



Dr. B. Murat Yalçın*, Dr. Esra Yalçın**

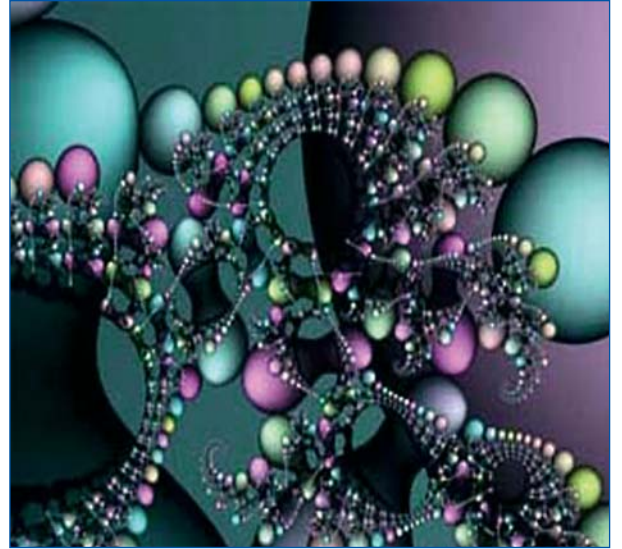
Erişkinlerde ortalama prevalansı %25'lere ulaşan hipertansiyonun etiolojisine yönelik kabul gören görüş, HT'nin çevresel etmenlerle poligenik etmenlerin etkileşiminden kaynaklandığı yönündedir. Bu yazıda esansiyel hipertansiyon etiolojisinde rol oynadığı düşünülen monogenik ve poligenik genotiplerle ilgili bilgiler derlenmiştir.

Giriş

Hipertansiyon (HT) dünyada oldukça yaygın ve çok yönlü bir toplum sağlığı sorunudur. Neden olduğu diğer organ hastalıkları aracılığı ile hasta mortalite ve morbitesi üzerinde oldukça önemli etkileri vardır. HT birinci basamak hekimliğinin günlük pratiğinin oldukça önemli bir kısmını oluşturmaktadır. 1997 yılında ABD'de ilk basamak sağlık hizmetlerine yapılan en sık ikinci başvuru, %6,7 ile HT oluşturmuştur (1). Esansiyel HT olguların %95'ini, diğer tüm nedenler %5'lik bölümünü oluşturmaktadır.

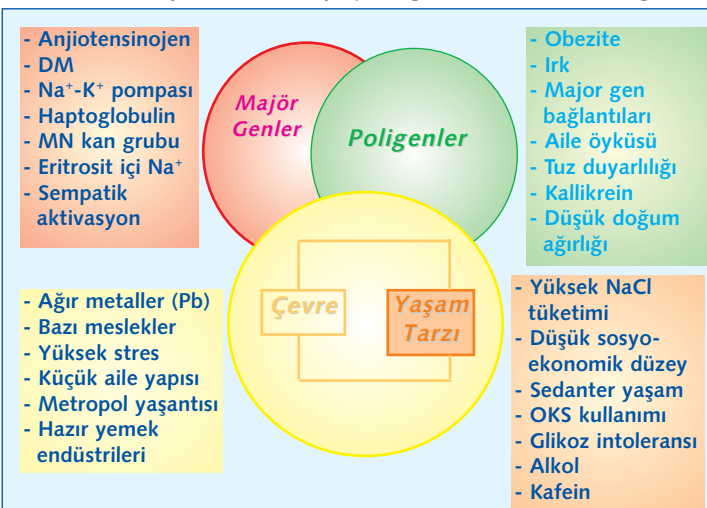
Önceki yıllarda bu kadar yaygın bir hastalığın etiopatogenezini açıklamaya yönelik kuramlar genellikle doyurucu olmaktan uzak kalmış ve sorunu tam olarak kavrayamamış gözükmetedir (2). Bu hipotezlerin ortak noktası, HT'nin basit mekanizmalara bağlı, oldukça homojen hasta gruplarında izlendiği yönündeydi. Bugün için kabul gören modern görüş, HT'nin çevresel etmenlerle, poligenik etmenlerin birbirleri ile etkileşmesinden kaynaklanan oldukça karmaşık, bireysel etiolojiye sahip bir hastalık olduğu yönündedir (3) (Şekil 1).

