

ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA M235T ANJİOTENSİNOJEN GEN POLİMORFİZMİ

ANGIOTENSİNOGEN GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Kağan KILINÇ¹ Abdülkerim BEDİR² Nurol ARIK³ Muhlise ALVUR⁴ Ali Fuat BODUR⁵

ÖZET

Esansiyel hipertansiyon, patogeneğinde çeşitli genlerin rol oynadığı poligenik bir hastalıktır. Kan basıncının regülasyonunda görev yapan renin-angiotensin sistemi (RAS) aynı zamanda hipertansiyon gelişimine de neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde angiotensinogen (AGT) genin genetik polimorfizm gösterdiği tespit edilmiştir. AGT'nin en yaygın iki varyantı T174M ve M235T'dir. Çeşitli populasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar sonunda, M235T varyantının diğer varyantlara göre esansiyel hipertansiyonla daha fazla ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Bununla beraber, AGT gen polimorfizminin hipertansiyonla ilişkisi etnik farklılıklar göstermektedir.

105 hipertansif hasta ve 56 normotensif kişiyi kapsayan bu çalışmamızda, Türk populasyonunda AGT 235T varyantının allel frekansı ve esansiyel hipertansiyonla ilişkisi incelenmiştir. MS-PCR'in (mutagenically seperated polymerase chain reaction) TD PCR (touchdown polimerase chain reaction) formatında kullanıldığında bu çalışmada 235T allel frekansı 0.43 olarak bulunmuştur ki bu değer beyaz ırk için tespit edilen değerler ile uyumludur. Çeşitli çalışmalarda bu polimorfizmin esansiyel hipertansiyonla ilişkisi farklı sonuçlar göstermekte olup, çalışmamızda AGT 235T varyantının esansiyel hipertansiyonla anlamlı bir ilişkisi gözlemlenmemiştir (P=0.54). Bununla beraber çalışmamızda hipertansif grupta TT homozigot genotipli hastaların diğer genotipli hastalara (TM+MM) göre anlamlı derecede daha yüksek sistolik kan basıncına sahip oldukları gözlemlendi (p<0.02).

Anahtar Kelimeler : Esansiyel Hipertansiyon, Anjiotensinogen, M235T Polimorfizm, Touchdown PCR

ABSTRACT

Essential hypertension is a polygenic disease indicating that several genes are involved in its pathogenesis. The renin-angiotensin system, which is involved in the regulation of blood pressure, may play an important role in the development of hypertension. It is shown that the angiotensinogen (AGT) gene had genetic polymorphism and most common variants of AGT are T174M and M235T. In several studies on various populations, it was observed that M235T variant is more related with essential hypertension than other variants. However, the relation between AGT gene polymorphism and hypertension shows ethnic differences.

We examined 105 hypertensive patients and 56 normotensive persons to estimate allele frequency of AGT 235T variant and to establish relationship with essential hypertension in Turkish population. In this study, originally, mutagenically seperated (MS) PCR was used in the form of touch down (TD) PCR. Frequency of 235T allele was found 0.43, which accords to previous studies results in whites. Several studies were shown differences about their relation with essential hypertension. In our study we have not observed any significant relationship between the variant of AGT 235T and essential hypertension (P=0.54). However, we observed that hypertensive patients with homozygous T genotype have higher systolic blood pressure than hypertensive patients with other genotype (TM+MM, p<0.02).

Key Words : Essential Hypertension, Angiotensinogen, M235T Polymorphism, Touchdown PCR

Bu yayın aynı isimli yüksek lisans tezinden (Samsun SBE,1999) revize edilmiş olup çalışmanın bir kısmı 1999 yılında Antalya'da Ulusal Biyokimya Kongresi'nde sunulmuştur.

¹Yrd. Doç. Dr. Gümüşhane Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

²Prof. Dr. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD

³Prof. Dr. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

⁴Prof. Dr. Medikal Park Samsun

⁵Yrd. Doç. Dr. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

GİRİŞ:

