

Bölüm

2

Hipertansiyonun Moleküler Temelleri ve Genetik Yatkınlık

Saadet ÇELİKÖZLÜ¹

Hipertansiyon dünyada oldukça yaygın ve çok yönlü bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü 2015 verilerine göre dünyada 1,13 milyar insan hipertansiyon hastasıdır. Dünya genelinde erkeklerin 1/5'i, kadınların 1/4'ü hipertansiyon problemi ile yüz yüzedir⁽¹⁾.

Erişkinlerde ortalama prevalansı % 25'lere ulaşan hipertansiyonun etiyolojisine yönelik çalışmalar, hipertansiyonun çevresel etmenlerle poligenik etmenlerin etkileşiminden kaynaklandığını ortaya koymaktadır.

Hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu düşünülen birçok gen olmasına rağmen, hipertansiyon için aile içi geçiş çoğunlukla Mendel ve multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır. Ailesel hipertansiflerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ve kan basıncı karşılaştırması çalışmalarında kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır⁽²⁾. Hatta çalışmalar aynı bireylerin, birinci derece akrabalarında hipertansiyon olması durumunda, yüksek kan basıncına maruz kalma oranlarının 1,6 kat daha fazla olduğunu göstermiştir⁽³⁾. Yapılan çalışmalarda, kan basıncı varyasyonuna genetik katkının % 30 ila % 50 arasında değiştiği ortaya konmuştur⁽⁴⁾.

Hipertansiyonun kan basıncı düzenleyici sistemlerindeki hataların bir sonucu olarak geliştiği söylenebilir. Kan basıncını düzenleyen moleküler, biyokimyasal ve genetik süreçler zincirindeki hatalar hipertansiyona neden olmaktadır. Esansiyel ve sekonder hipertansiyon ile ilgili yapılan genetik çalışmalara bakıldığında her ikisi için de ortak mekanizmanın böbrek renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve böbrek tuz tutulumunda meydana gelen değişiklikler üzerinden olduğunu göstermektedir. Kan basıncı ile ilgili gen bölgelerini tespit etmek için yapılan gen taramalarında, neredeyse bütün kromozomların çeşitli bölgelerinde kan basıncı bozukluğu ile ilişkili genler ortaya çıkarılmıştır⁽³⁾.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, saadet.celikozlu@dpu.edu.tr

Sonuçta tuza duyarlı bireylerde idrara tuz geçişi daha yavaş olmakta ve vücut tuzu tutmaya eğilim göstermekte ve hipertansiyon gelişimine sebep olmaktadır.

Bu duruma örnek olarak ABD'de yaşayan zencilerin kan basıncı seviyelerinin Afrika'da yaşayanlara göre daha yüksek olması örnek verilebilir. Bir teoriye göre, ABD'de yaşayan zencilerin ataları, Afrika'dan Amerika'ya giderken, aylarca süren gemi yolculuğu sırasında binlercesi ölmüş fakat böbreklerinde su ve tuz tutma kapasitesi daha gelişmiş olanların hayatta kalma şansı daha fazla olmuştur. Bu sebeple ABD'ye ulaşabilenler tuza duyarlı oldukları için onların torunları olan şimdiki nesillerde de hipertansiyon daha fazla gözlenmektedir ⁽³⁷⁾.

Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığına sahip çocukların yetişkinlikte hipertansiyon hastası olmaya eğilimli oldukları tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre, her 1 kg eksik doğum ağırlığı ileride sistolik kan basıncında 2,24 mm/Hg'lik artışa sebep olmaktadır. Bu konu ile ilgili temel görüş, bu bireylerdeki nefron sayısının normalin altında olduğu ve böbrek süzme alınının azalmasıyla hipertansiyon oluştuğu yönündedir ⁽³⁷⁾.