Otuz yıl kadar önce esansiyel HT'nin etiolojisindeki genetik yapının önemi hakkında ilk çalışmalar başlamıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda pozitif aile öyküsünün etiopatogenezde etkin olduğu,



anne ya da babadan biri hipertansif ise çocuklarında HT gelişme riskinin iki kat arttığı saptanmıştır (4). Montreal evlat edinme çalışmasında, HT'ye genetik yatkınlık ve uzun süre aynı çevrede yaşamının buna olan etkisi araştırılmış, genetik etmenlerin, olguların %20-30 gibi önemli bir kısmında etkin olduğu anlaşılmıştır (5).

Hipertansif hastalarda genetik etmenler temelde iki grup olarak incelenmektedir. Bunlar monogenik ya da poligenik formlardır. Monogenik formlar daha ender izlenirken



Şekil 1. Hipertansiyon etiopatogenezini oluşturan öğeler.



*Uzm.; AÇS-AP Merkezi, Aile Hekimliği, Edirne
**Arş. Gör.; Trakya Ü. Tıp Fak. Nöroloji AD, Edirne

Kaynaklar:

- 1- Dosh MS: The treatment of adults with essential hypertension. The J Family practice (serial on line) 2002 http://www.jfp.online.com
- 2-Swales J.D: Manuel Of Hypertension; Oxford: Blackwell Science Press; 1995: 5-20
- 3-Health Related Topics: Hypertension: Prevalence and mortality due to hypertension in developed and developing countries. Hypertension Task Force 2002.(Serial online) http://www.who.int/whosis.
- 4- Carretero OA, Oparil S: Essential Hypertension Part I: Definition an Etiology. Circulation 2000;101: 329-335
- 5- Montreal
- 6- Manunta P, Vecchio DL, Amar K, Bianchi G: Genetic determinants and renal mechanisms in essential hypertension. J Human Hypertension. 1996; 10(10):649-656
- 7- Izewa H, Yamada Y, Okada T, Tanaka M, Hirayama H, Yokota M; Prediction of genetic risk for hypertension. Hypertension 2003;(10)1161:164-175
- 8- Campese V M: Why is salt-sensitive hypertension so common in blacks? Nephrology Dialysis Transplantation 1996; 12:399-403
- 9- Luft F.C: Molecular genetics of salt-sensitivity and hypertension. Drug Metabolism and Disposition 2001;(29): 4:500-504
- 10- Bihorac A, tezcan H, Özener Ç, Oktay A, Akoğlu E: Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. American J Hypertension 2000;13:864-872
- 11- Law CM, Sheill AW: Is blood pressure inversely related to birth weight? The stenght of evidence from a systemic review of the literature. J Hypertension 1996;14:935-941
- 12- Walker BR, McConnachie A, Noon JP, Webb DJ, Watt GCM: Contribution of parental blood pressures to association between low birth weight and adult high blood pressure: cross sectional study. BMJ 1998;316:834-837
- 13- Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Merotti A. Syndrome X and mortality: A population-based study. Risk Factors and Life Expenctancy Research Group. Am J Epidemiol 1998;148: 958-966
- 14- Lalouel JM, Rohrwasser A, Terrerros D, Morgan T, Ward K:

temelde sorun kan basıncını düzenleyen sistemlerin genlerindeki nokta mutasyonla oluşan genotip değişiklikleridir. Çok daha sık olduğu düşünülen poligenik formda ise oldukça heterojen birçok sorun grubu aynı hastada bulunabilir (6).

Poligenik HT

Poligenik HT özellikleri sıralanacak olursa; tuza duyarlı HT, idrarda artmış kortizol, eritrosit membranından iyon geçiş bozuklukları, idrar kallikrein atılım defektleri, barorefleks duyarlılığı, sempatik sinir sistemi aşırı aktivasyonu, renin-anjiyotensin sistemi bozuklukları gibi birçok değişik sorun izlenmektedir (7).

