

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA ACE GEN  
POLİMORFİZMİNİN QT DİSPERSİYONU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Aysun AVCU TORAMAN**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT**

**MANİSA 2008**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	
I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
1-Kronik Böbrek Yetmezliği	3
2-Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Sistem	6
3-Aritmiler, QT Dispersiyonu	9
4-ACE gen polimorfizmi	14
III.GEREÇ VE YÖNTEM	15
IV.BULGULAR	21
V.TARTIŞMA	29
VI.SONUÇLAR	33
VII.ÖZET	34
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	36
IX.KAYNAKLAR	37

## ÖNSÖZ

İç Hastalıkları ihtisasım süresince her zaman değerli bilgileri ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve destekleyen, yetişmemde büyük emekleri olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hakan Yüceyar'a, tezimin her aşamasında fikirleri ile yol gösterici ve destek olan, bilim ve insanlık adına kendisinden çok şey öğrendiğim Nefroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Seyhun Kürşat'a, eğitimime büyük ölçüde katkıda bulunan ve birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Adnan Erol'a, Doç. Dr. Bilgin Özmen'e, Doç. Dr. Zeliha Hekimsoy'a, Doç. Dr. Ender Ellidokuz'a, Doç. Dr. Ülkü Ergene'ye, Doç. Dr. Cengiz Kırmaz'a, Doç. Dr. Timur Pırıldar'a, Yrd. Doç. Dr. Mine Miskioğlu'na, tez çalışması süresince yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Hikmet Tekçe ve Uzm. Dr. Hülya Çolak'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama, bana her zaman ve her konuda destek olan eşim Dt. Erkan Toraman'a çok teşekkür ederim.

Dr.Aysun Avcu Toraman  
İç Hastalıkları AD.

## I.GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyondaki azalma sonucu, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (1). Kronik böbrek yetmezliği birçok nedenle gelişebilir, en sık görülen nedenleri diyabet, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalar, etkene bağlı olarak geçirilen bir süreç sonrasında son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler ve hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek transplantasyonu gibi renal replasman tedavileri gerektirirler.

SDBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar yaygın şekilde görülmektedir ve diyaliz hastalarının yaklaşık yarısında ölüm nedenidir. Kardiyovasküler ölümlerin ana nedenlerini konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalıkları ve ani ölümler (hiperkalemi, aritmi sonucu olduğu gibi) oluşturmaktadır (2,3). SDBY hastalarında aritmilere bağlı ani ölümler tüm ölümlerin % 30'unda saptanmıştır (4). Özellikle de ventriküler aritmiler önemli bir yer tutmaktadır.

Hemodiyaliz (HD) hastalarında elektrokardiyografi (EKG) anormallikleri geniş varyasyonlar göstermekte olup, bu hastalarda HD'in bizzat kendisi EKG değişiklikleri ve aritmilerin nedeni olarak görülmektedir. Klinik uygulamalarda ventriküler aritmi oluşumunun önceden tahmin edilebilmesine olanak sağlayan farklı EKG ölçekleri geliştirilmiştir (5,6). QT dispersiyonu; standart 12 derivasyonlu EKG kullanılarak elde edilen, homojen olmayan ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olup ventriküler aritmiler için elektrokardiyografik bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir (7,8).

ACE gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklar (9) serebrovasküler hastalıklar, diyabet ve böbrek yetmezliği ile olan ilişkisini

araştıran birçok çalışma yapılmıştır. ACE D/D genotipli hastaların yüksek plasma ve kardiyak ACE konsantrasyonlarına sahip olduğu (10,11) ve renal ACE mRNA ekspresyonlarının diğer gruplara göre artmış olduğu (12) gösterilmiştir. Bu nedenle D allele sahip hastaların, I allele sahip olanlara göre daha yüksek anjiotensin II düzeyine sahip oldukları gösterilmiştir. ACE DD alleleline sahip hastalarda nefropatinin SDBY'ne hızlı ilerlediği, myokard infarktüsü, ani ölüm ve dilate kardiyomyopatinin daha sık olduğu gözlenmiştir. ACE D allelinin malign ventriküler aritmi riskini arttırdığı (13) ve myokard infarktüsü sonrasında (14) ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda (15) QT dispersiyonu artışı ile ilişkisi bilinmektedir. Fakat bu konuda kronik hemodiyaliz hastalarını içeren bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın ortaya çıkaracağı sonuçlar ile hemodiyaliz hastalarında ACE gen polimorfizmi ile QT dispersiyonu arasındaki ilişki ve bu genotipik varyasyonun ventriküler aritmi riskindeki artış ile korelasyon gösterip göstermediği anlaşılacaktır.

## II. GENEL BİLGİLER

### KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir (16) Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, temelde yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. KBY, NKF K/DOQI klavuzuna göre üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya GFH'nın 60 ml/dk değerinin altında olması olarak tanımlanır. Böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergeleri olan kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmalarının varlığı olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Üremi; tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş akut veya kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu, tüm sistemlerin disfonksiyonunu yansıtan klinik ve biyokimyasal bir sendromdur (16). Son dönem böbrek yetmezliğinde, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azoteminin bir sonucu olarak oluşur.

Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır. KBY'nin evreleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Evreleme klinik tanı ve tedavinin planlanmasında yardımcı olmaktadır. İlk etapta GFH normal sınırlarda bile olsa KBY riskini arttıran faktörlerin ortaya çıkarılması önemlidir. Ailede kalıtsal böbrek hastalığının olması, hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalık, ileri yaş,

böbrek hasarının geçerli kanıtlarının olması risk faktörleri arasında sayılabilir.

