



**Esansiyel Hipertansiyon-Genetik İlişkisi ve Tuz Duyarlılığı**  
Essential Hypertension-Genetic Relationship and Salt Sensitivity

Ayden ÖZEKİNCİ<sup>\*1</sup>, İrem OLCAY EMİNSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

**Özet**

Esansiyel hipertansiyon (EH), çoklu genler ve çevresel risk faktörlerinin yanı sıra bu faktörlerin etkileşimlerinden etkilenen karmaşık bir hastalıktır. Esansiyel hipertansiyon, tüm hipertansiyon vakalarının %95'ini oluşturur. Çevresel faktörler arasında diyetle alınan tuz EH için en yaygın ve önemli risk faktördür. Kan basıncının diyetle alınan tuza tepkisinin bireyler arasında önemli ölçüde değiştiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu değişiklik kan basıncının "tuz duyarlılığı" olarak tanımlanmaktadır. Tuz duyarlılığı fenotiplerini destekleyen mekanizmalar karmaşıktır ve çevresel etkilerden sodyum homeostazi ile ilişkili fizyolojik mekanizmaların genetik modülasyonuna kadar uzanmaktadır. Kan basıncı değişkenliğine çevresel faktörlerin yanında altta yatan genetik katkının göz ardı edilmesi etkin tedavi seçeneklerinin belirlenememesine ve uygulanamamasına neden olabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Esansiyel hipertansiyon, genetik, tuz duyarlılığı

**Abstract:**

Essential hypertension (EH) is a complex disease influenced by multiple genes and environmental risk factors, as well as interactions of these factors. Essential hypertension accounts for 95% of all hypertension cases. Among environmental factors, dietary salt is the most common and important risk factor for EH. There is evidence to suggest that the response of blood pressure to dietary salt varies considerably between individuals. This change is described as "salt sensitivity" of blood pressure. The mechanisms supporting salt sensitivity phenotypes are complex and range from environmental influences to genetic modulation of physiological mechanisms associated with sodium homeostasis. Ignoring the

\*Yazışma Adresi: Ayden Özekinci, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta adresi: ayden.zekinci@gmail.com

Gönderim Tarihi: 15 Mayıs 2023. Kabul Tarihi: 28 Eylül 2023.

Yazar sırasına göre ORCID: 0000-0001-8502-181X; 0000-0002-3621-0662

underlying genetic contribution to blood pressure variability, as well as environmental factors, may result in failure to identify and implement effective treatment options.

**Key words:** Essential hypertension, genetics, salt sensitivity

© 2023 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

## 1. Giriş

Esansiyel hipertansiyon (EH), endojen mekanizmalar, genetik faktörler, fizyolojik sistemler ve çevresel maruziyetlerden oluşan sekonder hipertansiyon etiolojisinde etkin olmadığı (böbrek yetmezliği, aldosteronizm vb.) bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanan karmaşık bir hastalıktır. Günümüzde EH, yüksek prevalansı ve beraberinde birçok kardiyovasküler hastalık riskindeki artışa sebep olması nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir halk sağlığı sorunudur (Freitas, 2018).

Çevresel faktörler arasında diyetle alınan tuz EH için en yaygın ve önemli risk faktörüdür. Tuz, insanların yaşamı için gerekli bir elektrolittir ve üretilen gıda maddelerinin pişirilmesinde ve korunmasında evrensel olarak kullanılmaktadır. Yüzyıllardır atalarımız gün içinde 1 gramdan az tuz içeren bir beslenme düzeniyle günlerini geçirmektedirler. Avcı toplama dönemlerinde, göçebeler avladıkları hayvan etlerini üzerine ekstra tuz eklemeyen tüketmişlerdir. Ancak yerleşik hayata geçildikten ve tarım ortaya çıktıktan sonraki ilk birkaç 1000 yıl boyunca et tüketiminin yerini sebze tüketimi almıştır. Bu dönemde insanların tuz tüketimi hızla artmıştır. Çoğu ülkede diyetle alınan tuz alımının hızla artmasıyla birlikte, EH prevalansı dünya nüfusunun yaklaşık %30'unda artış göstermiştir (Choi vd., 2015; Freitas, 2018).

Diyetle alınan tuza karşılık kan basıncı değişikliklerin bireyler arasında önemli ölçüde değiştiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu değişiklik kan basıncının "tuz duyarlılığı" olarak tanımlanmaktadır (Choi vd., 2015; Wolf-Maier vd., 2003; Zhou vd., 2021).

Genetik çalışmalar, tuz duyarlılığı fenotiplerinin patofizyolojik mekanizmalarına bazı yeni bakış açıları eklemektedir. Aday gen çalışmaları, rennin-anjiyotensin sisteminin genleri dahil olmak üzere sodyum (Na<sup>+</sup>) regülasyonu ile değişen derecelerde ilişki olduğunu göstermektedir. Genomik çalışmalar, bir bireyin genetik profilinin, diyet sodyum alımının kan basıncı tepkisine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle, tuz duyarlılığının genetik belirleyicilerinin araştırılması, kan basıncının düzenlenmesinde

genetik faktörler ve diyet sodyum alımı arasındaki potansiyel etkileşimin anlaşılmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Gu vd., 2018; Wolf-Maier vd., 2003).