Hipertansiyen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hayat standartlarını kısaltan ve ölüme neden olan başlıca hastalıklardan biridir. Türk Hipertansiyon uzlaşısı raporuna göre 2012 yılı itibarı ile Türkiye’de halkın %30.3’ü hipertansiftir (1). Avrupa Hipertansiyon Derneği (EHS) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin (ECS) Arteryal Hipertansiyon Klavuzu ile Amerikan Ortak Ulusal Komitesi’nin üst üste 3 raporunda (JNC VI, VII ve VIII) yaş, çeşitli hastalıklarla ilişkili olma, primer veya esansiyel hipertansiyon olup olmamasına göre yapılmış çeşitli sınıflandırmalarda sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2-3). Esansiyel (primer-sebebi belli olmayan) hipertansiyon (EH), birçok genetik ve çevresel etmenin rol oynadığı çok faktörlü bir hipertansiyon çeşididir. Esansiyel hipertansiyon toplam hipertansiyon vakalarının %90’dan fazlasını oluşturmaktadır ve patofizyolojisinde stres, obezite, diyabet gibi etyolojik unsurlar yanında, çevresel etmenlerin tetiklediği sodyumun geri emilimi ile görevli bazı hormonların ve vazokonstriktörlerin sentezinin artışı, artmış ya da düzensiz renin aktivitesine bağlı olarak angiotensinojen II ve aldosteron üretiminin artışı gibi bazı genetik durumlarla da karşılaşılmaktadır (4-5).

Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması yolu ile kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunan çeşitli doku ve organları içeren sistemler bulunmaktadır. Bunlardan biri de renin–anjiotensin sistemidir (RAS). Anjiotensinojen (AGT) karaciğerden sentezlenerek dolaşıma verilir ve renin tarafından kısmen aktiflenir. Renin, Na^+ ve Cl^- değişimine hassas olan böbrek jukstaglomeruler (JG) hücrelerince sentezlenir. Renal sempatik sinirler, baroreseptör ve tuz konsantrasyonundan bağımsız olarak renin salınımını tetikleyebilir. Renin dolaşımında 30 dakika ile 1 saat arasında etkisini gösterir ve bu sürede anjiotensinojeni substrat olarak kullanarak anjiotensin I’e dönüştürür. Anjiotensin I de

akciğerlerde kapiller endotellerce sentezlenen anjiotensin dönüştürücü enzim (angiotensin converting enzim -ACE-) tarafından aktif olan anjiotensin II’ye çevirilir. Anjiotensin II güçlü bir vazokonstriktördür ve kan basıncının dakikalar içinde düzenlenmesine yardımcı olur (6).

RAS’ın hipertansiyonla ilişkisi olduğuna dair çalışmalar yanında inme, kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı gibi diğer bazı kalp damar hastalıklarının bu sistemle yakın alakalı olduğuna dair bulgular da mevcut olup AGT gen polimorfizmi ile ilgili olarak mutant genotipinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bile ifade edilmektedir (7-10).

RAS’ın elemanlarından anjiotensinojen, 1. kromozomun 1q42-43 pozisyonunda lokalize bir gen olup 485 aminoasidi şifreleyen 1455 nükleotitin kombinasyonundan oluşmuştur ve doğal formu 452 aminoasid içerir (6). Anjiotensinojen geni polimorfiktir ve 20’den fazla varyantı tespit edilmiştir. Bu varyantlar içinde en fazla rastlanan 2 nokta mutasyonu sonucu, T174M ile genin 702. bazında T—C değişikliği sonucu 235. pozisyonda metiyonin yerine treonin gelmesi ile oluşan M235T polimorfizmleridir. Yapılan çeşitli çalışmalarda AGT plazma düzeyleri ve genetik polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon arasında ilişki olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır (11-13). Bununla beraber, esansiyel hipertansiyonun çevre-gen etkileşimli multifaktöryel bir hastalık olması, farklı toplumlarda, hatta aynı toplumun farklı populasyonlarında farklı sonuçlara yol açtığına, bunun bir örneği olarak AGT polimorfizmleri ile esansiyel hipertansiyon arasında ilişki olmadığına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (14-17).

Bu çalışmada randomize edilmiş esansiyel hipertansiyonlu Türk hastalarda AGT M235T polimorfizminin T ve M alleleri ile esansiyel hipertansiyon arasında bir ilişki olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

I. Hasta (Hipertansif) Grubu

Hasta grubu Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hipertansiyon Polikliniği tarafından takip edilen 105 kişiden (34 Erkek 71 kadın) oluşturuldu. Hipertansiyon kriteri olarak sistolik kan basıncı >140 mmHg, diastolik kan basıncı >90 mmHg (JNC report VI) olarak kabul edildi. Sekonder hipertansiyonlu bireyler klinik ve laboratuvar değerlendirmesine müteakip elimine edildi. Hipertansif grup bir ya da daha fazla anti-hipertansif ilaç kullanmaktadır.

