Polilsh heart journal* 2004; 61: 7.
 175. Chapman CM, Palmer LJ, McQuilan BM, Hung J, Hunt C, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen gene are associated with carotid intimal-medial thickening in females from a community-based population. *Atherosclerosis.* 2001; 159(1): 209-17.
 176. Tabara Y, Kohara K, Nakura J, Miki T. Risk factor gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet.* 2001; 46(5): 278-84.