Özellikle tuza duyarlı HT konusunda ciddi araştırmalar yürütülmektedir. İlk olarak ABD'de yaşayan zencilerin kan basınçlarının (KB) Afrika'dakilere göre yüksek saptanması ile gündeme gelmiş ve arkasından aslında tüm ırklarda görülebilen bir durum olduğu anlaşılmıştır. Afrika'da yaşayanlara karşı ABD'deki zenciler daha fazla kalori alıp (insülin duyarlılığı ve glikoz intoleransı), tuz tüketirler ve daha az fiziksel aktivite gösterip belirgin ölçüde obezdirler. Çekici bir teoriye göre, bu zencilerin ataları, Amerika'nın kolonileştirildiği kölelik devrinde, ani bir yapay seleksiyona, uğramışlardır (8). Afrika'dan Amerika'ya aylarca süren gemi yolculuğu sırasında binlercesi ölen bu insanlardan, böbreklerinde su ve tuz tutma yeteneği daha gelişmiş olanların yaşamda kalma şansı daha fazla olmuştur. Ayrıca genotipleri düşük tuz ve kalori alımına uyum sağlayan zencilerin çevresel koşullarının değişmesi, fizyolojik sistemlerince desteklenmemiştir. Normalde yüksek NaCl (>110 mmol/6 gr/gün) alımına fizyolojik yanıt renal kan akımının hızlanması sonucunda glomerül filtrasyon hızının artışıdır. Tuza duyarlı bireylerde ise tuz alımı ile renal kan akımı azalırken intraglomerüler basınç düşer. Bu bireylerde renal fonksiyon (basınç-

natriürez) eğrisi tuza dirençli olanlardan daha düşüktür (9). Sonuçta tuza duyarlı bireylerde idrara tuz geçişi çok daha yavaş olmakta ve vücut tuzu tutmaya eğilim göstermektedir. Tuza duyarlı olan hastalarda diğerlerine göre daha ciddi kardiyovasküler ve renal prognoz izlenmektedir (10).

Düşük Doğum Ağırlığı: İlk kez 20 yıl kadar önce düşük doğum ağırlığına sahip çocukların erişkin yaşlarda HT geliştirmeye eğilimli oldukları öne sürülmüştür (11). Ayrıca bu bireylerin ileri de diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve visseral obeziteye sahip olma riskinin normal bireylere göre daha yüksek seyrettiği rapor edilmiştir. Çelişkili sonuçlar alınsa da, yapılan çalışmalarda her 1 kg eksik doğum tartısının ileride 2,24 mmHg sistolik kan basıncında artışla sonuçlandığı gösterilmiştir (12). Bu konu ile ilgili temel görüş, bu bireylerdeki nefron sayısının normalin altında olduğu ve böbrek süzme alanının azalmasıyla HT'nin oluştuğu yönündedir.

Sendrom X (Raven Hastalığı): Raven (13) tarafından tanımlanan bu sendromun bileşenleri, yüksek trigliserid düzeyleri, obezite, hiperinsülinemi, düşük HDL düzeyi ve HT'dir. Raven sendromunun genetik geçişi ve ailesel dağılımları oldukça iyi tanımlanmıştır. Bu olguların bazılarında saptanan yüksek serum anjiyotensinojen düzeyleri yüksek KB'yi açıklayabilirken tüm olgulardaki tabloyu yansıtmamaktadır.

Monogenik HT: Monogenik esansiyel HT nedenleri ile ilgili bugüne kadar suçlanmış mutasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Önemli olanları ise glukokortikoid yanıtı aldesteronizm, Addusin gen defektleri, AME sendromu, Liddle hastalığı, GYS-1 mutasyonu olarak sıralanabilir.

Glukokortikoid Yanıtlı Aldosteronizm: Otozomal dominant geçişli bu sendrom, aldosteron sentoz genindeki mutasyon

Tablo 1. Esansiyel hipertansiyon etiyolojisinde suçlanan genetik bozukluklar.