II. Kontrol (Normotensif) Grubu

Negatif aile hikayesi olan ve üç farklı zamanda yapılan tansiyon ölçümlerinde sistolik kan basıncı <140 ve diastolik kan basıncı < 90 olan sağlıklı hastane personeli ile huzurevi sakinlerinden oluşan 56 kişiden (27 erkek, 29 kadın) oluşturuldu. Hipertansif ve normotensif gruptaki katılımcılara deney hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı.

III. Biyokimyasal Testler

Serum Trigliserit, HDL-kolesterol ve total kolesterol düzeyleri Hitachi marka otoanalizörde (Hitachi Ltd. 747 Tokyo, Japan) spektrofotometrik olarak end point reaksiyonla tespit edildi. Apo -A1, Apo-B ve lp(a) ise nefalometrik (Behring GmbH, Almanya) olarak gerçekleştirildi.

IV. Genotipleme

Çalışmamız AGT gen polimorfizminin tespiti amacıyla bazı modifikasyonlar yapılmak sureti ile Suzanne Schmidt yöntemi kullanıldı (18). Optimizasyon sırasında diğer çalışmalardan farklı bir yöntem kullanıldı ve mutajenik olarak ayrıştırılmış polimeraz zincir reaksiyonu (MS PCR) ve touch down polimeraz zincir reaksiyonu (TD PCR) kombinasyonu geliştirildi. Bu yöntemle kullanılan mutant primer, normal primer ve ortak primer, MS PCR yöntemine göre geni sınırlamakta ve ortamda hangi gen varsa onu çoğaltmaktadır. TD PCR yöntemi kullanılarak farklı Tm derecelerine sahip 3 primerin uygun PCR koşullarında çalışması sağlandı.

A. DNA Ekstraksiyonu

EDTA'lı CBC tüpüne alınmış periferik venöz kandan fenol-kloroform yöntemi ile DNA izole edildi (19).

B. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Şartları

Kullanılan primerler (GENEMED Synthesis Inc.):

Mutant primer : CCA GGT TGC TGT
CCA CAC TGG CTC CGG (27 baz)

Normal primer :AAG TGG ACG TAG
GTG TTG AAA GGG AGG GTG CTG TCC
ACA CTG GCT TCC A (49 baz)

Ortak primer : TGT GGT CCT CCC ACG
CTC TCT CC (23 baz)

PCR reaksiyon karışımında kullanılan kimyasalların (MBI Fermentase UK) final konsantrasyonları: dNTP (10mM) 200 µM, MgCl₂ (25mM) 1.5mM, AGT Primer 1 (100 pmol/µL) 0.30 µM, AGT Primer 2(100 pmol/µL) 0.40 µM, AGT Primer 3 (100 pmol/µL) 0.20 µM, DNA Taq polimeraz (5 U/µL) 0.75 U, DNA ekstraktı, Taq buffer ve deiyonize su ile 30 µL'lik reaksiyon hacmi oluşturuldu. PCR karışımı thermocycler (Techne) cihazına konarak hedef DNA bölgesi çoğaltıldı.

Uygulanan PCR Döngüsü şekil 1'de verildi.

Şekil 1. TD ve MS PCR Kombinasyonuna Ait Program.

	Siklus Sayısı	Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)
Program 1	1	94	4
Program 2	2		
1.Aşama		94	1
2.Aşama		70	1
3.Aşama		72	1
Program 3	2		
1.Aşama		94	1
2.Aşama		69	1
3.Aşama		72	1
Program 4	2		
1.Aşama		94	1
2.Aşama		68	1
3.Aşama		72	1
Program 5	2		
1.Aşama		94	1
2.Aşama		67	1
3.Aşama		72	1
Program 6	2		
1.Aşama		94	1
2.Aşama		66	1
3.Aşama		72	1
Program 7	2		
1.Aşama		94	1
2.Aşama		65	1
3.Aşama		72	1
Program 8	30		
1.Aşama		94	1
2.Aşama		60	1
3.Aşama		72	1
Program 9	1	4	∞

Genomik DNA' dan amplifiye edilmiş PCR ürünleri % 4 NuSieve agaroz jel elektroforezinde (Hybaid-Consort) 90 voltta, yaklaşık 30 mA akım şiddetinde 2 saat boyunca yürütüldü ve UV transillüminatörde (HEROLAB) bandlar analiz edildi.

