

Diyaliz Hastalarında RAS ve ecNOS Gen Polimorfizmleri: Sağkalım Üzerine Olası Etkileri

RAS and ecNOS Gene Polymorphisms in Dialysis Patients: Influence on Survival

Siren Sezer¹, Emre Tural¹, Yelda Çınar¹, Fatma Belgin Atac², Fatma Nurhan Özdemir¹

¹Başkent Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji BD, Ankara

²Başkent Üniversitesi Hastanesi, Genetik ve Moleküler Biyoloji AD, Ankara

ÖZET

Çalışmamızda, merkezimizde diyaliz tedavisi gören hasta popülasyonunda, renin-angiyotensin sisteminden (RAS) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), anjiyotensinojen (AGT), anjiyotensin II tip 1 (ATR1) ve anjiyotensin II tip 2 (ATR2) reseptörleri ve endotelial nitrik oksit sentaz enzimi (ecNOS) gen polimorfizmlerinin frekansını ve sağkalım üzerine olası etkilerini tanımlamayı amaçladık. Çalışmaya hemodiyaliz (n: 91) ya da sürekli ayaktan periton diyalizi (n: 76) tedavisi almakta olan toplam 167 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda ADE (I/D), AGT (M→T, 235), ATR1 (A→C, 1166), ATR2 (A→G, 1223) ve ecNOS (b→a, intron 4) gen polimorfizmlerinin insersiyon/delesyon varyant frekanslarını belirlemek amacıyla genotiplendirme yapıldı. Klinik, demografik ve laboratuvar veriler retrospektif olarak toplandı. Polimorfizm yüzdeleri sırasıyla; ATR1:AA/AC/CC %64, %34.7 ve %1.3; ATR2:AA/AC/CC %7.7,%32 ve %50.3; AGT:TT/TM/MM %32,%66 ve %2; ADE:DD/ID/II %51.4,%38.5 ve %10.1 ve ecNOS: aa/ab/bb %7.6,%24.3 ve %68.1 idi. ecNOS bb varyant frekansı 5 yıldan daha uzun süredir diyaliz tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (73.4%, 63.9%, P < 0.05). Artmış RAS aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen RAS varyantlarına sahip olan ancak sağkalım süresi uzun olan hastalarda da bb varyant sıklığı görece olarak daha fazlaydı. Bu bulgulara dayanarak hasta popülasyonumuzda görülen artmış bb varyant frekansının muhtemelen artmış RAS aktivitesini dengeleyerek uzun süreli sağkalım üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: renin-angiyotensin sistemi, nitrik oksit sentaz, son dönem böbrek yetmezliği, gen polimorfizmi

ABSTRACT

Survival for patients with end-stage renal disease is influenced by many environmental and genetic factors. In this study, we aimed to define influence of angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensinogen (AGT), and angiotensin II type 1 and 2 (ATR1 and ATR2) receptors in the renin-angiotensin system (RAS), as well as endothelial constitutive nitric oxide synthase (ecNOS) gene polymorphisms on patient survival, in a population of Turkish patients with end-stage renal disease. One hundred and sixty-seven patients followed either by hemodialysis (n: 91) or continuous ambulatory peritoneal dialysis (n: 76) were included in this study. Genotyping was performed for the insertion/deletion of ACE (I/D), AGT (M→T, 235), ATR1 (A→C, 1166), ATR2 (A→G, 1223), and ecNOS (b→a, intron 4) gene polymorphisms. Retrospective data for the prior 12 months, including clinical and demographic data were collected and analyzed. Polymorphism percentages were ATR1:AA/AC/CC, 64%, 34.7%, and 1.3%; ATR2: AA/AC/CC, 17.7%, 32%, and 50.3%; AGT:TT/TC/CC, 32%, 66%, and 2%; ACE:DD/ID/II, 51.4%, 38.5%, and 10.1%; and ecNOS:aa/ab/bb, 7.6%, 24.3%, and 68.1%, respectively. Our analyzes revealed that; in patients who were receiving hemodialysis for more than 5 years (n:85) prevalence of the bb variant of ecNOS gene was higher (73.4% vs 63.9%, P < 0.05) than the ones with shorter dialysis duration (n:82). There were no statistically significant differences between groups in terms of RAS gene polymorphisms. Further analysis revealed that bb variant was also more prevalent in patients with long-term survival with known adverse RAS variants. We conclude therefore, that the high prevalence of the bb variant of the ecNOS gene polymorphism seen in Turkish patients with end-stage renal disease undergoing dialysis possibly balances increased RAS activity and influences long-term survival.