**Tablo 1.** KBY evreleri

Evre	Tanım	GFR
0	Artmış risk	> 90
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	90
2	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15

KBY'nde altta yatan etyolojiye bakıldığında farklı hastalık gruplarıyla karşılaşılır. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmekle beraber genel olarak en sık nedenler diyabet, hipertansiyon ve glomerülo nefritlerdir. KBY'nin Amerika Birleşik Devletlerindeki en sık rastlanan iki nedeni, diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Buna karşın, az gelişmiş ülkelerin çoğunda glomerülo nefritler ve pyelonefrit/interstisyel nefritler, KBY'nin en önemli nedenleridir. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda Türk Nefroloji Derneğinin 2004 yılında hazırladığı raporda, KBY'li olguların % 18'inde etyolojinin belirsiz olduğu, önde gelen belirli nedenler arasında sırasıyla diyabetik nefropati, hipertansiyon, kronik glomerülo nefritler ve kronik pyelonefrit/interstisyel nefritin bulunduğu saptanmıştır. KBY'nin ülkemizdeki nedenleri Tablo-2'de özetlenmiştir (17).

**Tablo-2.** Türkiye’de kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve dağılımı

Hastalık	Hastalık yüzdesi
Diyabet	23.1
Hipertansiyon	19.8
Kronik glomerülonefrit	16.3
Ürolojik hastalıklar	5.7
Polikistik böbrek hastalığı	5.3
Kronik interstisyel nefrit	4.9
Diğer nedenler	6.6
Etyolojisi bilinmeyen	18.3



## **KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM**

Kardiyovasküler hastalıklar, KBY'nin tüm evrelerinde morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenidir. SDBY gelişen hastaların %30-45'inde kardiyovasküler komplikasyonlar gelişmiştir. Hemodiyaliz hastalarının yaklaşık % 50'sinde ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (18). Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve özellikle aritmiler kardiyak ölümlerin esas nedenleridir (2,3). KBY'de görülen kardiyak hastalıklar 4 grupta incelenir. Bunlar:

1. İskemik kalp hastalığı
2. Konjestif kalp yetmezliği
3. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi
4. Perikardit

### **1. İskemik kalp hastalığı:**

KBY iskemik kalp hastalığı için major risk faktörlerinden birisidir. KBY'de koroner kalp hastalığı prevalansının artışında hem klasik hem de KBY ile ilişkili risk faktörleri önemli rol oynar. Klasik risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, hipervolemi, dislipidemi, sempatik aktivite artışı ve hiperhomosisteinemi'dir. KBY ile ilişkili risk faktörleri ise anemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi ve diyalizle beraber katlanarak artan mikroiinflamasyondur. Tüm bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi ve mikrovasküler hastalığa bağlı olarak miyokardın iskemiye toleransını azaltırlar. Sonuçta iskemik kalp hastalığı gelişir.

### **2. Konjestif kalp yetmezliği:**

Miyokardiyal iskemi ve/veya sol ventrikül hipertrofisine sekonder oluşan anormal kardiyak fonksiyonlar; üremide su ve tuz retansiyonu nedeniyle konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödeme neden olur.

### **3. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi:**

Hipertansiyon (HT), KBY ve SDBY'de en sık görülen komplikasyondur. HT olmadığı zaman ya tuz kaybettiren nefropati (polikistik veya medüller kistik hastalık, kronik pyelonefrit) veya volüm eksikliği söz konusudur. HT genellikle artmış volüme bağlıdır. Ayrıca hastalarda renin sekresyonunun ve sempatik aktivitenin artması sonucu vazokonstriksiyon oluşması ve vazodilatör prostaglandinlerin renal yapımının azalmış olması da HT oluşumunda önemli rol oynar. En önemli faktör hasarlı böbreğin yeterli miktarda sodyumu atamaması nedeniyle vücuttaki suyun da artmasıdır. KBY hastalarının % 90'ında esas nedeni oluşturur. Hastalar kuru ağırlıklarına indirildiği zaman büyük bir kısmında kan basıncını kontrol etmek mümkün olabilmektedir.

Bazen hipertansiyon KBY seyrinde erken safhada ortaya çıkabilir ve böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ve kardiyovasküler hastalık gelişimi gibi sonuçlar doğurabilir. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma; kan basıncı düzeyi ile diyabetik ve non diyabetik böbrek hastalığı gelişme hızı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

KBY'de eritropoetin kullanımı kan basıncını yükseltebilir ve antihipertansif ilaç gereksinimi arttırabilir.

Anemi ve arteriyovenöz fistül kardiyak outputu arttırarak sol ventrikül hipertrofisine yol açar.

Sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomiyopati, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışında en önemli risk faktörleridir. Primer olarak uzun süreli hipertansiyon ve volüm yüklenmesi sonucunda gelişirler.

### **4. Perikardit:**

Semptomatik perikardit daha az görülürse de konservatif tedavi yapılan hastaların % 10'unda perikardit oluşur. Renal replasman tedavisinin erken başlanması nedeniyle artık perikardit diyaliz hastalarında prediyaliz hastalarına göre daha sık görülmektedir. Diyalize yeni başlayan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde % 40-70

oranında perikardta sıvı toplandığı görülmektedir. Diyaliz tedavisinin başlaması ile perikardit bulguları düzelir. Perikarditin tedavisinde periton diyalizi hemodiyalize göre daha etkilidir. Hastaların az bir kısmı sternum altında devamlı, hafif bir ağrıdan yakınır. Oskültasyonda sternum üstünde perikardiyal frotman duyulur ve bu acil diyaliz endikasyonudur. Klasik elektrokardiyografik bulgular PR intervalinde kısalma ve diffüz ST elevasyonudur. Perikardiyal sıvı artışı ekokardiyografi ile saptanabilir. Üremik perikarditte toplanan perikardiyal sıvı viral perikarditlere göre daha fazla hemorajik olma eğilimindedir (16).