V. İstatiksel Analiz:

Allel ve genotip frekanslarına ait veriler Hardy Weinberg eşitliği ve ki-kare testi (χ^2) ile analiz edildi. Hipertansif ve normatensif gruplar arasındaki klinik özellikler aritmetik ortalama \pm Standart Sapma (SD) olarak ifade edildi ve Student's t testi ile karşılaştırıldı. AGT genotipleri arasındaki fenotipik özelliklerin karşılaştırılmasında tek-yönlü ANOVA testi kullanıldı. Plazma Lp (a) ve trigliserit değerleri, parametrik istatistik analiz yapılabilmesi için logaritmik transformasyona tabi tutuldular. Odds oranı tayininde Mantel-Haenszel metodu kullanıldı $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Hastalardan oluşan hipertansif ve sağlıklı bireylerden oluşan normotensif (kontrol)

grubuna ait antropometrik bilgiler, SKB ve DKB ortalamaları ve lipid parametreleri Tablo 1’de yer almaktadır.

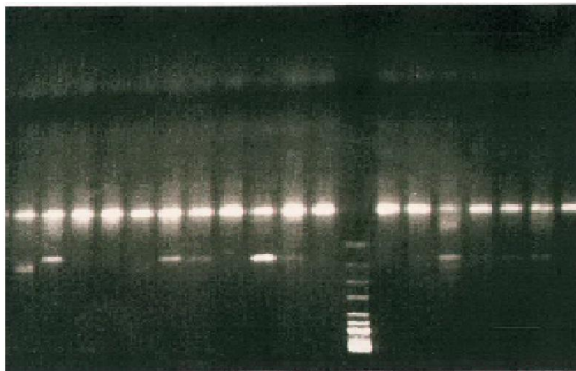
Tablo 1. Kontrol ve Hasta Grubuna Ait Antropometrik Bilgiler SKB ve DKB Ortalamaları ve Lipid Parametreleri

	Normotensif Grup	Hipertansif Grup	P
n	56	105	
Yaş, Yıl	58.9 ±14.2	48.2± 11.4	0.001
Erkek, %	45	30	
Pozitif Aile Hikâyesi, %	0	54	
SKB, mm Hg	115.2 ± 9.7	153.2± 24.2	>0.001
DKB, mm Hg	72.0 ± 74.2	96.0 ± 12.9	>0.001
Trigliserid, mg/dl	128.9 ± 74.2	158.3 ± 85.8	0.020
Total kolesterol, mg/dl	168.0 ± 53.7	199.4 ± 51.3	0.002
HDL kolesterol mg/dl	39.2 ± 14.2	40.5 ± 8.6	0.670
ApoA-1, mg/dl	138.5 ± 42.0	152.1 ± 25.3	0.039
ApoB, mg/dl	127.7 ± 48.5	137.9 ± 37.0	0.195
Lp(a), mg/dl	40.2 ± 58.7	94.2 ± 75.03	>0.001

Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.
Pozitif aile hikayesi 1. dereceden hipertansif akraba olmasıdır.
p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çoğaltılmış AGT genotiplerinin %4’lük NuSieve agarozda yürütülmesine ait görüntüler Şekil 2’de sunulmuştur. M235T genotipine ait TT mutant homozigot varyantı jelde 134 bp’lik bir parça uzunluğuna sahiptir. TM heterozigot form ise 134 ve 156 bp’lik iki band şeklinde görülmektedir. Doğal tipi oluşturan MM genotipi ise 156 bp’lik tek band şeklindedir.

Şekil 2: Agaroz Jelde Görüntülenen MM, TM ve TT Genotipleri



Genotipleme çalışmasında AGT’nin TT, TM ve MM varyantları sayısal olarak hasta grubunda sırası ile 25, 58 ve 22 olarak bulunurken, kontrol grubunda sırasıyla 11, 26

ve 19 olarak tespit edildi. Hipertansif ve normotensif gruplar arasında genotip dağılımının anlamlı olmadığı görüldü ($\chi^2=3.24$ p=0.18). Hipertansif ve normotensif gruplarda genotip ve allel frekansları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Hipertansif ve Normotansif Grupta Genotip ve Allel Dağılımı

	Hipertansif Grup	Normotensif Grup
Genotip ve Allel		
TT	% 24	%20
TM	% 55	%46
MM	% 21	%34
T Allel	0.51	0.43
M Allel	0.49	0.57
χ^2 (p)	3.1 (0.21)	0.40 (0,52)

χ^2 (p) : ki kare ve p değeri

Gerek normotansif gerekse hipertansif grupta bulunan T allel frekansı, beyaz ırk olarak tabir edilen gruplara ait çalışmadaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Hipertansif grupta çeşitli alt grupların normotansif gruba kıyasla genotipik olarak hipertansiyon risklerinin analizi Tablo 3’de verildi. Bu alt grupların da kontrol grubu genotiplerine göre risk farkı görülmedi.