Son on yılda, sodyumun renal tutulumunu ve kan basıncının tuza duyarlılığını etkileyen mekanizmalar hakkındaki çalışmaların hızla arttığı görülmektedir. Bu bulgular, tuz duyarlılığı fenotiplerinde kan basıncını düzenleyen baskın mekanizma olarak böbrek ve vasküler endotelin rolünü sağlamlaştırmaktadır. Genetik yolların, renal sempatik sinir yollarının, inflamatuvar mediatörlerin ve renal sodyum kullanımının üzerindeki diyetset etkilerinin tanımlanması ve sorgulanmasının, hipertansiyon tedavisindeki kullanılan mevcut diyet uygulamalarında yeni terapötik yöntemler geliştirilmesini sağlayacağı düşünülmektedir (Gu vd., 2018).

### **Esansiyel Hipertansiyonun Tanımı ve Etiyolojisi**

Esansiyel hipertansiyon (idiopatik, birincil hipertansiyon) tüm hipertansiyon vakalarının %95 ini oluşturan renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, feokromositoma (genellikle iyi huylu adrenal bez tümörü), aldosteronizm gibi ikincil nedenlerin bulunmadığı diyastolik arter basıncı ile kendini gösteren bir hastalıktır (Carretero ve Oparil, 2000; Freitas,2018; Norlander vd., 2018). Esansiyel hipertansiyon, farklı hastalarda yüksek kan basıncına yol açan farklı nedensel faktörlere sahip heterojen bir durumdur. Süregelen çalışmalar esansiyel hipertansiyonun endojen mekanizmalar, genetik faktörler, fizyolojik sistemler ve çevresel maruziyetler sonucunda oluştuğunu göstermektedir. Esansiyel hipertansiyon yüksek kan basıncı ile karakterize olduğu için kardiyovasküler hastalık (KVH) için majör değiştirilebilir bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (Durmaz ve Aslan, 2017; Melin vd., 2018; Zhou vd., 2021) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kan Basıncı Seviyelerinin Tanımları ve Sınıflandırılması (Durmaz ve Aslan, 2017; Melin vd., 2018; Zhou vd., 2021)

Kategori	Sistolik Kan	ve	Diyastolik Kan
	Basıncı (mmHg)		Basıncı (mmHg)
Optimal	<120		<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
1.Derece Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2.Derece Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3.Derece Hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110

mmHg: Milimetre Cıva

Esansiyel hipertansiyon yetişkin popülasyonun %20'sinden fazlasını etkileyen ve yatkınlık genleri ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan çok faktörlü bir kökene sahiptir (Binder, 2007). Etiyolojisi hakkında bilgi veren çalışmalar incelendiğinde obezite, insülin direnci, yüksek alkol alımı, yüksek tuz alımı, yaş, düşük potasyum, kalsiyum alımı ve sedanter yaşam tarzı hastalığa katkı sağlayan etmenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca siyah ırkta (%32,4) beyaz ırkta (%23,3) göre, yaşlılarda gençlere göre, erkeklerde kadınlara göre ve Kuzey Amerika ile Avrupa'nın gelişmekte olan ülkelerinde daha fazla oranda karşımıza çıkmaktadır (Carretero ve Oparil, 2000; Giles, 2006; Norlander vd., 2018).

Esansiyel hipertansiyonun etiyolojisi hakkındaki bilgiler karmaşık olsa da bireysel etiyojoloji değerlendirilmesinin daha etkin olduğu düşünülmektedir. Elli yıl kadar önce hastalığın genetik ile ilişkisi olacağı düşünülerek yapılan araştırmalar günümüzde de hızla devam etmektedir. Bu konuda yapılan epidemiyolojik çalışmalar pozitif aile öyküsünün etiyojopatogenezinde etkin olduğunu ve anne babadan birinde hipertansiyon olmasının çocuklarda gelişme riskini iki kat artırdığını belirtmektedir (Binder, 2007,

Carretero ve Oparil, 2000, Yalçın ve Yalçın, 2004). Yüksek kan basıncına neden olan sebeplerin net olarak belirlenmesi, genetik etmenlerin bu konudaki katkısının saptanması önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülen bu hastalığın seyrinin kontrol altına alınmasında etkili olacağı düşünülmektedir (Giles, 2006; Yalçın ve Yalçın, 2004).

### **Diyet Tuzunun Esansiyel Hipertansiyona Etkisi**

Tuz, insan yaşamı için esansiyel bir elektrolittir. İnsanlar avcılık ve toplayıcılık dönemlerinde avladıkları besinlere ekstra tuz eklemeyen tüketmişlerdir. Yerleşik hayata geçildikten ve sebze tüketimi arttıktan sonraki birkaç 1000 yıl boyunca tuz tüketimi hızla artmıştır. 2012'de Avrupa ülkelerinde günde 9-10 grama ulaşmıştır (Freitas, 2018). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO)'nün son verilerine göre ise küresel tuz tüketim ortalamasının 10,8 gram olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2023).