Keywords: renin-angiotensin system, nitric oxide synthase, end-stage renal disease, gene polymorphisms

2005;14 (4) 177-182

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Emre Tural

Başkent Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı, 5. Sokak, No: 48, Bahçelievler, Ankara;

Tel: 0 (312) 223 86 84

Faks: 0 (312) 213 00 34

E-posta: emre4@yahoo.com

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarının sağkalımını etkileyen birçok etken vardır. Üremi ve eşlik eden hastalıklar; hızlanmış ateroskleroz, hipertansiyon, olumsuz lipid profili, kronik inflamasyon ve malnütrisyon, bozulmuş immünite gibi birçok faktör hasta sağkalımını olumsuz yönde etkilemektedir. Genetik etkenlerin de yukarıda sayılan etkenlerden bazılarını modifiye etmek suretiyle sağkalımı etkileyebileceği öne sürülmüştür. Renin anjiyotensin sistemi (RAS) ve endotelial nitrik oksit sentaz (ecNOS) gen polimorfizmleri daha önce geniş çapta araştırılmış ve bunların SDBY popülasyonunda olduğu kadar, genel popülasyonda da, sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon ve renal fonksiyonların hızlı bozulması gibi sağkalımı etkileyebilecek bazı etkenlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-5). Daha önce yapılan araştırmalarda anjiyotensinojen (AGT)-TT, anjiyotensindeğiştirici enzim (ADE)-DD ve anjiyotensin II tip-1 ve -2 (ATR1 ve ATR2) reseptör- AA genotiplerinde RAS aktivitesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6-14). Bazal nitrik oksit salınımında azalma ve ecNOS ekspresyonunda bozulmanın hipertansiyon, tromboz, vazospazm ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırabileceği (1,15), buna karşılık ecNOS gen polimorfizm bb varyantının ise artmış plazma nitrik oksit sentaz seviye ve biyoaktivitesi aracılığı ile diyabetik nefropati ve koroner arter hastalığına karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (16-19). Bu polimorfizm sıklıklarının tanımlanması ve hasta klinikleri ile bu polimorfizmler arasındaki olası ilişkilerin belirlenmesi, hastaların tedavilerinin modifikasyonu ve takipleri hakkında klinisyenin uygun kararları vermesine yardımcı olabilir.

Bu çalışmada, merkezimizde diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarda ADE, AGT, ATR1, ATR2 ve ecNOS gen polimorfizm frekanslarının hastaların diyaliz sürelerine bağlı olarak dağılımını araştırmayı planladık. Böylece hasta sağkalım süreleri üzerinde bu polimorfizmlerin olası etkilerini tanımlayabilmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamız merkezimizde hemodiyaliz (n: 91) ya da sürekli ambulator periton diyalizi (n: 76) ile takip edilmekte olan 167 hasta (80 kadın, 87 erkek; yaş 43.0 ± 13.7 yıl; diyaliz süresi 71.2 ± 42.4 ay) üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda şu özellikler aranmıştır; 12 aydan daha uzun süredir diyaliz tedavisi almakta olan, renal transplantasyon öyküsü olmayan, 3 aydan daha fazla tedavi ve/veya takiplerini kesmemiş olan, kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan (ailevi Akdeniz ateşi, romatoid artrit, kolajen vasküler hastalık ya

da tüberküloz), malignansi ya da ileri evrede kronik karaciğer hastalığı olmayan, günde 4-5 kez PD (2000-2500 mL, %1.36, %2.27 ya da %3.86 glukoz; Baxter-Dianeal 137, Deerfield, Ill, ABD) veya hemofan zar ile haftada 3 kez hemodiyaliz tedavisi alan ve diyaliz yeterliliğine (hemodiyaliz hastalarında Kt/V>1.3; SAPD hastalarında haftalık Kt/V>2.0) sahip hastalar. On iki aydan daha kısa diyaliz tedavisi almış, artmış hospitalizasyon sıklığı olanlar, vasküler giriş yeri problemleri ve kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar, bu klinik problemlerin değerlendirme üzerinde yaratabileceği olumsuz etkileri engelleyebilmek amacıyla çalışmaya alınmamışlardır.