Genetik mutasyon	Mekanizma	Kaynak
Glukokortikoid Resöptörleri	Artan Glukokortikoidler	Watt ve ark., 1992
Anjiyotensinojen Gen Polimorfizmi	Artan Anjiyotensinojen	Jeunomaitre ve ark., 1992
SA Geni	Bilinmiyor	Iwai ve ark., 1994
Lipoprotein Lipaz	İnsülin Rezistansı	Wu ve Ark., 1996
Kalitsal Hiperaldosteronizm	Artan Mineralokortikoid Etki	Lifton ve ark 1992
Doğumsal Adrenal Sendrom	Artan Mineralokortikoid Etki	Mune ve ark., 1995
Liddle Sendromu	Hipopotasemi	Shimkets ve ark., 1994
Gitelman Sendromu	Hipopotasemi	Simon ve ark., 1996
Polistik Böbrek Hastalığı	Böbrek Kistleri	Reeders ve ark., 1986

Angiotensinogen in essential hypertension: From genetics to nephrology. J the American Society of Nephrology 2001;12:606-615

15- Tripodi G, Valtorta F, Torielli L, Chiergatti E, Salardi S et al: Hypertension-associated point mutations in the Adducin-? and β subunits affect Actin cytoskeleton and ion transport. The American Society for Clinical Investigations 1996;2815-2822

16- Ferrandi M, Salardi S, Tripodi G, Barassi P, Rivera R, Manunta P: Evidence for interaction between adducin and Na^+ - K^+ -ATPase: relation to genetic hypertension. The American Physiological Society 1999;17:1338-1349

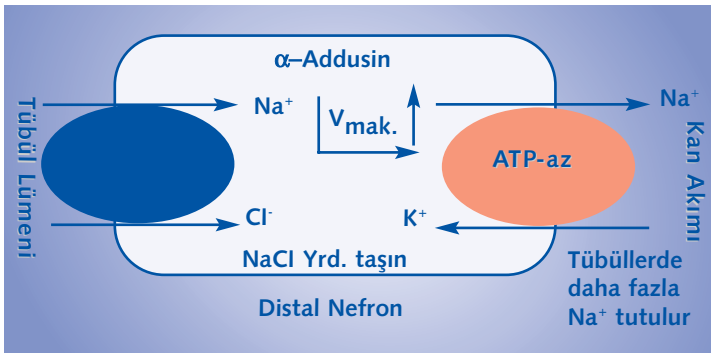
17- Luft F: Finlands Hypertensionsförening R.F: Symposium on Insulin resistance and hypertension. Genes related to cardiovascular disease. Tempera Leiras pub. 1999;6:24-27

18- Coulfield M, Lavender P, Newell-Price J, Kamdar S, Farral M et al: Angiotensinogen in human essential hypertension. Hypertension 1996;28:1123-1125

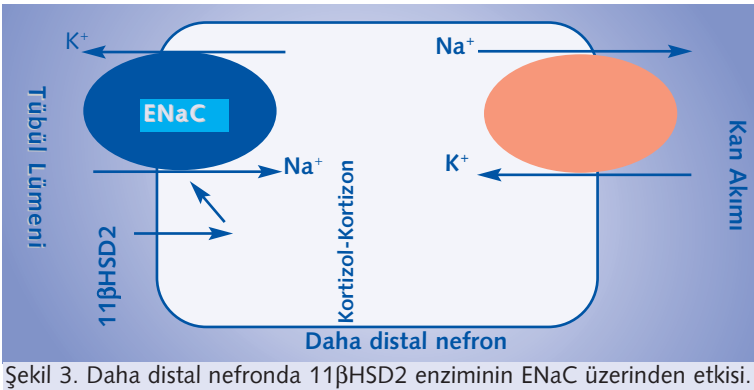
19-Cusi D, Bianchi G: Renal mechanism of genetic hypertension: from the molecular level to the intact organism. Kidney International 1996;49(6):1754-1759

sonucunda ortaya çıkar (14). Aldosteron salınımı tamamen ACTH kontrolünde kalmaktadır. Doğumdan itibaren şiddetli HT bulunan olgularda, 30'lu yaşlarda serebrovasküler hemorajiler izlenebilmektedir. Hastalarda renin düzeyleri baskılanmıştır, ancak hipokalemi görülme sıklığı düşüktür. Tedavide düşük doz steroid kullanılmaktadır.