Günümüzde tuz, tükettiğimiz birçok besinde tat verici ve gıda koruyucu olarak kullanılmaktadır (Freitas, 2018). Tıp Enstitüsü tarafından belirlenen günlük yeterli alım ve NaCl alımı üst sınırı, genç yetişkinler (19-50 yaş) için 3,7–5,8 g/gün (1,5–2,3 g sodyum) ve yaşlı yetişkinler (50-60 yaş) ve yaşlılar ( $\geq 60$  yaş) için 2,08-5,8 g/gün (0,84-2,3 sodyum)'dür (Felder vd., 2013; Institute of Medicine, 2010; Rust ve Ekmekçioğlu, 2017).

Çoğu ülkede diyetle alınan tuz miktarının artması, sağlık risklerinden özellikle kardiyovasküler hastalıklara işaret etmektedir. Kardiyovasküler hastalık seyrine eşlik edebilecek hastalıklar arasındaki esansiyel hipertansiyon için en yaygın ve en önemli çevresel faktörlerden birisi diyetle alınan tuz olarak belirtilmektedir. Hayvan çalışmalarından ve klinik deneylerden elde edilen kanıtlar, diyet tuzu alımı ile esansiyel hipertansiyon arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermektedir (Frame ve Wainford, 2017; Freitas, 2018).

Diyet tuzu alımının artması kan basıncına doğrudan etki etmektedir ve bu etki oranı kişiden kişiye değişmektedir. Kan basıncının diyet tuzu alımıyla artması hipertansif hastaların %50'sini, normotansif yetişkinlerin %25'ini etkilemektedir (Frame ve Wainford, 2017).

Kan basıncını etkileyen çevresel faktörler arasında en çok diyet sodyum klorür üzerinde çalışılmıştır ve artan sodyum klorür alımının kan basıncını yükselttiği konusunda genel bir fikir birliği bulunmaktadır. Klorürün ( $\text{Cl}^-$ ) kan basıncının düzenlenmesinde belki de  $\text{Na}^+$ 'dan daha önemli bir rolü olabileceğine dair

artan kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada dolaşımdaki düşük  $Cl^-$  seviyelerinin daha yüksek kardiyovasküler ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (McCallum vd., 2013; McCallum vd., 2015).

Başka bir çalışma serum  $Cl^-$  <100 miliEkivalan(mEq) /L(litre)olan bireylerin, serum  $Na^+$  veya Bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) düzeylerinden bağımsız anlamlı olarak en düşük sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Pfortmueller vd., 2018).

Yüksek diyet tuzunun damar sistemini, kalbi, renal organları, cildi, beyni ve kemikleri olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Ayrıca aşırı tuz alımı (>5 g/gün) hedef organ disfonksiyonu, artmış inflamasyon ve oksidatif strese neden olmaktadır. Bu fizyolojik değişikliklerin zamanla hastalık gelişimine ve kan basıncının düzensizleşmesine katkıda bulunduğu bilirse de daha düşük tuz alımı (<1,5 g/gün) ve kardiyovasküler sonuçlarla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bu alandaki çalışmaların artırılmasının ve çeşitli popülasyonlarda denenmesinin, popülasyon çapında esansiyel hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların erken tespit ve tedavisini önemli ölçüde artırabileceği düşünülmektedir (Frame ve Wainford, 2017; McCallum vd., 2015; Robinson vd., 2019).

### **Tuz Duyarlılığı Nedir?**

Vücuda tuz alımını takiben kan basıncındaki değişiklik tuz duyarlılığı olarak tanımlanmaktadır (Balafa ve Kalaitzidis, 2021). Başka bir ifade ile diyet tuzu alımındaki değişikliğe yanıt olarak kan basıncında oluşan %5-10 veya en az 5 mmHg'lık değişiklik tuz duyarlılığı olarak bildirilmektedir. Bir günlük düşük sodyum diyetinden ve diüretik uygulanmasından sonraki sabah ölçümünde 4 saatte 2 litre normal salin infüzyonundan sonra ortalama arteriyel kan basıncında en az 10 mmHg'lik bir artış, tuz duyarlılığı için kullanılan başka bir tanım olarak karşımıza çıkmaktadır (Felder vd., 2013; Freitas,2018; Rust ve Ekmekçioğlu, 2017).

Kan basıncının diyetle alınan tuza tepkisinin bireyler arasında önemli ölçüde değiştiğini gösteren araştırmalar yapılmaktadır. Tuz duyarlılığı yaşlılarda, kadınlarda, Afro-Amerikan'larda, kronik böbrek hastalarında ve insülin direnci olanlarda daha çok karşımıza çıkmaktadır (Balafa ve Kalaitzidis, 2021). Durum sadece hipertansif bireyler için değil normotansif bireylerde de ciddi risk teşkil etmektedir. Tuz duyarlılığının rutin olarak test edilmemesi ve tuz duyarlılığını teşhis etmek için kullanılan yöntemlerin masraflı olması durumun fark edilip gerekli önlemlerin alınmasını güçleştirmektedir (Balafa ve Kalaitzidis, 2021; Felder vd., 2013; Rust ve Ekmekçioğlu, 2017).