Çalışmadan önceki 12 ay boyunca; 3 ayda bir çalışılan laboratuvar parametrelerinin ortalamaları (C-reaktif protein, intakt paratiroid hormon, albümin, kalsiyum, fosfor, hematokrit, lipid profili ve kreatinin), alınan tedaviler (rHuEPO doz), demografik ve klinik veriler retrospektif olarak toplanmıştır. Bu parametreler için kullanılan laboratuvar yöntemleri şunlardır: kalorimetrik yöntemle serum kalsiyum ve fosfor (Beckman Cx-7 otoanalizör, Beckman Instruments Inc, Diagnostic Systems Group, Fullerton, Calif, ABD), kantitatif kalorimetrik yöntemle serum albümin (Stanbio Laboratory Inc, Boerne, Tex, ABD); türbidimetrik lateks aglütinasyon (Biosystems, SA, Madrid, İspanya) yöntemi ile CRP, DSL-8000 ACTIVE intact PTH IRMA kit ile serum intakt parathormon seviyeleri (Diagnostic Systems Laboratories Inc, Webster, Tex, ABD); diğer parametreler standart laboratuvar teknikleri ile değerlendirilmiştir.

Tüm hastalarda ADE (I/D), AGT (M→T, 235), ATR1 (A→C, 1166), ATR2 (A→C, 1223) ve ecNOS (b→a, int-ron 4) gen polimorfizmlerinin insersiyon/delesyon varyant frekanslarını belirlemek amacıyla genotiplendirme yapılmıştır. Her vakadan etilen diamintetraasetik asit ile antikoagüle edilmiş venöz kan örnekleri alınmıştır. "Salting-out" prosedürü kullanılarak periferik kan lökositlerinden elde edilen genomik DNA; gen polimorfizm analizi için kalıp olarak kullanılmıştır. Tüm amplifikasyonlar, imalatçı önerilerine uyularak, önceden tanımlanan uygun restriksiyon enzimleri ve PCR dizisine özgü primerler kullanılarak yapılmıştır (4-6).

İstatistiksel analiz öncesi hastalar, 12-60 ay arası (38.3 ± 13.9 ay) ve 60 aydan daha uzun (102.8 ± 36.0 ay) diyaliz tedavisi alanlar olarak, diyaliz sürelerine göre iki gruba ayrılmıştır. Daha sonra bu gruplar; klinik, laboratuvar ve gen polimorfizm özellikleri açısından birbirleriyle kıyaslanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS bilgisayar programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 9.05, SSPS Inc, Chicago, Ill, ABD) kullanılmıştır. Tüm sayısal değişkenler; ortalama +/- standart

Tablo I: Hasta gruplarının klinik özellikleri			
	<60 ay (n: 82)	>60 ay (n: 85)	P
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130.8±21.6	120.6±17.2	<0.005
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82.3±9.5	75.3±8.8	<0.0001
rHuEPO (U/kg/wk)	92.8±84.8	135.3±95.2	<0.01
Kreatinin (mg/dL)	10.8±2.0	12.4±2.0	AD
Albümin (g/dL)	3.8±0.4	3.9±0.4	AD
Kalsiyum (mg/dL)	9.4±0.8	9.3±1.2	AD
Fosfor (mg/dL)	5.4±1.3	5.4±1.3	AD
iPTH (pg/mL)	369.0±383.4	504.1±451.3	AD
T. Kolesterol (mg/dL)	190.8±46.4	164.7±38.0	<0.0001
Trigliserid (mg/dL)	214.4±154.8	163.8±90.3	<0.01
C-reaktif protein (mg/L)	12.6±17.2	11.6±11.1	AD
AD: Anlamli değil			

deviasyon (SD) olarak gösterilmiş, gruplar arası farklılıklar; student *t* and Mann-Whitney U testi kullanılarak, nominal parametreler; chi-square testi kullanılarak analiz edilmiş ve *P* değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Polimorfizm yüzdeleri sırasıyla; ATR1:AA/AC/CC, %64, %34.7 ve %1.3; ATR2:AA/AC/CC, %17.7, %32 ve %50.3; AGT:TT/TM/MM, %32, %66 ve %2; ADE: DD/ID/II, %51.4, %38.5 ve %10.1; ecNOS:aa/ab/bb, %7.6, %24.3 ve %68.1 idi.