## KARDİYAK ARİTMİLER

Kardiyak aritmiler, KBY hastalarında en önemli klinik sorunlardan biridir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, 48 saatlik holter takibi ile yapılan bir çalışmada % 76 oranında ventriküler aritmiler saptanmıştır. Bu hastaların %39'unda iki veya daha fazla couplet veya non-sustained ventriküler taşikardi saptanmıştır (19,4). SDBY hastalarında aritmilere bağlı ani ölümler tüm ölümlerin % 30'unda saptanmıştır (4). Özellikle de ventriküler aritmiler önemli bir yer tutmaktadır.

Kompleks aritmiler en sık diyaliz sırasında veya hemen sonrasında meydana gelmektedir, bu da diyalizin aritmi oluşumunda önemli bir faktör olduğunun göstergesidir. Aritmojenik etki; koroner arter hastalığı, kardiyak sistolik disfonksiyon, diyaliz sırasında gelişen potasyum konsantrasyonundaki değişiklikler, serum kalsiyum (Ca) ve parathormon metabolizmasında olan değişikliklerle ilişkilendirilebilir.

KBY hastalarında kardiyak aritmilere yol açan faktörler Tablo- 3'de gösterilmiştir.

### **Tablo 3. Kardiyak aritmilere yol açan faktörler**

#### 1.Kalp hastalıkları

- Myokardiyal hastalık (sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül yetmezliği)
- Koroner kalp hastalığı
- Perikardiyal hastalık-miyokardiyal inflamasyon
- Kardiyak kalsifikasyon

#### 2. Hemodiyaliz

- Serum elektrolitlerinde ani değişiklikler
- Kan pH'sında ani değişiklikler

- Hipoksemi

3. Hiperadrenerjik durum
4. Yüksek kalsiyum ve fosfor üretimi
5. Yüksek paratiroid hormon düzeyi

## QT DİSPERSİYONU

QT intervali yüzey EKG'sinde QRS kompleksi başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü sonlanım noktasına kadar olan süredir. Ventriküler repolarizasyon ve depolarizasyonun bir göstergesidir (20). QT intervali otonomik tonus, katekolaminler, cinsiyet, kalp hızı ve gece-gündüz farkından etkilenir. Bu değişkenlere göre düzeltilmiş QT intervali için çeşitli formüller ortaya atılmıştır. En sık Bazzet'in formülü kullanılır. R-R siklusuna bağlı olarak QT intervalinin süresi değişir.

Bazzet'in formülü ile bu değişim standardize edilir (7).

$$\text{Düzeltilmiş QT intervali (QTc)} = \frac{\text{QT intervali (ölçülen)}}{\sqrt{\text{R-R interval (sn)}}}$$

Normal QTc intervali 440 milisaniye veya altında bir değerdir. Kadınlarda hafifçe uzamıştır. Ekzersiz sırasında kalp hızı 120/dk oluncaya kadar QTc artar, bu hızın üstünde azalmaya başlar. Ayrıca QT intervalinin süresi EKG derivasyonlarına bağlıdır. Normal bir insanda derivasyonlar arasında 50 milisaniyeye kadar fark olabilir. V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub>'de en uzundur (21,22). Aşağıda Tablo- 4'de QT uzamasına ve Tablo- 5'de QT kısalmasına yol açan nedenler sıralanmıştır.

### Tablo 4 .QT uzamasına yol açan nedenler

1. Elektrolit anormallikleri
  - Hipokalemi
  - Hipokalsemi
2. İlaçlar
  - Sınıf 1a antiaritmik ajanlar: Kinidin, prokainamid, disopiramid.
  - Sınıf 1c antiaritmik ajanlar: Propafenon
  - Sınıf III antiaritmik ajanlar: Amiadaron, bretilyum, dofetilid, n-asetil prokainamid, sematilid, sotalol.

- Psikotropik ajanlar: Trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler, haloperidol.
- Antibiyotikler: Eritromisin, trimetoprim-sulfametaksazol.
- Antifungaller: Ketakonazol, itrakanazol.
- Serotonin antagonistleri: Ketanserin, zimeldin.
- Kemoterapötikler: Pentamidin, antrasiklinler.
- Diğerleri: Bepridil, sisaprid, prednizon, prenilamin, probucol, kloral hidrat.

### 3. Konjenital uzun QT sendromu

### 4. Diğer nedenleri

- 2. ve 3. derece A-V blok
- Ventriküler elektriksel iletinin kesilmesi
- Myokardiyal infarktüs
- Myokardiyal iskemi
- Serebrovasküler olaylar (subaraknoid kanama)
- Hipotermi

### **Tablo 4. Kısa QT intervali nedenleri**

1. Hiperkalsemi
2. Dijitaler
3. Tirotoksikoz
4. Artmış sempatik aktivite

QT dispersiyonu 12 derivasyonlu EKG'de maksimum ve minimum QT intervali arasındaki fark olarak tanımlanır (QT max – QT min). QT dispersiyonunun normal aralığı 40-50 msn, maksimum 65 msn olarak kabul edilir (18). En uzun QTc ile en kısa QTc intervali arasındaki fark ise QTc dispersiyonu olarak tanımlanır.

QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonundaki homojenitenin bozulduğunun ve ventriküler aritmi olasılığının artmış olduğunun bir göstergesidir. QT intervali anormalliklerinin aritmiye predispozisyon oluşturarak kardiyak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (23,24). QT dispersiyonunun, aritmik olaylara QTc uzamasından daha fazla predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir

(24). QT interval anormallikleri ile kardiyak ölüm arasındaki ilişki; koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü sonrası, kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati, periferik vasküler hastalıklar, alkolik karaciğer hastalığı, diyabetik nefropati, hipertansiyon, sol ventrikül kitlesi, otonomik disfonksiyon ve metabolik sendrom komponentlerinde gösterilmiştir (25,26).