Mevcut tanı testlerine göre bir popülasyonu tuza duyarlı ve tuza dirençli gruplara ayırmak zor olsa da tuz duyarlılığının hipertansiflerin %30-50'sini ve normotansiflerin %25'ini ilgilendirdiği bildirilmektedir (Balafa ve Kalaitzidis, 2021) (Tablo 2). Tuza duyarlılığı yüksek olan kişilerde idrara tuz geçişi renal kan akımı azaldığı için yavaş olmaktadır. Bu hastalarda vücut, tuzu böbreklerden atmak yerine vücutta tutmaya eğilim göstermektedir. Bu sebeple tuza duyarlılığı yüksek olan hastalarda ilerleyen süreçte kardiyovasküler ve renal hastalıkların oluşması muhtemel görülmektedir (Yalçın ve Yalçın, 2004).

**Tablo 2.** Tuz Alımına Karşı Kan Basıncında Oluşan Değişiklikler (Balafa ve Kalaitzidis, 2021)

Kan Basıncı Sınıflaması	Ortalama Arter Basıncı Değişikliği (mmHg)	Ölçüm Tipi
Normotansif	Minimum tuz alımına karşı en az 3–5 mmHg değişiklik	Anlık kan basıncı ölçümü
	Minimum tuz alımına karşı en az 8–10 mmHg değişiklik	
Hipertansif	Minimum tuz alımına karşı en az $\approx$ 5 mmHg değişiklik	24 saatlik kan basıncı ölçümü

Artan tuz alımı, hücre dışı sıvı hacminin genişlemesine ve kalp debisinin artmasına sebep olmaktadır. Tuza duyarlı kişiler, tuz alımına karşı anormal bir böbrek reaksiyonu göstermektedir. Böbrekler, sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması ve renin-anjiyotensin ekseninin körelmiş baskılanması nedeniyle tuzun çoğunu tutmaktadır. Ayrıca, periferik vasküler direncin düşmesi tuza duyarlı kişilerde endotelyumda bozulmuş nitrik oksit sentezine bağlı olarak artmış vasküler direnç oluşturmaktadır (Yalçın ve Yalçın,2004). Tuz duyarlılığı fenotiplerini belirleyen mekanizmalar karmaşıktır. Durumun kişiden kişiye değişiklik göstermesi ve çevresel faktörlerden sodyum homeostazının etkilenmesi karşımıza genetik modülasyon çalışmalarını çıkarmaktadır (Freitas, 2018; Liu vd., 2016). Ayrıca tuz duyarlılığı ile ilişkili esansiyel hipertansiyon önemli bireysel farklılıklar ve etnik özgüllük ile ara kalıtım fenotipi olarak kabul edilebilmektedir (Liu vd., 2017).

## Esansiyel Hipertansiyon Genetik İlişkisi

Belirgin bir neden olmaksızın yüksek tansiyon olarak da tanımlanan esansiyel hipertansiyon tüm hipertansiyon vakalarının %95'ini oluşturmaktadır. Vakaların geri kalan %5'inde hipertansiyon nedeni primer hiperaldosteronizm (Conn Sendromu), Cushing sendromu (aşırı glukokortikoid salınımı), feokromositoma (adrenal bezde gelişen nadir, genellikle kanserli olmayan (iyi huylu) bir tümör) veya böbrek hastalığı olabilmektedir. Güncel çalışmalar hastalığın bir dizi artan genetik riskin ve çevresel faktörlerin (yüksek sodyum alımı, alkol, obezite, stres vb.) etkileşimi ile oluştuğunu bildirmektedir (Liu vd., 2016; Liu vd., 2017).

Esansiyel hipertansiyonun etiolojisindeki genetik yapının araştırılması 50 yıl kadar önce başlayarak hızla artmaktadır. Pozitif aile öyküsünün hastalık etiopatolojisinde etkin olduğu ve ailede EH öyküsü olanların gelişme riskinin iki kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Carretero ve Oparil, 2000; Norlander vd., 2018; Yalçın ve Yalçın, 2004).

Birden fazla etmene bağlı heterojen bir hastalık olarak karşımıza çıkan esansiyel hipertansiyon ile ilgili çeşitli meta-analizler ve genom çalışmaları yürütülmektedir. Genetik ile bağlantılı gelişen esansiyel hipertansiyon temelde iki grup olarak incelenmektedir. Bunlar monogenik ve poligenik formlardır. Monogenik (Mendel) formlar tek bir gen mutasyonuna bağlı iken poligenik formlarda ise hastalık çok sayıda genin kümülatif katkısından kaynaklanarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar sistolik ve diyastolik kan basıncı ile bağlantılı 29 tek nükleotid polimorfizmini işaret etmektedir (Carretero ve Oparil, 2000; Durmaz ve Arslan, 2017; Zhou vd., 2021).