Sendrom X (Raven Hastalığı)

Bu hastalıkta yüksek trigliserit düzeyi, obezite, hiperinsülinemi, düşük HDL düzeyi ve hipertansiyon gözlenmektedir. Bu hastalarda serum anjiyotensin seviyeleri yüksek seyretmekte ve yüksek kan basıncının sebebinin bu olduğu düşünülmektedir ⁽³⁷⁾.

Cinsiyet

Bazı kan basıncı allellerinin cinsiyet kromozomları üzerinde olması sebebiyle, kan basıncı genetiğinin cinsiyetle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunun dışınca cinsel fenotip ve hormonal durum gen ekspresyonlarını etkilemektedir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünyadaki erkeklerin 1/4'ü, kadınların ise 1/5'i hipertansiyon hastasıdır ⁽¹⁾. Erkeklerde hipertansiyon görülme oranının fazla olmasının bir nedeni, kan basıncı ile ilgili genlerin ekspresyonlarındaki hormonlara bağlı değişimler olabilir ⁽⁵⁾.

KAYNAKÇA

1. WHO, 2015, https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1.
2. Babalık, E. Hipertansiyon Patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2015; 18 (2), 25-32.
3. Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama, Edouard J. Battegay, Gregory Y. H. Lip, George L. Bakris, Çeviri Editörü: Ömer Kozan, 2009, Avrupa Tıp Kitapçılık Bilim Yayınları: 63, İstanbul.
4. Kunes, J., Zicha, J. The Interaction of Genetic and Environmental Factors in the Etiology of Hypertension. *Physiological Research*, 2009; 58, (2), 33-41.
5. Hipertansiyon, Suzanna Oparil, Michael A. Weber. Çeviri Editörleri: Alaattin yıldız, Vakur Akkaya, 2006, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul.

6. Smith, J.D., Colville, D., Lyttle, N., et al. Increased microvascular disease in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome: a case control cross sectional observational study. *Ophthalmic Genetics*, 2009; 40 (2), 129-134. DOI: 10.1080/13816810.2019.1589528.
7. Storey, H., Savige, J., Sivakumar, V., et al. COL4A3/ COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *Journal of American Society of Nephrology*. 2013; 24, 1945–1954. DOI:10.1681/ASN.2012100985.
8. Çam, F.S., Güray, M. Alport Sendromu: Histopatolojisi ve Moleküler Patogenezi. *The Medical Journal of Kocatepe*, 2004; 5 (3), 13-16.
9. Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2019; 23, 158–168. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1629-4>.
10. Rheault, M.N., Kashtan, C.E. Inherited glomerular diseases. *Pediatric Nephrology*. 2015; 7, 777-803. DOI:10.1007/978-3-540-76341-3_26.
11. Cosgrove, D., Kalluri, R., Miner, J.H., et al. Choosing a mouse model to study the molecular pathobiology of Alport glomerulonephritis. *Kidney International*, 2007; 71 (7), 615–618. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002115>
12. Wan Roeyen, C.R.C., Martin, I.V., Drescher, A., et al. Identification of platelet-derived growth factor C as a mediator of both renal fibrosis and hypertension. *Kidney International*, 2019; 95, 1103–1119. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.031>.
13. Uçar, T., Yalçınkaya, F., Turner, N. Renal tübüler transport, diuretikler, Bartter ve Gitelman sendromlarının genetik temeli. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology Association*, 1998; 4, 173-178.
14. Bao, M., Cai, J., Yang, X., et al. Genetic screening for Bartter syndrome and Gitelman syndrome pathogenic genes among individuals with hypertension and hypokalemia. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2019; 41 (4), 381-388. DOI: 10.1080/10641963.2018.1489547.
15. Takeuchi, Y., Mishima, E., Shima, H., et al. Exonic mutations in the SLC12A3 gene cause exon skipping and premature termination in Gitelman syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology, JASN*, 2015; 26 (2), 271–79. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013091013>.
16. Seyberth, H.W., Weber, S., Komhoff, M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*, 2017; 29 (2), 179–86. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000447.
17. Pastores, G.M., Lien, Y.H. Biochemical and Molecular Genetic Basis of Fabry Disease. *Journal of the American Society of Nephrology, JASN*, 2002; 13 (2), 130–133. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000015236.70757.C4>
18. Schiffmann, R., Warnock, D.G., Banikazemi, M., et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009; 24 (7), 2102–2111. DOI: 10.1093/ndt/gfp031.
19. Patel, M.R., Cecchi, F., Cizmarik, M., et al. Cardiovascular Events in Patients With Fabry Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011; 57 (9), 1093-1099. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.018.
20. Kayıkçıoğlu, M., Şimşek, E., Uçar, S.K., et al. Erişkin kalp hastalarında atlanan bir tanı: Fabry hastalığı. *Türk Kardiyoloji Derneği Ars*, 2017; 45 (6), 549-555. DOI: 10.5543/tkda.2017.68709.
21. Young Jr, W.F. (2007). Adrenal causes of hypertension: Pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Review in Endocrin and Metabolic Disorders*, 8, 309–320. DOI: 10.1007/s11154-007-9055-z.
22. Martucci, V., Pacak, K. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management, and Treatment. *Curr Probl Cancer*, 2014; 38 (1), 7–41. DOI:10.1016/j.currproblcancer.2014.01.001.
23. Karagiannis, A., Mikhailidis, D.P., Athyros, V.G., et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocrine-Related Cancer*, 2007; 14, 935–956. DOI:10.1677/ERC-07-0142.
24. Porath, B., Gainullin, V.G., Cornec-Le Gall, E., et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *The*