## ACE GEN POLİMORFİZMİ

"Angiotensin converting enzyme" (ACE), çinko metalopeptidaz enzim ailesinden olup Anjiyotensin I'in Anjiyotensin II'ye dönüşümünden sorumludur. Çinko içeren bir enzim olan ACE akciğerlerde, endotelial hücrelerde ve plazmada bulunan bir glukoproteindir. Kandaki ACE düzeylerinin genetik olarak kontrol edildiği ilk kez Rigat ve ark. (10) tarafından bildirilmiştir. ACE geni, 17. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunan 26 ekson içeren 4.3 kb boyutunda bir gendir. İntron 16'da gösterilen 287 baz çifti parçasının olup olmamasına göre ekleme (insersiyon), silme (delesyon) şeklinde polimorfizm gösterir. Bu iki allel 3 farklı genotip oluşturmak üzere kombinasyonlar oluşturur; II, ID ve DD. Plazma ve kardiyak ACE etkinliğinin, delesyon tipi polimorfizm için homozigot olan bireylerde (DD) en yüksek, insersiyon tipi polimorfizm için homozigot olan bireylerde ise (II) en düşük olduğu bilinmektedir (10). Dolayısıyla ACE düzeyi daha yüksek olan kişiler yani D aleli için homozigot bireyler Anjiyotensin II'ye bağlı risklere daha fazla maruz kalırlar. 1990'lı yılların başlarından itibaren, ACE D allelinin akut miyokard enfarktüsü, sol ventrikül hipertrofisi, ilerleyici diyabetik nefropati gibi birçok kalp ve böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2-7).

Anjiyotensin II böbrek hastalıklarının patofizyolojisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Anjiyotensin II'nin böbrek üzerindeki tahrip edici etkileri; glomerüloskleroz, tübülointerstisyel nefrit ve vasküler sklerozdur. Tüm bu etkiler ACE D alleleline sahip olanlarda daha fazla olacağı için SDBY'ne gidiş daha hızlı olmaktadır.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya CBÜTF Nefroloji servisinde izlenen, haftada 3 kez 3.5-4 saatlik seanslarla HD programında olan 70 hasta alındı. Hastalardan haftanın 2. HD seansından 1 gün sonrasında QT dispersiyonunun hesaplanıp değerlendirilebilmesi için konvansiyonel simultan oniki derivasyonlu EKG kayıtları (Hewlet Packard 200i kayıtcısı tarafından 25 mm/sn'lik kağıt hızı ile) alındı. EKG trasesi aynı fotokopi makinesi tarafından % 200 kez büyütüldü. EKG trasesinde her derivasyona ait olan QT intervalleri (QRS kompleksinin ilk defleksiyonundan, T dalgasının yok olduğu son nokta arasındaki uzaklık), bir ölçümcü tarafından el ile pergel eşliğinde ardışık olarak 3 kardiyak siklusun ölçümünün ortalaması olarak alındı. Bazzet's formülü [(QTc = Ölçülen QT intervali (saniye) /  $\sqrt{R-R}$  interval (saniye))] kullanılarak, düzeltilmiş QT intervali (QTc) hesaplandı. QT ve QTc dispersiyonları, minimal-maksimal QT ve QTc değerlerinin arasındaki farklılık olarak tanımlandı.

T dalgası ölçülemeyen, atriyal fibrilasyonu olan, EKG' de dal bloğu paterni olan ve QT intervali uzamasına neden olabilecek antiaritmik ve diğer gruplara ait ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## **ACE GEN POLİMORFİZMİNİN TAYİNİ**

ACE gen polimorfizm dağılımının yapılması için hastalardan EDTA'lı tüpe 1 ml periferik venöz kan alındı. Kanlar – 80 C'de saklandı.

### **1. Genetik Analiz**

#### **1. Kullanılan Kimyasallar ve Araçlar:**

**1.1. Kimyasallar:** Çalışmanın her aşamasında moleküler grade kalitesinde kimyasallar ve tip-1 kalitesinde ddH<sub>2</sub>O (çift distile su) (18 megaohm/cm) kullanıldı.

- Agaroz (Sigma, A 9539)
- Bromfenol mavisini (Sigma, 5525)
- dNTP karışımı (Boehringer Mannheim, 1277049)
- Etidium Bromid (Sigma,E 7637)
- Moleküler Ağırlık Marker'ı (Hae III,Fermentas)
- Nucleospin DNA izolasyon kiti (Macherey-Nagel, No:740 951.250)
- PCR tampon seti (Boehringer Mannheim, 1699121)
- Taq DNA Polimeraz (Boehringer Mannheim, 1146165)

#### **1.2. Araçlar:**

- GeneAmp PCR System 9700 (PE Applied Biosystems)
- Elektroforez sistemi EC105 (EC Apparatus Corporation,<500mA), OWL, Heidelberg, Germany
- Sorvall RMC 14 Mikrosantrifüj.
- Pharmacia Biotech Ultraspec 2000. UV / Visible Spektrofotometre.
- Grant LTD 6 G (-20 to 100 °C) Su banyosu.

## **2. ACE I/D Polimorfizminin Moleküler Yöntemlerle Araştırılması**

### **2.1. Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu:**

Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 1 ml periferik kandan 200 µl alınarak genomik DNA elde edildi. Bu amaçla tuzsuz DNA ekstraksiyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntem için Nucleospin DNA izolasyon kiti kullanıldı. Ekstraksiyon işlemleri kit prospektüsüne göre yapıldı.

#### **2.1.1. Uygulanan Protokol:**

##### **DNA Ekstraksiyonu ( NucleoSpin )**

1,5ml mikrosantrifüj tüplerine 200µl kan ve 25µl proteinase K eklendi. 200µl lysis buffer B3 her bir karışımın üzerine eklendikten sonra 10-20 saniye kadar vortekslendi.

70°C' de 10 dakika beklendi.

Her bir örneğin üzerine %96-98'lik etanolden 210µl konulup, vortekslendi.

Örneklerin her biri NucleoSpin Blood column'lara aktarıldı. 12.000 rpm'de 1dk. santrifüj edildi.

NucleoSpin Blood column'lar 2ml'lik yeni tüplere aktarılır ve her birine 500µl BW eklendi.12.000 rpm'de 1dk. santrifüj edildi.