Tablo 3. Normotansif Gruba Kıyasla Hipertansif Alt Gruplarının Genotipe Göre Hipertansiyon Riski

	n	Odds Oranı (%95 CI)	P
Hipertansif Grup	105	1.28 (0.57-2.28)	0.54
BMI > 25.1 kg/m ² Olan Hastalar	86	1.16 (0.50-2.67)	0.73
Pozitif Aile Hikâyesi Olan Hastalar	57	1.33 (0.54-3.25)	0.53

Pozitif aile hikâyesi birinci dereceden hipertansif akrabasının bulunması olarak tarif edilmiştir.
AGT genotip 1= TT, 2= TM + MM.
CI: Confidence interval.

Kontrol ve hasta grubunun karşılaştırılmasında T allel frekansı ile esansiyel hipertansiyon arasında ilişki tespit edilememekle beraber, AGT 235T varyantını homozigot olarak taşıyan hipertansif bireylerin diğer genotip taşıyıcılarına göre sistolik kan basınçların anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Sistolik kan basıncının, AGT 235T homozigot grupta ortalama \pm standart sapma değeri: 164.5 ± 27.1 iken, diğer genotip gruplarında (TM+ MM) ise: 150 ± 22.4 olduğu gözlemlendi (P < 0.02).

Esansiyel hipertansiyon, genetik etmenlerle çevresel faktörlerin kombinasyonu sonucu ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır. Sadece RAS elemanları değil, atrial natriüretik peptid (ANP), antitrombin III (AT III), addusin, nitrik oksid sentetaz (NOS) ve endotelin-I (ET-1) gibi başka polimorfik genlerin de EH ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (20). EH gelişiminde poligenik ve multigenik oluşumlarla ilişki olarak bazı çevresel faktörlerin de (tuz tüketim alışkanlığı, stres, obezite, alkol, aile hikâyesi, sosyo-ekonomik düzey vb.) etkili olduğu bilinmektedir (3,4).

1980'li yılların sonlarından itibaren başlayan ve halen devam eden EH'nin etyolojisine yönelik genetik çalışmalarda en belirgin tespitlerden biri de EH ile ilişkili polimorfik genlere ait genotip oranlarının ve bunların allel frekanslarının çeşitli populasyonlarda son derece farklı sonuçlar göstermesiydi. İlginç biçimde Avrupa'dan Asya kıtasına doğru gittikçe T allel frekansının arttığı görülmektedir. Aynı durum siyah ırk için de geçerlidir. Beyaz ırk olarak tabir edilen populasyon grupları üzerinde yapılan çalışmalarda T allel frekansı

daha çok 0.35-0.50 aralığında bulunurken (18,21-23) bu değer Çin, Japon ve Mısırlılarda 0.70-0.80'lere hatta Batı Afrika'da %92'lere kadar çıkabilmektedir (12,24-26). Çalışmamızda 0.43 olarak bulunan T allel frekansı beyaz ırk üzerinde yapılan çalışmalarda bulunan değerler aralığındadır. Ülkemizde AGT 235T polimorfizminin çeşitli hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Eroğlu ve arkadaşlarının nefropatili ya da nefropatisiz Tip 2 diyabetli hastalarda AGT M235T polimorfizminde T allelini ortalama 0.46 olarak çalışmamıza yakın değerlerde bulurken, aynı polimorfizmin prematur koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştıran Berdeli ve arkadaşları T allel frekansını kontrol grubunda 0.50 olarak tespit etmiştir (28).