Son yıllarda esansiyel hipertansiyon ilgili yapılan bağlantı çalışmalarında kan basıncını düzenleyen genlerin belirlenmesi ve tuz duyarlılığını genom çapında araştırmak ana stratejilerden birisi olarak planlanmaktadır. Aday genleri belirlemek için kan basıncının düzenlenmesinde fizyolojik olarak yer alan sistemler (renin-anjiyotensin sistemi (RAS), adrenerjik sistem veya anjiyotensin dönüştürücü sistem (ACE)) incelenmektedir. RAS ile bağlantılı genlerin birkaç polimorfizmi esansiyel hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir (Binder, 2007). Genom çalışmalarında anjiyotensinojen ile ilgili T174M ve M235T polimorfizmleri esansiyel hipertansiyon ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Singh vd. 2016; Sparks vd., 2014). Kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek ACE seviyeleri sebebiyle bu sistem ile ilgili genler



araştırdığında ACE//D polimorfizminin endotel disfonksiyon ve plazma plazminojen aktivatör-1 seviyelerini arttırdığı için esansiyel hipertansiyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Penesova vd., 2006).

Tüm genetik faktörlere atfedilen kan basıncı değişkenliği soy ağacı çalışmalarında %25, ikiz vakalar ile yürütülen çalışmalarda %65 olarak saptanmıştır (Carretero ve Oparil, 2000). Tuza dirençli hipertansif kişilerde ETBR 1065AA+GA (rs5351) genotipi daha sık görülürken tuza duyarlı hipertansif kişilerde ETBR 1065GG genotipi daha sık bildirilmiştir (Beeks vd., 2004; Sanada vd., 2011). Bir Afrikalı-Amerikalı kardeş çifti çalışmasında, ADRB2 geni ile tuz duyarlılığı arasındaki bağlantıya dair ön kanıtlar rapor edilmiştir (Svetkey vd., 1997). Yapılan bir çalışmada Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension-DASH) diyeti verilen bir grup ile DASH diyetine ek sodyum ilave edilen grubun kan basınçları yanıtları karşılaştırılmıştır. ADRB2'nin iki tek nükleotid polimorfizmi (rs1042713 ve rs1042714) ile sodyum alımına kan basıncı yanıtı arasındaki ilişki, bu lokusun diyet sodyum duyarlılığını modüle ettiğini göstermiştir (Svetkey vd., 2011).

Tuza duyarlı hipertansiyon için Çin popülasyonda yürütülen bir genom çalışmasında CYP11B2, PRKG1, ADRB2, FGF5, SLC8A1 ve BCAT1 genlerindeki sekiz genotip ve beş allelin tuza duyarlı hipertansiyon riskine katkıda bulunabileceği belirlenmiştir. PRKG1 genindeki rs7897633-A, SLC8A1 genindeki rs434082-A ve ADRB2 genindeki rs1042714- G polimorfizimleri ileri yaş ve kadın cinsiyette ek risk faktörleri olarak ifade edilmiştir (Liu vd.,2017).

Esansiyel hipertansiyon yüksek prevalans ve buna bağlı çoklu organ hasar riskinde artışa sebep olmaktadır. Çevresel uyaranlara karşı (tuz) verilen bireysel kan basıncı tepkisinin genetik yatkınlık olarak ifade edilebileceği öne çıkarılmıştır. Hipertansiyonun genetik ile olan bağlantısını araştırmak için yapılmış en geniş popülasyonu ele alan çalışma Tuz Duyarlılığının Genetik Epidemiyoloji Ağı (GenSalt) çalışmasıdır. Bu epidemiyolojik çalışma gen-diyet (sodyum ve potasyum) etkileşimlerini incelemek için aile bazlı tasarlanmış bir çalışmadır. Genel amacı insan popülasyonunda diyet sodyum ve potasyum alımına verilen bireysel kan basıncı tepkilerini etkileyen duyarlılık genlerini belirlemektir. Spesifik amaçlar ise şunlardır: 1. Düşük diyet sodyum alımına ve yüksek diyet sodyum alımına kan basıncı yanıtlarındaki varyasyonlarla ilgili yeni genleri lokalize etmek ve tanımlamak; 2. Oral potasyum takviyesine kan basıncı yanıtlarındaki varyasyonlarla ilgili yeni genleri lokalize etmek ve tanımlamak; 3. Soğuk pres testine verilen kan basıncı yanıtlarıyla ilgili yeni genleri lokalize etmek ve tanımlamaktır. Ayrıca bu çalışma normotansif

kişilerdeki hipertansiyon riski ile ilgili genleri araştırmak için de planlanmıştır (GenSalt Collaborative Research Group, 2007).