Addusin Geni: Halen HT hastalarında izlenen iyon taşınımındaki farklılıkların açıklanabilmesi için araştırılmaktadır (15). Hücre iskeleti ve integral membran proteinleri, epitelial ve nöron hücrelerinde polaritenin sağlanması ve iyon taşınımında önemli bir rol oynamaktadır. Aktin kökenli hücre-iskeleti özellikle nefron tübül hücrelerinde üç değişik iyon taşıyıcısıyla ilişkilidir. Bunlar sırasıyla epitelial Na^+ kanalları, Na^+ - K^+ - Cl^- yardımcı taşıyıcısı ve Na^+ - K^+ -ATPaz proteinleridir (16). Bu hücre-iskeleti proteinlerini oluşturan aktin/spektrin ağı bir heterodimer protein olan Addusin tarafından kontrol edilmektedir. Addusin genindeki defektler, Na^+ - K^+ pompa aktivasyonunda (V_{mak}) ciddi bir artışa neden olarak tübüllerde daha fazla Na^+ tutulmasına yol açmaktadır (Şekil 2). Addusin genindeki defektlerin İtalyan ve Fransız tuza duyarlı HT hastalarında varlığı gösterilmiştir (17).



Şekil 2. Alfa-Addusinin distal nefrondaki etkisi.



Şekil 3. Daha distal nefronda 11βHSD2 enziminin ENaC üzerinden etkisi.

Belirgin Mineralokortikoid Fazlalığı Sendromu (AME: apparent mineralocorticoid excess):

Otozomal resesif geçiş gösteren bu sendromda sorun 11β-hidroksi steroid dehidrogenaz enziminin daha çok böbreğe özel izoformundadır. Normalde mineralokortikoid reseptör düzeyinde aktif olan kortizol, bu enzim sayesinde, inaktif metabolit olan kortizona dönüşmektedir (18). 11βHSD2 genindeki defekt sonucunda, inaktif metabolite dönüşemeyen kortizol, renin-anjiotensin sistemini baskılamakla birlikte, mineralokortikoid reseptörleri üzerinden Na^+ tutulmasına yol açıp, kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (Şekil 3). Olgularda polimorfizm sonucunda genotipik değişimler izlenilmektedir. Tanı, idrardaki kortizol/kortizon oranındaki artışın görülmesi ile konulmaktadır.

Liddle Sendromu: Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Erken dönemde hipokalemik hipertansiyon ile birlikte düşük renin ve aldosteron düzeyleri izlenir (19). Klinik duruma yol açan sorun distal tübül hücrelerindeki epitelial sodyum kanallarındadır (ENaC). ENaC birbirinin benzeri üç ayrı (α , β , γ) bileşene sahiptir. Bu kanalların başlıca görevleri aldosteronun etkisi altında Na^+ geri emilimidir. Onaltıncı kromozomda bu geni kodlayan enzimdeki defekt sonucunda bu kanallar aşırı aktivasyon göstermekte, renal Na^+ geri emilimi ve K^+ salınımı artmaktadır.

Kas Glikojen Sentaz Geni (GYS-1): Glikojen sentaz enzimi kas dokusuna insülin uyarımı ile glikojen alma mekanizmalarında kilit rol oynamaktadır. GYS-1 geni buna bağlı olarak iskelet kasına bağlı insülin direncinde önemli bir aday olarak görülmektedir. GYS-1 genin değişik polimorfik çeşitleri ile insülin direnci, tip-2 DM ve HT arasındaki ilişki bir çok çalışmada gösterilmiştir (17).

İnsan genomu çalışmaları hastalıkların anlaşılması konusunda oldukça önemli sonuçlar vermekte ve pek çok hastalığın temel yapısını moleküler düzeyde kavramamıza yol açmaktadır. Esansiyel HT'nin gizemli altyapısının kavranması için eldeki ipuçlarının değerlendirilmesi sonucunda çalışmalar moleküler genetik araştırmalara kaymıştır. Bu konudaki en umut veren çalışmalar ise, böbreklerdeki iyon değişimi mekanizmaları üzerinde yoğunlaşmıştır.