NucleoSpin Blood column'lar yeni tüplere aktarılır ve her birine 600µl B5 eklendi.

12.000 rpm'de 1dk. santrifüj edildi.

NucleoSpin Blood column'lar yeni tüplere aktarıldı ve üzerine solüsyon koymadan boş, 14.000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi.

NucleoSpin Blood column'lar 1,5 ml'lik mikro santrifüj tüplerinin içine konuldu. Üzerine önceden 70°C'de bekletilmiş olan elution buffer (BE)' dan 100 µl eklendi. Oda ısısında yaklaşık 3 dakika beklendi.

12.000 rpm'de 1dk. santrifüj edildi.

NucleoSpin Blood column'lar atıldı. Mikro santrifüj tüplerinin dibinde biriken miktarla PCR çalışıldı.

Tüplerin ağızları kapatıldı ve parafinlenerek -20°C'ye kaldırıldı.

## 2.2. PCR Amplifikasyonu :

### 2.2.1. Amplifikasyonda Kullanılacak Primerlerin Seçimi:

ACE gen polimorfizmi PCR yöntemi ile belirlendi (27). Kullanılacak primerler, yapılan literatür taraması sonucuna göre belirlendi (Tablo 5). Belirlenen primerler HPLC ile saflaştırılmış olarak Oncor Appligene'e sentezletirildi. Liyofilize halde gelen primerler 10 pmol / µl konsantrasyonda olacak şekilde ddH<sub>2</sub>O ile çözüldü.

### 2.2.2. Uygulanan PCR Protokolü:

PCR reaksiyonunda yer alan bütün bileşenler (PCR tamponu, dNTP, Primerler, Taq DNA Polimeraz) ve PCR siklus sıcaklık profilleri tek tek kontrol edilerek standardizasyonları yapıldı. Sonuçta PCR reaksiyonunda kullanılan karışım aşağıdaki miktar ve konsantrasyonlarda hazırlandı (Tablo 6). Her bir DD genotipi, insersiyon sekansına spesifik primer kullanarak ikinci bir PCR analizi ile doğrulandı (28).

#### Tablo 6. Kullanılan Primerler.

Forward Primer; 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'

Revers Primer; 5'-ATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'

**Tablo 7.** 15 µl hacim içerisinde gerçekleştirilen PCR reaksiyonunda kullanılan maddeler ve son konsantrasyonları.

Kullanılan Madde	ACE
ddH <sub>2</sub> O	Tamamlayacak kadar
10xPCR tamponu	2.5 µl
dNTP karışımı	200µM
Primer F	10 pmol/µl
Primer R	10 pmol/µl
Taq DNA Pol.	1ünite
Kalıp	1.0 µl

Thermal Cycler'da tabloda gösterilen PCR sıcaklık profili (Tablo 7) kullanılarak amplifikasyon gerçekleştirildi.

**Tablo 8.** Kullanılan PCR Sıcaklık Profili

95°C	5 dakika	35 Çevrim
94°C	30 saniye	
50°C	30 saniye	
72°C	1 dakika	
72°C	7 dakika	

### 2.2.3 PCR Ürünlerinin Elektrofrezde Değerlendirilmesi:

Elde edilen 2 µl (100ng) DNA molekülü %1'lik Agaroz jelde elektroforeze tabii tutuldu. Moleküler Biyolojide kullanılan Agarozdan 1g. Tartılarak, üzerine 100 µl 10XTBE ve 10 µg/ml konsantrasyonlu Etidyum Bromür solüsyonları ilave edilip karıştırıldı. Önceden hazırlanmış elektroforez tankına taraklar yerleştirildi ve bu agaroz solüsyonu kamerasına döküldü, sertleşinceye kadar bekletildi. Üzerine 1XTBE tamponu eklendikten sonra taraklar çıkarıldı. 2µl DNA ve 2 µl Orange G

kariştirilerek jele yüklendi. Elektroforez 100mV, 80 mA koşullarında kullanılarak 30-40 dakika arasında uygulandı.

Jeldeki DNA ultraviyolede, baz çift sayısı bilinen standart olarak kullanılan DNA markerı (Hae III, Fermentas) ile karşılıklı olarak görüntülendi. Kontrol edilen bu DNA'dan tüm genotipleme reaksiyonları yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler "SPSS 11.0 for Windows" yazılımı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılması, bağıntı analizi için sayısal verilerde "Pearson bivariate" korelasyon analizi, kategorik verilerde Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olması durumu olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya kronik hemodiyaliz programında olan 37'si erkek, 33'ü kadın olmak üzere toplam 70 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri Tablo 9'da belirtildi.

**Tablo 9.** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin ortalamaları

	Ortalama± SD	Minimum değer	Maksimum değer
Yaş	60,27±12,97	28,00	84,00
Diyaliz yaşı	16,15±27,85	1,00	120,00
Hemoglobin	10,00±0,96	7,90	12,60
Üre	134,25±64,20	39,00	337,00
Kreatinin	5,71±1,96	2,40	10,60
Kalsiyum	8,59±0,77	6,70	9,90
Potasyum	4,41±0,60	3,00	5,80
Magnezyum	2,23±0,45	1,44	2,97
Kardiyotorasik oran	50,21±4,99	41,00	65,00
Rezidüel idrar	1621,92±589,33	30,00	4300,00



Hastaların haftanın 2. hemodiyaliz seansından bir gün sonra çekilen EKG kayıtlarından hesaplanan QT maksimal, QT minimal, QT dispersiyonu ve bunların kalp hızına göre düzeltilmiş değerleri olan QTc maksimal, QTc minimal ve QTc dispersiyonu değerleri Tablo 10'da belirtildi.