AGT 235T polimorfizminin kan basıncını arttırarak esansiyel hipertansiyona (EH) sebep olduğuna dair çalışmalardan elde edilen sonuçlar da farklılıklar göstermektedir. M235T polimorfizmi ile EH arasında ilişki olduğuna dair pozitif sonuçlar olduğu gibi (11-13,18,23,25), bizim çalışmamızın da dahil olduğu başka bir grup çalışmada genotipik dağılım ve allel frekansları açısından hipertansif ve normotansif bireyler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. (14-17,22). Bununla beraber çalışmamızda T allelini homozigot olarak taşıyan bireylerin (TT) sistolik kan basınçlarının (SKB: 164 ± 27.1) diğer genotipleri (TM, MM) taşıyan bireylere göre (SKB: 150 ± 22.4) anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p<0.02). Bu durum T allelinin hipertansiyonla ilişkili olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir. T allel frekansı ile EH arasında ilişkinin tespitine ait çalışmalar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: T allel frekansının ES ile ilgili diğer çalışmada bulunan frekanslarla karşılaştırılması

Çalışma (Kaynakça)	T Allel Frekansı (Vaka/Kontrol)	Vaka /Kontrol (n)	EH İlişkisi
Bu Çalışma	0.51 / 0.43	105/56	(-)
Jenuemaitre (Utah) (21)	0.44 / 0.35		(+)
Bennett (22)	0.42 / 0.39	94 / 94	(-)
Caufield (23)	0.51 / 0.49	149 / 64	(+)
Schmidt (18)	0.47 / 0.41	219 / 92	(+)
Cheng JL (24)	0.73 / 0.68	300 / 150*	(+)
M. Shamaa (12)	0.75 / 0.29	83 / 60	(+)
Hata (25)	0.89 / 0.75	105 / 81	(+)
Tchelougou (26)	0.92 / 0.93	202 / 204	(-)

(*): Meta Analiz; T Allel frekansı 235T (TT+TM) Genotipine aittir.
EH: Esansiyel Hipertansiyon

AGT M235T varyantının EH ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçların görülmesi, EH'nun poligenik özelliği ve bunların çevresel faktörle etkileşimiyle açıklanmaktadır. EH üzerine etkili olduğu gösterilen pek çok genin birbiri üzerine etkileri de olabilmektedir. RAS'ın poligenik biçimde çeşitli organ sistemleri üzerinde kan basıncını, sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir. RAS üzerinde hipertansiyona predispozisyon oluşturan polimorfizmlerin kendi aralarında ya da diğer başka genlerle etkileşimi, kalp krizi, sol ventrikül hipertrofisi, inme gibi diğer kardiyovasküler olaylarla ilişkisini ve bu ilişkisinin de farklı çalışmalarda farklı çıkmasını açıklamaktadır. Çalışmalarda sonuçların ırklar arasında farklılık göstermesi bu düşüncüyü desteklemektedir (7,27,29).

T allel frekansının yüksek olmasından dolayı çalışmalarda hasta ve kontrol gruplarının yüksek sayılarda olmasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Bununla beraber son yıllarda AGT M235T polimorfizminin diyabet, diyabetik nefropati, inme, kalp krizi, diğer kardiyovasküler hastalıklar gibi başka hastalıklarla ilişkisinin ortaya konması, hasta grubunun oluşturulurken bu alt grupların da dikkate alınmasını poligenik etkileşimi görmek açısından zorunlu hale getirmektedir.