Beş yıldan uzun süredir diyaliz tedavisi alan hastaların (n: 85), 5 yıldan daha az diyalize giren hastalara göre (n: 82), total kolesterol (*P* < 0.0001) ve trigliserid (*P* < 0.01) seviyeleri, sistolik (*P* < 0.005) ve diastolik kan basınçları (*P* < 0.0001) daha düşük ancak rHuEPO ihtiyaçları daha yüksek saptandı (*P* < 0.01, Tablo I). Gruplar arasında renal yetmezlik etiyolojileri ve RAS gen polimorfizmlerine göre istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo II, III). Beş yıldan daha uzun süredir diyaliz tedavisi alanlarda, ecNOS bb varyant gen polimorfizm frekansı anlamlı olarak yüksek bulundu (%73.4'e %63.9, *P* < 0.03, Tablo III).

Yine 5 yıldan daha uzun süredir diyaliz tedavisi alan ve artmış RAS aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen varyantlara sahip hastalarda, ecNOS bb varyant sıklığını tespit etmek için ileri analiz yapıldı. Bu analiz sonucunda ecNOS bb varyant sıklığı bu hastalarda şu şekilde saptandı: ATR1 geninin AA varyantına sahip hastalarda %68.8, ATR2 geninin AA/AC varyantına sahip hastalar-

da %75, ACE geninin DD varyantına sahip hastalarda %75, ve AGT geninin TT varyantına sahip hastalarda %72.2. Altmış aydan daha az süredir diyaliz tedavisi alan hastalarda bu değerler sırasıyla %64.6, %64.3, %56.0 ve %45.8 idi (şekil I).

Tartışma

SDBY hastaları birçok etkene bağlı olarak artmış morbidite ve mortalite riskiyle karşı karşıyadır. Günümüzde birçok araştırmacı; gen polimorfizmi ile bu etkenler arasındaki olası ilişkileri araştırmaktadır. Bugüne kadarki araştırmaların birçoğu da RAS ve ecNOS gen polimorfizmi üzerine odaklanmış ve bu polimorfizmlerin bazı varyantlarının, böbrek fonksiyonlarının bozulma hızı, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi hasta sağkalımı üzerinde etkili olan etkenler ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuşlardır (1-5). ecNOS geni bb varyantının, artmış plazma nitrik oksit seviye ve biyoaktivitesi aracılığıyla, böbrek hastalıklarının ilerlemesine karşı koruyucu rolünün olduğu, diğer yandan RAS'ın bazı varyantlarının, artmış plazma anjiyotensin II seviyeleri ve sonuçta artmış RAS aktivitesi (6-14) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (1,15).

Görüşümüze göre, genetik varyasyonlarla ilgili çalışmaların sonuçları değerlendirilirken, diyaliz hastaları, "normal popülasyon veya diyalize girmeyen böbrek hastaları ile aynı özelliklere sahip olmayan, özel bir grup" olarak düşünülmelidir. Özellikle bu ikinci grupla kıyaslandığında diyaliz hastaları, komorbidite, genetik ve primer hastalık karakteristiklerinin sonucu olarak bazı dezavantajlara sahiptirler. Literatürde, uzun dönem