**Tablo 10.** Hastaların EKG kayıtlarına göre hesaplanan QT değerleri

	Ortalama± SD	Minimum değer	Maksimum değer
QTmax	418,28±42,08	320,00	520,00
QTmin	356,57±35,54	280,00	440,00
QTd	61,71±21,99	40,00	120,00
QTcmax	495,50±48,62	400,00	623,37
QTcmin	422,31±42,73	320,00	571,42
QTcd	73,18±25,51	40,00	155,42

(QTmax: QT maksimal, QTmin: QT minimal, QTd: QT dispersiyonu, QTcmax: QTc maksimal, QTcmin: QTc minimal, QTcd: QTc dispersiyonu.)

Olgular, QT dispersiyonu normal (< 65) ve uzamış olarak alt gruplara ayrıldı. 41 hasta QT dispersiyonu normal, 29 hasta QT dispersiyonu uzamış olarak saptandı. Cinsiyet ile QTd, QTcd ve ACE gen polimorfizmi alt grupları ilişkisi incelendiğinde kadınlarla erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı. QTd, QTcd ve ACE gen polimorfizmi alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 11'de gösterildi.

**Tablo 11.** Cinsiyet ile QTd, QTcd ve ACE gen polimorfizmi alt grupları ilişkisi. \*Ki-kare test

	Erkek		Kadın		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
<b>QTd</b>							
Normal	21	56,8	20	60,6	41	58,6	0,74
Uzamış	16	43,2	13	39,4	29	41,4	
<b>QTcd</b>							
Normal	17	45,9	15	45,5	32	45,7	0,96
Uzamış	20	54,1	18	54,5	38	54,3	
<b>ACE</b>							
II	4	10,8	6	18,2	10	14,3	0,65
ID	23	62,2	18	54,5	41	58,6	
DD	10	27,0	9	27,3	19	27,1	

ACE gen polimorfizmi ile QT dispersiyonu ( $p= 0,008$ ,  $r= 0,315$ ) ve QTc dispersiyonu ( $p= 0,007$ ,  $r= 0,322$ ) arasında Spearman test kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

ACE gen polimorfizmi ile QTd ve QTcd alt grupları arasındaki ilişki incelendiğinde uzamış QT ve QTc dispersiyonu alt gruplarının ID ve DD alt gruplarında II alt grubuna göre artmış olduğu saptandı. (Tablo 12)

**Tablo 12.** ACE gen polimorfizmi subgruplarının QTd ve QTcd ile ilişkisi

	ACE						p
	II		ID		DD		
	n	%	n	%	n	%	
<b>QTd</b>							
Normal	10	24,4	23	56,1	8	19,5	0,01
Uzamış	0	0	18	62,1	11	37,9	
<b>QTcd</b>							
Normal	9	28,1	17	53,1	6	18,8	0,008
Uzamış	1	2,6	24	63,2	13	34,2	

Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin QT dispersiyonu normal ve uzamış alt gruplarıyla ilişkisi Tablo 13’de belirtildi.

**Tablo 13.** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin QT dispersiyonu alt gruplarıyla ilişkisi

	QTd	Ortalama± SD	P*
Diyaliz süre	Normal	15,82±27,45	0,908
	Uzamış	16,62±28,89	
Yaş	Normal	59,56±12,53	0,590
	Uzamış	61,27±13,72	
Üre	Normal	128,60±60,34	0,361
	Uzamış	142,96±69,50	
Kreatinin	Normal	5,86±2,21	0,462
	Uzamış	5,50±1,53	
Kalsiyum	Normal	8,69±0,77	<b>0,021</b>
	Uzamış	8,28±0,53	
Potasyum	Normal	4,47±0,62	<b>0,052</b>
	Uzamış	4,19±0,50	
Magnezyum	Normal	2,23±0,35	0,086
	Uzamış	2,08±0,38	
Hemoglobin	Normal	10,04±0,93	0,698
	Uzamış	9,95±1,02	
Kardiyotorasik oran	Normal	50,12±5,71	0,856
	Uzamış	50,34±3,86	
Rezidüel idrar	Normal	1488,90±559,76	<b>0,024</b>
	Uzamış	1810±587,99	

\*T test

İkili analizlerde QT dispersiyonunu etkileyen değişkenlerden lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Bu model ikili analizlerde anlamlı ilişki saptanan Ca, K, rezidü idrar ve ACE gen polimorfizmi ile oluşturuldu ve Ca; QT dispersiyonunu en fazla etkileyen değişken olarak saptandı ( $\beta = -0,879$ ,  $p = 0,038$ ).

Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin QTc

dispersiyonu normal ve uzamış alt gruplarıyla ilişkisi Tablo 14'de belirtildi.

**Tablo 14.** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin QTc dispersiyonu alt gruplarıyla ilişkisi

	QTcd	Ortalama± SD	P
Diyaliz süre	Normal	15,71±27,11	0,905
	Uzamış	16,52±28,82	
Yaş	Normal	58,18±12,80	0,220
	Uzamış	62,02±13,01	
Üre	Normal	129,15±59,21	0,522
	Uzamış	139,10±68,58	
Kreatinin	Normal	5,72±2,23	0,976
	Uzamış	5,70±1,72	
Kalsiyum	Normal	8,70±0,78	0,062
	Uzamış	8,37±0,63	
Potasyum	Normal	4,45±0,63	0,191
	Uzamış	4,27±0,54	
Magnezyum	Normal	2,25±0,35	0,085
	Uzamış	2,10±0,37	
Hemoglobin	Normal	9,97±0,80	0,791
	Uzamış	10,03±1,09	
Kardiyotorasik oran	Normal	50,31±6,05	0,881
	Uzamış	50,13±3,98	
Rezidü idrar	Normal	1443,28±548,21	0,018
	Uzamış	1772,36±587,41	

Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin ACE gen polimorfizmi alt gruplarıyla ilişkisi Tablo 15'de belirtildi.

**Tablo 15.** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin ACE gen polimorfizmi alt gruplarıyla ilişkisi \*Kruskal Wallis test.