KAYNAKLAR

- Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Journal of Hypertension, 2005 Patent 2, www.turkhipertansiyon.org, 2012; 23(10): 1817-1823.
- 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2014; Suppl.(4): 1-72.
- 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311 (5):507-520.
- Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Etiology and Pathogenesis of Essential Hypertension. Ann Intern Med. 2003; 139:761-776.
- Nandhini S. Essential Hypertension –A Review Article. J. Pharm. Sci. & Res. 2014; 6 (9) : 305-307.
- John Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: 12th Edition. Saunders Elsevier. ISBN 978-1-4160-4574-8. 2011. 241-242.
- Liang X, Qiu J, Liu X, Li X, Shaoua Z, Wang J, et al. Polymorphism of Angiotensinogen Gene M235T in Myocardial Infarction and Brain Infarction: a Meta-Analysis. Gene. 2013; 529(1):73–79.
- Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X. Molecular Genetics of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Human Hypertension. Pathol Biol. 1997; 45(3): 229-39.
- Bedir A, Arik N, Adam B, Kilinc K, Gümüş T, Güner E. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Activity in Turkish Patients With Essential Hypertension. Am J Hypertens. 1999; 12(10 Pt 1): 1038-43.
- Katsuya T, Koike G, Yee T W, Sharp N, Jackson R, Norton R, et al. Association of Angiotensinogen Gene T235 Variant With Increased Risk of Coronary Heart Disease. Lancet 1995; 345:1600–3.
- Laragh JH (Ed), Brenner BM (Ed), Jeunemaitre X, Menard J, Clauser E, Corvol P. Angiotensinogen: Molecular Biology and Genetics. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. Second Edition. Raven Press ISBN 0-7817-0157-0. New York-1995. pp: 1653-1665.
- Shamaa M, Fouad H, Haroun M, Hassanein M, Abdel Hay M A. Association Between the Angiotensinogen (AGT) Gene (M235T) Polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian Patients. The Egyptian Heart Journal 2015; 67, 1–5.
- Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular Genetics of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen. Endocr Rev. 1997; 18(5):662-77.
- Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X. Molecular Genetics of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Human Hypertension. Pathol Biol. 1997;45(3):229-39.
- Hingorani AD, Sharma P, Jia H, Hopper R, Brown MJ. Blood Pressure and the M235T Polymorphism of the Angiotensinogen Gene. Hypertension 1996; 28(5):907-11.
- Kılınç K. Yüksek Lisans Tezi “Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda M235T Anjiotensinojen Gen Polimorfizmi ” Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Abdülkerim Bedir. Samsun-1999.

17. Kiema TR, Kauma H, Rantala AO, Lilja M, Reunanen A, Kesaniemi AY, et al. Variation at the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Angiotensinogen Gene Loci in Relation to Blood Pressure Hypertension. 1996; 28(6):1070-5.
18. Schmidt S, Sharma A M, Oliver Z, Beige J, Friedel MW, Ganten D, et al. Association of M235T Variant of Angiotensinogen Gene With Familial Hypertension of Early Onset. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 1995; 10 (7): 1145-1148.
19. Albariño CG, Romanowski V. Phenol Extraction Revisited: a Rapid Method For the Isolation and Preservation of Human Genomic DNA From Whole Blood. *Mol Cell Probes* 1994; 8(5):423-7.
20. Hamet P, Pausova Z, Adarichev V, Adaricheva K, Tremblay J. Hypertension: Genes and Environment. *J Hypertens*. 1998;16(4): 397-418.
21. Jeunemaitre X., Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charu A, et al. Molecular Basis of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen. *Cell* 1992; 71(1) : pp. 169–180.
22. Bennett CL, Schrader AP, Morris BJ. Cross-Sectional Analysis of Met²³⁵→Thr Variant of Angiotensinogen Gene in Severe, Familial Hypertension. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993; 197 (2) :833-39
23. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, et al. Linkage of The Angiotensinogen Gene To Essential Hypertension. *The New England Journal Of Medicine*. 1994; 330 (23):1629-1633.
24. Cheng JL, Wang AI, Wan J. Association Between the M235T Polymorphism of the AGT Gene and Cytokines in Patients With Hypertension. *Exp Ther Med*. 2012; 3(3): 509–512.
25. Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Lalouel JM, et al. Angiotensinogen as a Risk Factor For Essential Hypertension in Japan. *J Clin Invest*. 1994 ; 93(3): 1285–1287.
26. Tchelougou D, Kologo JK, Karou SD, Yameogo VN, Bisseye C, Djigma FW, et al. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms and Essential Hypertension in Burkina Faso, West Africa. *International Journal of Hypertension Volume* 2015, Article ID 979631, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/979631>.
27. Berdeli A, Sekuri C, Sirri Cam F, Ercan E, Sağcan A, İstemihan T, et al. Association Between the eNOS (Glu298Asp) and the RAS Genes Polymorphisms and Premature Coronary Artery Disease in a Turkish Population. *Clin Chim Acta*. 2005; 351(1-2): 87-94.
28. Eroglu Z, Cetinkalp S, Erdogan M, Kosova B, Karadeniz M, Kutukculaer A, et al. Association of the Angiotensinogen M235T and Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Gene Polymorphisms in Turkish Type 2 Diabetic Patients With and Without Nephropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2008; 22 (3): 186– 190
29. Koh, KK, Han SH, Oh PC, Shin EK, Quon MJ. Combination Therapy For Treatment or Prevention of Atherosclerosis: Focus on the Lipid-RAAS interaction. *Atherosclerosis* 2010; 209(2): 307–313.