Tablo II: SDBY'nin etiyolojik dağılımı ve demografik özellikler				
	Toplam (n: 167)	<60 ay (n: 82)	>60 ay (n: 85)	P
Yaş (yıl)	43.0 ± 13.7	41.4±14.6	44.5±12.7	AD
Cinsiyet (erkek/kadın)	87/80	44/38	43/42	AD
SAPD/HD	75/92	60/22	15/70	<0.0001
SDBY etiyolojisi (%)				
Diabetes Mellitus	7.4	9.9	4.8	
Hipertansiyon	6.7	3.7	9.7	
Nefrolitiazis/Piyelonefrit	11.0	6.2	15.9	
Polikistik böbrek hastalığı	6.2	8.6	3.7	AD
Glomerülonefrit	16.6	11.1	22.0	
Amiloidoz	5.5	7.4	3.7	
Vezikoüretal reflü	6.7	6.2	7.3	
Bilinmeyen	39.9	46.9	32.9	

AD: Anlamlı değil

Tablo III: Hasta gruplarında gen polimorfizmi frekansları				
Gen polimorfizmi		<60 ay (n: 82,%)	>60 ay (n: 85,%)	P
ATR1	AA	69.4	59	AD
	AC	30.6	38.5	
	CC	-	2.5	
ATR2	AA	18.2	17.1	AD
	AC	36.4	27.6	
	CC	45.4	55.3	
AGT	TT	33.8	30.3	AD
	TM	64.8	67.1	
	MM	1.4	2.6	
ADE	DD	56.8	45.9	AD
	ID	37.8	39.2	
	II	5.4	14.9	
ecNOS	aa	11.1	3.2	<0.03
	ab	25	23.4	
	bb	63.9	73.4	

AD: Anlamlı değil

sağ kalan SDBY hastaları üzerinde yapılmış ve bu grubun genetik karakteristiklerini araştırmış yeterince çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda, merkezimizde diyaliz tedavisi alan hastalarda ADE, AGT, ATR1, ATR2 reseptörleri ile ecNOS genlerinin polimorfizm frekansları ve bu polimorfizmlerin hasta sağkalımı üzerindeki olası etkilerini tespit etmeye çalıştık.

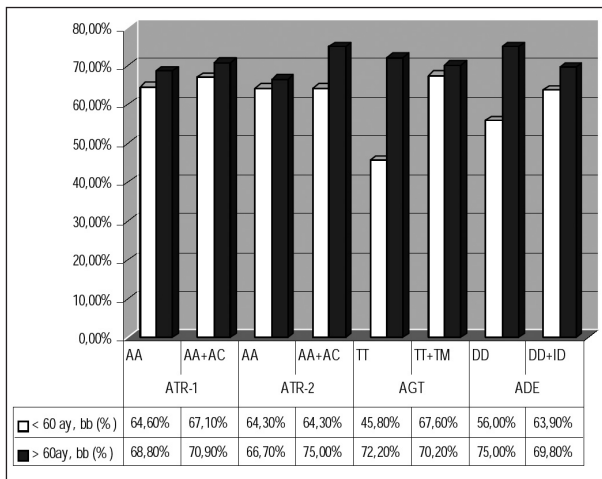
Klinik gözlemlerden de iyi bilindiği gibi, diyalize başlanan ilk yılda hasta mortalitesi, sonraki diğer periyotlardaki mortalite hızıyla kıyaslandığında daha yüksektir. Biz, çalışma sonuçlarını etkileyebilecek, özellikle bu dönemde ortaya çıkan klinik sorunların etkisini ortadan kaldırmak ve klinik olarak homojen bir çalışma popülasyonu oluşturabilmek amacıyla 12 aydan daha az süre ile diyaliz tedavisi alan hastaları çalışmaya dahil etmedik. Çalışmamız tam bir sağkalım analizine uygun olmadığından, olası genetik/klinik dezavantajları nedeniyle sağkalım süresi kısa olan hastaların uzun süreli izlemde elenmiş olacağı düşüncesiyle, 5 yıldan daha az (38.3 ± 13.9 ay) süre için diyaliz tedavisi alanlar ile 5 yıldan daha uzun (102.8 ± 36.0 ay) süre için diyaliz tedavisi almakta olan hastaları, sağkalımı etkileyen olası genetik ve klinik farklılıkları tespit etmek amacıyla karşılaştırdık.