Çalışma için verilen 2 yıl süre boyunca 658 aileden 1906 katılımcı (956 proband (Genetik hastalığı ailede incelenen ilk kişi), 956 kardeş, 69 eş ve 205 yavru) ile yürütülmüştür. Çalışmaya 1879 katılımcı dahil edilip 21 günlük diyet müdahalesinin tamamını tamamlamışlardır. Proband olarak seçilen kişilerin kan basıncı Amerikan Kalp Derneği prosedürlerine göre ölçülmüştür. Çalışma başlangıcında katılımcılar 3 gün normal alışılmış diyetlerine devam etmişlerdir ve soğuk pres testi uygulanmıştır. Soğuk pres sonrası kan basıncı tepkisi sodyum duyarlılığı ve hipertansiyon ile ilişkilendirildiği için kullanılmıştır. Sonraki 7 gün (4-10.gün) boyunca düşük sodyum diyeti (3 gr/gün tuz veya 307,8 mmol(milimol)/gün sodyum), ardından 7 gün (11-17.gün) boyunca yüksek sodyum diyeti (18 gr/gün tuz veya 307.8 mmol/gün sodyum) almışlardır. İlk 2 müdahale fazında potasyum alımı değişmemiştir. Son 7 günde (18-24.gün) katılımcılar yüksek sodyumlu bir diyet (308 mmol/gün sodyum) ile beraber 60 mmol/gün (2345,88 mg/gün) potasyum takviyesi almışlardır. Çalışma sonuçları aile bireylerindeki diyetsel müdahalelere karşı kan basıncı tepkilerinin benzer olduğunu, hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi adına hedeflenen müdahalenin geliştirilmesi için bulguların yararlı olduğunu göstermiştir (GenSalt Collaborative Research Group, 2007).

Kan basıncı tepkilerindeki duyarlılığın belirlenmesi ileride oluşacak kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Bu konuyu destekler nitelikte olan bir çalışmada genom çapında önemli analiz sonuçları olan GenSalt çalışması ile Aterosklerozun Çok Etnikli Çalışmasının (MESA) birleşik bir analizi test edilmiştir (Bild vd., 2002; GenSalt Collaborative Research Group, 2007; Liv vd., 2016). Sonuçların birinci analizinden sonra yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi için veriler ayarlanarak ikincil bir analiz gerçekleştirilmiştir ve ilişkili genler belirlenmiştir. Birincil analizde UST rs13211840 için diyastolik kan basıncı üzerindeki etkileşimleri tanımlanmıştır. İkincil analiz sonuçlarında sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı ile ilişkili CLGN rs2567241 ve sistolik kan basıncı ile ilişkili LOC105369882 rs11104632 lokusları belirlenmiştir. Gen tabanlı yapılan bu analiz sonuçları en az bir kan basıncı fenotipi ile ilişkili olan MKNK1, C2orf80, EPHA6, SCOC-AS1, SCOC, CLGN, MGAT4D, ARHGAP42, CASP4 ve LINC01478 genlerinin ilişkisini bildirmiştir (Li vd., 2016).

## **Esansiyel Hipertansiyon İçin Diyetel Öneriler**

Kronik esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon kontrolü, medikal tedavi planı ve tedaviye uyum kadar kişiye özel diyet ve bu diyete uyumu da içeren karmaşık bir sorundur. Kan basıncını düşüren iyi belgelenmiş yaşam tarzı değişiklikleri şunları içermektedir: diyet sodyum alımını günde 2,4 gramın altına düşürmek; fiziksel aktiviteyi günde en az 30 dakikaya çıkarmak; vücut ağırlığı fazla olanlarda %10 ve üzeri ağırlık kaybı hedefine ulaşmak, tütün kullanımının bırakılması ve alkol tüketimini sınırlamak (Gajewska vd., 2010; Sacks vd., 2001; Tsao vd., 2022).

Doymuş yağ, kolesterol ve toplam yağ oranı düşük olan DASH beslenme planı hem hipertansiyonu önlemek hem de yönetmek için önerilmektedir. Bu diyet meyve, sebze ve az yağlı veya yağsız süt ve süt ürünleri, tam tahıl ürünleri, balık, kümes hayvanları ve fındık tüketimini önerirken tatlılar ve şeker içeren içecekleri kısıtlamaktadır. DASH diyeti potasyum, magnezyum ve kalsiyumun yanı sıra protein ve lif açısından da zengin bir diyet tedavisidir. DASH diyetinin uygulanması, diyet modelinin değiştirilmesini içerdigi için diyetisyenler hastaların beslenme davranışlarını değiştirmelerine ve DASH diyetini benimsemelerine yardımcı olmalıdır (Sacks vd., 2001; Tsao vd., 2022).

Hastaların uzun vadeli yaşam tarzı değişiklikleri yapmalarına yardımcı olmada hangi eğitim stratejisinin en etkili olduğu açık değildir. Araştırmacılar, bireyselleştirilmiş beslenme danışmanlığının davranış değişikliği müdahalesi sağlamak için çok önemli bir strateji olarak kabul edildiğini öne sürmektedir. Farmakolojik olarak tedavi edilen hastalarda, diyet tedavisi belirli bireylerde ilaçların azaltılmasını kolaylaştırabilmektedir (Gajewska vd., 2010; Sacks vd., 2001; Tsao vd., 2022).