	ACE	Ortalama± SD	P*
Yaş	II	58,30±15,36	0,624
	ID	59,58±12,38	
	DD	62,78±13,28	
Diyaliz süre	II	24,70±34,57	0,141
	ID	16,02±26,19	
	DD	11,94±28,17	
Hemoglobin	II	10,16±0,71	<b>0,035</b>
	ID	9,77±0,90	
	DD	10,42±1,10	
Üre	II	142,90±46,62	0,645
	ID	135,12±68,51	
	DD	128,94±64,88	
Kreatinin	II	5,58±2,33	0,754
	ID	5,80±2,01	
	DD	5,60±1,71	
Kalsiyum	II	8,52±0,75	0,469
	ID	8,59±0,69	
	DD	8,37±0,78	
Potasyum	II	4,79±0,46	<b>0,038</b>
	ID	4,30±0,60	
	DD	4,25±0,52	
Magnezyum	II	2,06±0,26	0,273
	ID	2,23±0,37	
	DD	2,10±0,38	
Kardiyotorasik oran	II	51,00±6,71	0,935
	ID	50,14±4,52	
	DD	49,94±5,22	
Rezidüel idrar	II	864±430,09	<b>0,0001</b>
	ID	1602,19±381,84	
	DD	2069,42±623,79	

**Tablo 16.** Hastaların QT ve QTc dispersiyonu parametrelerinin ACE gen polimorfizmi alt gruplarıyla ilişkisi \*Kruskal Wallis test.

	ACE	Ortalama± SD	P*
QTd	II	42,00±6,32	<b>0,005</b>
	ID	63,90±22,00	
	DD	67,36±22,32	
QTcd	II	50,03±8,67	<b>0,004</b>
	ID	76,02±26,48	
	DD	79,24±23,35	

## V. TARTIŞMA

SDBY hastalarında ölümlerin % 1.4-25 kadarını ventriküler aritmilere bağlı ani ölümler oluşturmaktadır. QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonunun indirekt bir ölçümü olup ventriküler aritmi olasılığının artmış olduğunun bir göstergesidir. QT intervalinde uzama sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, diyabet ve SDBY’de ilaçlarla, asit-baz bozuklukları ve elektrolit bozukluklarıyla gelişebilir.

Çalışmamızda rutin hemodiyaliz programında olan hastalardan haftanın 2. hemodiyaliz seansından 1 gün sonra alınan EKG kayıtlarından QT dispersiyonu ortalaması  $61,71 \pm 21,99$  ve QTc dispersiyonu ortalaması  $73,18 \pm 25,51$  olarak hesaplandı. QT ve QTc dispersiyonu ile cinsiyet ilişkisine bakıldığı zaman kadınlarla erkekler arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Vena Raizada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada benzer şekilde kronik hemodiyaliz hastalarında QTc intervali ve renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) polimorfizmi ilişkisi incelenmiş ve cinsiyet ile QTc intervali arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (29,15).

Olguları, QT dispersiyonu normal ve uzamış olarak alt gruplara ayırdığımızda hastaların demografik özellikleriyle arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Laboratuvar parametrelerinden Ca ve K değerleri ile QT dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. Olgular aynı şekilde QTc dispersiyonu normal ve uzamış olarak alt gruplara ayrıldığında demografik ve laboratuvar parametreleri ile QTc dispersiyonun arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hipokalemi ve hipokalsemi QT intervalinde uzamaya sebep olan etkenler arasında yer aldığı için QT dispersiyonu ile serum Ca ve K değerleri arasındaki ilişki bununla açıklanabilmektedir. Yelamanchi VP ve arkadaşları



hipokalemi ile QTd ve QTcd uzaması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlar ve hipokaleminin düzeltilmesi ile QTd ve QTcd normal sınırlara gerilemiştir (30). Raizada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların elektrolit düzeyleri normal sınırlarda olması ve hasta sayısının az olmasına bağlı olarak QTc intervali ile elektrolitler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (29).

ACE DD genotipi ve ATIR-C aleli esas olmak üzere RAS polimorfizminin sol ventrikül hipertrofisi, myokardiyal fibrozis ve hipertansiyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (31,29). Bu miyokardın elektrofizyolojik remodelingi üzerinden ventrikül repolarizasyonunda uzamayla sonuçlanan bir etkiyle açıklanabilir (29).

Yapılan çalışmalar hipertansif veya miyokard infarktüsü geçiren hastalarda QTc intervali ve QT dispersiyonu anormalliklerinin ACE DD genotipine sahip olanlarda II ve ID genotipi olanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir (29,15). Bu çalışmalar ışığında bizim çalışmamızda da QTc dispersiyonunun sadece ACE gen polimorfizmi ile ilişkisinin olması ve QT dispersiyonunu etkileyen değişkenler arasında K ve Ca değerleri yanında ACE gen polimorfizminin olması, ACE DD genotipine sahip olan SDBY'li hastalarda ACE II ve ID genotipine göre QT ve QTc dispersiyonu artışının daha fazla olması ACE DD alelinin ventriküler aritmi riskini arttırdığının güçlü bir göstergesidir.

Deneyssel olarak oluşturulan böbrek yetmezliği modellerlerinde kardiyak miyozitlerde üreminin direkt etkilerine bağlı olarak K kanallarında değişiklikler gösterilmiştir. Repolarizan K kanalları hipertansiyon, diyabet, anemi, kronik inflamasyon, elektrolit bozuklukları ve asidoz gibi SDBY ile ilişkili durumlarda da anormallikler göstermektedir. Kardiyak iyon kanalları; kan basıncı yüksekliğine bağlı miyozitlerin gerilmesi, fibrozis ve üremi gibi faktörlerden etkilenebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı bizim hastalarımızın da yaklaşık olarak yarısında saptanan QT ve QTc dispersiyonunda uzama, SDBY ve kronik hemodiyalize bağlı birçok anormalliğe kardiyak adaptasyonun bir işareti olabilir. ACE DD genotipiyle ilişkili artmış RAS aktivitesi kardiyak iyon kanallardaki değişiklikleri şiddetlendirebilir ve QT intervalinde uzamayla sonuçlanabilir.