- American Journal of Human Genetics*, 2016; 98 (6), 1193-1207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>.
25. Koçyiğit, İ., Eroğlu, E. Erişkin Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Gelişmeler. *Nefroloji'de Yeni Tedaviler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri*; 2019. p.51-9.
 26. Türk Nefroloji Derneği, <http://www.nefroloji.org.tr/icerik.php?gid=27#:~:text=>
 27. Merta, M., Reiterova, J., Rysava, R., et al. Role of endothelin and nitric oxide in the pathogenesis of arterial hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiological Research*, 2003; 52, 433-437.
 28. Devuyst, O. Variable renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: a role for nitric oxide. *J Nephrol*, 2003; 16 (3), 449-452.
 29. Plouin, P.F., Perdu, J., La Batide-Alanore, A., Fibromuscular dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007; 2:28. DOI:10.1186/1750-1172-2-28.
 30. Adlam, D., Olson, T.M., Combaret, N., et al. Association of the PHACTR1/EDN1 Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 2019; 73 (1), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.085>.
 31. Celinska, E.W., Berrandou, T., Prejbisz, A., et al. Genetic Study of PHACTR1 and Fibromuscular Dysplasia, Meta-Analysis and Effects on Clinical Features of Patients The ARCADIA-POL Study. *Hypertension*, 2020; 76, 4-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14793.
 32. Ehret, G.B., Munroe, P.B., Rice, K.M., et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk, The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. *Nature*, 2010; 478, 103-109. doi:10.1038/nature10405.
 33. Ehret, G.B., Caulfield, M.J. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *European Heart Journal*, 2013; 34, 951-961. DOI:10.1093/eurheartj/ehs455.
 34. National Center for Biotechnology Information (NCBI). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
 35. Deng, Y., Rapp, J.P. Cosegregation of blood pressure with angiotensin converting enzyme and atrial natriuretic peptide receptor genes using Dahl salt-sensitive rats. *Nature Genetics*, 1992; 1, 267-272.
 36. Deng, A.Y. Genetic mechanisms of polygenic hypertension: fundamental insights from experimental models. *Journal of Hypertension*, 2015; 33, 669-680. DOI:10.1097/HJH.0000000000000479.
 37. Yalçın, M., Yalçın, E. Esansiyel hipertansiyonda genetik etmenler. *Sted*, 2004; 13 (1), 9-11.