SDBY etiyolojileri göz önüne alındığında, büyük olasılıkla çalışma grubunun görece olarak genç olmasına (yaş 43.0 ± 13.7 yıl), ilk diyaliz yılındaki hastaların çalışma dışında bırakılmasına ve Türk popülasyonunun genel sosyoekonomik özelliklerine bağlı olarak, glomerülo nefrit (%16.6) ve nefrolitiazis/piyelonefrit (%11) diğer SDBY nedenlerinden daha sık olarak gözlemlen-

mektedir. Hastalar diyaliz süresine göre gruplandıktan sonra yapılan analizde ise diyaliz süresi uzun olan hastalarda diğer gruba göre, glomerülo nefrit (%11.1'e %22.0) ve nefrolitiazis/piyelonefrit (%6.2'e %15.9) sıklıklarının daha fazla, diabetes mellitus sıklığının ise daha az (%9.9'e %4.8) olduğu görülmüştür. Bu durumun diabetes mellituslu hastalardaki yüksek mortalite hızına bağlı olarak bu hastaların 5 yıllık diyaliz süresine ulaşamamasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz (Tablo II). Yine yapılan analiz sonucunda, 5 yıldan daha fazla süre için diyaliz tedavisi alan hastaların diğerlerine göre daha düşük total kolesterol ve trigliserid seviyelerine, ayrıca bunların yanında anlamlı olarak daha düşük sistolik ve diyastolik kan basınçları gibi mortalite ve morbiditeye karşı görece avantaj sağlayan özelliklere sahip oldukları görüldü.

Bizim çalışmamız, sonuçları daha önce yayımlanmış olan ve 267 Türk SDBY hastasının dahil edildiği başka bir çalışma ile benzer özelliklere sahip bir RAS ve ecNOS gen polimorfizm dağılımı göstermiştir (20). Bahsedilen bu çalışmada da artmış RAS aktivitesi ile ilişkisi olduğu bilinen RAS varyantlarının frekansının (ATR-1 AA: %68.6, ATR-2 AA: %57.9) ve ecNOS gen bb varyant frekansının (%71.6) diğer varyant frekanslarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte literatürde sağlıklı Türk popülasyonunda bu polimorfizmlerin dağılımına ait herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle bu verilerin genel Türk popülasyonunun mu, yoksa özel olarak SDBY hastalarının özelliğini mi yansıttığını söylemek güçtür. Diğer etnik popülasyonlar ile karşılaştırıldığında da Türk SDBY hastalarında, artmış RAS aktivitesine yol açan varyantlar daha sık görülmektedir. Örneğin Lovati ve arkadaşları, ADE'nin DD varyantını %16.1 ve AGT'nin TT varyantını %15.6 olarak rapor etmişlerdir ki, bu değerler bizim çalışmamızda sırasıyla %32.0 ve %51.4 olarak saptanmıştır. Bizim diyaliz popülasyonumuzda gözlemlenen, yüksek RAS aktivitesi ile ilişkili RAS varyantlarının artmış sıklığı, yine bu varyantlarla ilişkisi rapor edilmiş olan primer böbrek hastalıklarına bizim çalışma grubumuzda daha sık rastlanmasına da bağlı olabilir (21).

Sonuçlarımızı dayanarak diyaliz süresi uzun (buna bağlı olarak da sağkalımı uzun) SDBY hastalarının diğerlerine göre daha avantajlı genetik özelliklere sahip olduğunu düşünmekteyiz. Bu genetik özelliklerin aynı zamanda primer böbrek hastalığının ilerlemesinde olumsuz etkilere sahip olduğu biliniyor olmasına rağmen, bulgularımız bu özelliklerin SDBY geliştikten sonra hasta sağkalımı üzerinde olumlu etkiye sahip olabileceklerini düşündürmektedir. Çalışmamızda bu düşünc-



Şekil 1. Artmış RAS aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen varyantlara sahip hastalarda ecNOS gen bb polimorfizm frekansları.