Tüm ulusal ve uluslararası kılavuzlar tarafından hipertansiyon tedavisinde ilk adım yaklaşımı olarak yaşam tarzı ve beslenmede değişiklikler önerilmektedir. Günümüzde, hipertansiyonda beslenme faktörleri göz önüne alındığında, hemen hemen tüm dikkatler, kan basıncı kontrolünü iyileştirmek için tuz alımının azaltılmasına odaklanmaktadır. Potasyum alımındaki değişiklikler kılavuzlarda sadece kısaca hatırlatılmaktadır. Kan basıncını daha iyi kontrol etmek için potasyum içeriği yüksek yiyecekler (meyveler, sebzeler, kuruyemişler) ile beslenilmesi gerektiği düşüncesi son 40 yılda artmıştır (Burnier,2019). Paketli gıda ürünleri veya takviyelerle artan potasyum alımının hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında önemli azalmalar olduğu belirtilmiştir. Potasyumun hipotansif etkisi özellikle hipertansiyonlu hastalarda ve

çok yüksek sodyum alımı olan kişilerde belirgindir, bu da potasyumun sodyumun etkilerini dengelediğini düşündürmektedir. Bu sebeple doktorların baskılayıcı algılanan "Tuz yemeyin!" mesajı yerine daha iyi beslenme için daha olumlu bir tavsiyede olan "Potasyum içeriği yüksek daha sağlıklı ürünlerin tüketimini arttırın." mesajı verilebilir (Burnier, 2019; Perez ve Chang, 2014).

Bu hususta diyet tuzunu azaltmak, fiziksel aktiviteyi arttırmak, alkol ve tütün tüketimini sınırlamanın yanında 4.7 g/gün potasyum içeren DASH diyetinin uygulanması tüm hipertansif hastalar için önerilen yaşam tarzı değişikliklerinin bir parçası olarak belirtilmektedir (Tsao vd., 2022).

## 2. Sonuç

Esansiyel hipertansiyon çevresel ve bireysel faktörlerden kaynaklanan bir halk sağlığı sorunudur. Diyetle alınan tuz, kan basıncında oluşturabileceği etki sebebiyle dikkat edilmesi gereken çevresel faktörlerin başında gelmektedir. Kan basıncının diyetle alınan tuza tepkisinin bireyler arasında önemli ölçüde değişmesi tuz duyarlılığı ile ilişkili görülmektedir. Tuz duyarlılığı fenotiplerini destekleyen mekanizmalar karmaşıktır ve çevresel etkilerden genetik modülasyona kadar uzanmaktadır.

Kan basıncı değişkenliğine çevresel faktörlerin yanında altta yatan genetik katkının göz ardı edilmesi etkin tedavi seçeneklerinin belirlenmesini ve uygulanmasını engelleyebilmektedir. Diyetle sodyum alımına bağlı kan basıncında oluşan duyarlılık ile ilişkili genetik varyantların belirlenmesi, diyetsel müdahalelerin, yaşam tarzı değişikliklerinin ve farmasötik tedavi yollarının uygulanması gereken bireylerin belirlenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

- Balafa, O. ve Kalaitzidis, R. G. (2021). Salt sensitivity and hypertension. *Journal of human hypertension*, 35(3), 184-192.
- Beeks, E., Kessels, A. G., Kroon, A. A., van der Klauw, M. M. ve de Leeuw, P. W. (2004). Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. *Journal of hypertension*, 22(7), 1243-1249.
- Bild, D. E., Bluemke, D. A., Burke, G. L., Detrano, R., Diez Roux, A. V., Folsom, A. R., ... ve Tracy, R. P. (2002). Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *American journal of epidemiology*, 156(9), 871-881.

- Binder, A. (2007). A review of the genetics of essential hypertension. *Current opinion in cardiology*, 22(3), 176-184.
- Burnier, M. (2019). Should we eat more potassium to better control blood pressure in hypertension?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(2), 184-193.
- Carretero, O. A. ve Oparil, S. (2000). Essential hypertension: part I: definition and etiology. *Circulation*, 101(3), 329-335.
- Choi, H. Y., Park, H. C. ve Ha, S. K. (2015). Salt sensitivity and hypertension: a paradigm shift from kidney malfunction to vascular endothelial dysfunction. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*, 13(1), 7.
- Durmaz, C. ve Arslan, P. (2017). Toplumda hipertansiyon ve kan basıncını etkileyen etmenler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 45(3), 278-286.
- Felder, R. A., White, M. J., Williams, S. M. ve Jose, P. A. (2013). Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 22(1), 65.
- Frame, A. A. ve Wainford, R. D. (2017). Renal sodium handling and sodium sensitivity. *Kidney research and clinical practice*, 36(2), 117.
- Freitas, S. R. (2018). Molecular genetics of salt-sensitivity and hypertension: role of renal epithelial Sodium channel genes. *American Journal of Hypertension*, 31(2), 172-174.
- Gajewska, D., Niegowska, J. ve Kucharska, A. (2010). Compliance to DASH diet by patients with essential hypertension. *Polish journal of food and nutrition sciences*, 60(1).
- GenSalt Collaborative Research Group. (2007). Genetic epidemiology network of salt sensitivity (GenSalt): Rationale, design, methods, and baseline characteristics of study participants. *Journal of human hypertension*, 21, 639.
- Giles, T. D. (2006). Assessment of global risk: a foundation for a new, better definition of hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 8, 5-14.
- Gu, X., Gu, D., He, J., Rao, D. C., Hixson, J. E., Chen, J., ... ve Kelly, T. N. (2018). Resequencing epithelial sodium channel genes identifies rare variants associated with blood pressure salt-sensitivity: the GenSalt study. *American journal of hypertension*, 31(2), 205-211.