mizi destekleyek şekilde ecNOS geni bb varyant frekansının 5 yıldan daha uzun süredir diyaliz tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (%73.4'e %63.9, $P < 0.05$, Tablo D). Hasta grupları karşılaştırılarak yapılan ayrıntılı analizde ise olumsuz RAS genotipine sahip hastalarda (ATR2'nin AA/AC varyantı, ADE geninin DD varyantı, AGT geninin TT varyantı, Şekil 1) ecNOS gen bb varyant frekansının da yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar bize bb varyant sıklığının artmış RAS aktivitesi sonucu gelişebilecek olumsuz klinik etkileri dengelediğini ve artmış sağkalım süresine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Hasta gruplarının birbiriyle karşılaştırılması da 60 aydan daha fazla süredir diyaliz tedavisi alan hastaların kan basınçlarının daha düşük ve lipid profillerinin daha olumlu olduğunu göstermiştir. Bu bulguların bb varyantının ateroskleroza karşı koruyucu etkilerini yansıtıyor olabileceğini ve buna bağlı olarak da kardiyovasküler/serebrovasküler olay riskini azaltıyor olabileceğini gösterdiğini düşünüyoruz. Çalışmamızın tasarımı sağkalım analizine uygun olmadığı için, bb varyantının uzun hasta sağkalımını sağladığını kesin olarak öne sürmek mümkün değildir. Bununla birlikte, bu uzun sağkalımlı hastalardaki artmış plazma nitrik oksit sentaz seviye ve biyoaktivitesinin, yüksek RAS aktivitesini önemli ölçüde dengelendiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu bulgulara dayanarak Türk diyaliz hastalarında görülen artmış bb varyant frekansının muhtemelen artmış RAS aktivitesini dengeleyerek uzun süreli sağkalım üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği sonucuna vardık.

Kaynaklar

- Asakimori Y, Yorioka N, Yamamoto I, Okumoto S, Doi S, Hirai T, et al. Endothelial nitric oxide synthase intron 4 polymorphism influences the progression of renal disease. *Nephron* 2001;89(2): 219-23.
- Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32(1):3-8.
- Sakka Y, Babazono T, Sato A, Ujihara N, Iwamoto Y, et al. ACE gene polymorphism, left ventricular geometry, and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64(1):41-9.
- Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, et al. Angiotensin II Type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(3 Pt 1):316-21.
- Lovati E, Richard A, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(1):46-54.
- Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Chan JC, Li PK. Contribution of gene polymorphism in the renin-angiotensin system to macroangiopathy in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):9-17.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86(4):1343-6.
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme gene is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359(6396):641-4.
- Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczewska E and End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. *Kidney Int* 2000;58(2):513-9.
- Lalouel JM, Rohrwasser A, Terreros D, Morgan T, Ward K. Angiotensinogen in essential hypertension: from genetics to nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3):606-15.
- Hernandez D, Linares J, Salido E, et al. Role of ACE gene polymorphism on cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3686-7.
- Broekroelofs J, Stegeman CA, Navis G, Tegzess AM, De Zeeuw D, De Jong PE. Risk factors for long-term renal survival after renal transplantation: a role for angiotensin I-converting enzyme gene (insertion/deletion) polymorphism? *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(11): 2075-81.
- Barocci S, Ginevri F, Valente U, Torre F, Gusmano R, Nocera A. Correlation between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and kidney graft long-term outcome in pediatric recipients. *Transplantation* 1999;67(4):534-8.
- Abdi R, Tran TB, Zee R, Brenner BM, Milford EL. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation* 2001;72(4):726-9.
- Neugebauer S, Baba T, Watanabe T. Association of the nitric oxide synthase gene polymorphism with an increased risk for progression to diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49(3):500-3.
- Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998;32(3):521-6.
- Lembo G, De Luca N, Battagli C, et al. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis. *Stroke* 2001;32(3):735-40.
- Thomas S, Bruce C, Birkhead A, Wang L. Effect of ecNOS polymorphisms and coronary artery disease upon exhaled nitric oxide. *J Mol Med* 2002;80(3):181-6.
- Bilsborough W, Green DJ, Mamotte CD, van Bockxmeer FM, O'Driscoll GJ, Taylor RR. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. *Atherosclerosis* 2003;169(1):131-8.
- Ozdemir FN, Akcay A, Atac FB, Micozkadioglu H, Verdi H, Arat Z, Erdal R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the endothelial constitutive nitric oxide synthase in Turkish end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (supp 4):436.
- Luther Y, Bantis C, Ivens K, Fehsel K, Kob Bachhofen V, Heering P. Effects of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Blood Press Res* 2003;26(5-6):333-7.