- Institute of Medicine. Strategies to reduce sodium intake in the United States. Washington, D.C.: The National Academic Press, U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services/Washington, D.C.: Government Publishing Office; 2010.
- Li, C., He, J., Chen, J., Zhao, J., Gu, D., Hixson, J. E., ... ve Kelly, T. N. (2016). Genome-wide gene-sodium interaction analyses on blood pressure: the genetic epidemiology network of salt-sensitivity study. *Hypertension*, 68(2), 348-355.
- Liu, Z., Qi, H., Liu, B., Liu, K., Wu, J., Cao, H., ... ve Zhang, L. (2017). Genetic susceptibility to salt sensitive hypertension in a Han Chinese population: a validation study of candidate genes. *Hypertension Research*, 40(10), 876-884.
- McCallum L, Jeemon P, Hastie CE, Patel RK, Williamson C, Redzuan AM, Dawson J, Sloan W, Muir S, Morrison D, McInnes GT, Freel EM, Walters M, Dominiczak AF, Sattar N, Padmanabhan S (2013) Serum chloride is an independent predictor of mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 62(5):836–843
- McCallum, L., Lip, S. ve Padmanabhan, S. (2015). The hidden hand of chloride in hypertension. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 467, 595-603.
- Melin, P., Miramontes, I. ve Prado-Arechiga, G. (2018). A hybrid model based on modular neural networks and fuzzy systems for classification of blood pressure and hypertension risk diagnosis. *Expert Systems with Applications*, 107, 146-164.
- Norlander, A. E., Madhur, M. S. ve Harrison, D. G. (2018). The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*, 215(1), 21-33.
- Penesova, A., Cizmarova, E., Kvetnansky, R., Koska, J., Sedlakova, B. ve Krizanova, O. (2006). Insertion/deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension. *Hormone and metabolic research*, 38(09), 592-597.
- Perez V, Chang ET. Sodium-to-potassium ratio and blood pressure, hypertension, and related factors. *Adv Nutr* 2014; 5: 712–741
- Pfortmueller, C. A., Uehlinger, D., von Haehling, S. ve Schefold, J. C. (2018). Serum chloride levels in critical illness—the hidden story. *Intensive care medicine experimental*, 6, 1-14.

- Robinson, A. T., Edwards, D. G. ve Farquhar, W. B. (2019). The influence of dietary salt beyond blood pressure. *Current hypertension reports*, 21, 1-11.
- Rust, P. ve Ekmekcioglu, C. (2017). Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 61-84.
- Sacks, F. M. Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., ... ve Cutler, J. A. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England journal of medicine*, 344(1), 3-10.
- Sanada, H., Jones, J. E. ve Jose, P. A. (2011). Genetics of salt-sensitive hypertension. *Current hypertension reports*, 13, 55-66.
- Singh, M., Singh, A. K., Pandey, P., Chandra, S., Singh, K. A. ve Gambhir, I. S. (2016). Molecular genetics of essential hypertension. *Clinical and experimental hypertension*, 38(3), 268-277.
- Sparks, M. A., Crowley, S. D., Gurley, S. B., Mirotsoy, M. ve Coffman, T. M. (2014). Classical renin angiotensin system in kidney physiology. *Comprehensive Physiology*, 4(3), 1201.
- Svetkey, L. P., Chen, Y. T., McKeown, S. P., Preis, L. ve Wilson, A. F. (1997). Preliminary evidence of linkage of salt sensitivity in black Americans at the  $\beta$ 2-adrenergic receptor locus. *Hypertension*, 29(4), 918-922.
- Svetkey, L. P., Harris, E. L., Martin, E., Vollmer, W. M., Meltesen, G. T., Ricchiuti, V., ... ve Conlin, P. R. (2011). Modulation of the BP response to diet by genes in the renin–angiotensin system and the adrenergic nervous system. *American journal of hypertension*, 24(2), 209-217.
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., ... ve American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2022). Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 145(8), e153-e639.
- Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H. W., Joffres, M., ... ve Vescio, F. (2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama*, 289(18), 2363-2369.
- World Health Organization (WHO). (2023), WHO global report on sodium intake reduction. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240069985>

Yalçın, M. ve Yalçın, E. (2004). Esansiyel hipertansiyonda genetik etmenler. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 13, 9-11.

Zhou, B., Perel, P., Mensah, G. A. ve Ezzati, M. (2021). Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 18(11), 785-802.