Çalışmamızda ACE genotipleri ile K arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. RAS aktivasyonunun artmasıyla aldesteronun aktivitesi artmaktadır. Aldesteron aktivite artışı ise distal tübülden K atılımını arttırmakta ve serum potasyum seviyelerini azaltmaktadır. ACE DD genotipine sahip hastalarda daha düşük K değerleri saptandı. Bu ilişki önemli rezidüel idrara sahip ACE DD genotipinde hastalarda artmış RAS ve aldesteron aktivitesine bağlı olarak potasyumun renal atılımının arttırması ile açıklanabilir. Çalışmamızda rezidüel idrar miktarı ile ACE genotipleri arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Bunu destekler tarzda rezidüel idrar ve potasyum arasında anlamlı ve negatif bir ilişki bulundu. Fakat şu ana kadar yapılan çalışmalarda böyle bir ilişkinin saptanmamış olması ve bizim çalışmamızda ilk kez saptanmış olması bu konuda başka çalışmaların yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

ACE DD genotipinde artmış RAS aktivitesine bağlı olarak Anjiyotensin II düzeylerinde ve buna bağlı olarak sempatik aktivitede artış olmaktadır (32,33). Sistemik Anjiyotensin II düzeyi yanında doku seviyesinde de renal Anjiyotensin II yapımı ve aktivitesi artmaktadır. Sonuçta renal kan akımı azalmakta ve iskemi gelişmektedir. Kronik olarak bu etkinin devam etmesi eritropoetin salınımını uyarmaktadır. Bu görüşü destekler tarzda çalışmaya alınan ACE DD genotipli hastalarda hemoglobin düzeyleri II ve ID genotiplerine kıyasla daha yüksek saptandı. Polikistik böbrek hastalığında kistlerin çevre dokuda yaptığı basıya bağlı olarak gelişen hipoksi sonucunda (34), renal arter stenozunda darlık nedeniyle renin salınımı artması ve vazokonstrüksiyona bağlı kan akımının azalması ve sonuçta eritropoietin yapımını arttırması (35) bizim çalışmamızdaki sonuçları destekler tarzdadır.

Üremik hastalarda kardiyovasküler mortalite normal popülasyona göre 5-10 kat daha yüksektir. Bu yüksekliği açıklamakta klasik risk faktörleri yetersiz kalmaktadır. Klasik olmayan risk faktörleri arasında QT dispersiyonu önemli bir yere sahiptir. Bu çalışma QT dispersiyonunu etkileyen faktörler arasında en önemli etkenin ACE gen polimorfizmi olduğunu ortaya koymuştur. Bildiğimiz kadarıyla SDBY hastalarında artmış QT ve QTc dispersiyonunu açıklamaya yönelik yapılan

Çalışmalarda multivariate regresyon analizine ACE gen polimorfizmi dahil edilmemiştir. Bütün bunlar değerlendirildiğinde çalışmamız bir ilk olmaktadır. Bu bulgular ışığında QT dispersiyonu uzaması bulunan olgularda günümüzde olmasa bile gelecekte RAS aktivitesini inhibe eden ilaçların (ACE inhibitörleri, ARB) kullanılması gündeme gelecektir. Çalışmamız bu tedavi potansiyelini ortaya koymasını nedeniyle de orijinalliğini korumaktadır.

## VI. SONUÇ

Kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağılı ani ölümler sık görülmektedir. QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonundaki homojenitenin bozulduğunun ve ventriküler aritmi olasılığının artmış olduğunun bir göstergesidir. Myokard infarktüsü sonrasında ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ACE D allelinin malign ventriküler aritmi riskini arttırdığı ve QT dispersiyonu artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışma hemodiyaliz hastalarında ACE gen polimorfizmi ile QT dispersiyonu arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. ACE DD alleleline sahip olan SDBY'li hastalarda QT dispersiyonu artışıyla beraber ventriküler aritmi riskinin artmış olması bu hastaları kardiyak yönden riskli hale getirmektedir. Bu genotipik varyasyonun ventriküler aritmi riskindeki artış ile korelasyon gösterdiği düşünülürse hangi SDBY hastalarında kardiyak aritmilere bağılı ani ölümlerin artmış olasılıkla beklenmesi ve buna yönelik önlem alınmasının gerekli olduğu ortaya konulabilecektir.

## VII. ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin esas nedenleri arasındadır. Özellikle ventriküler aritmiler önemli bir yer tutmaktadır. QT dispersiyonu, homojen olmayan ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olup ventriküler aritmiler için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. ACE gen polimorfizmi, kardiyovasküler hastalıklarla yakın ilişkilidir. ACE D allelinin malign ventriküler aritmi riskini arttırdığı ve myokard infarktüsü sonrasında ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda QT dispersiyonu artışı ile ilişkisi bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, hemodiyaliz hastalarında ACE gen poliformizmi ile QT dispersiyonu arasındaki ilişki ve bu genotipik varyasyonun ventriküler aritmi riskindeki artış arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışmaya 70 kronik hemodiyaliz hasta alındı. EKG kayıtlarından QT dispersiyonu hesaplandı. Bazzet's formülü kullanılarak, düzeltilmiş QT intervali (QTc) hesaplandı. QT ve QTc dispersiyonları, minimal-maksimal QT ve QTc değerlerinin arasındaki farklılık olarak tanımlandı. ACE gen polimorfizmi PCR yöntemi ile belirlendi.

Yaş ortalaması  $60\pm 12$  olan 37 erkek, 33 kadın toplam 70 hasta alındı. ACE II-ID-DD genotip dağılımına göre hasta sayıları, sırasıyla 10- 41-19 olarak bulundu. Hastalarda QTd ortalaması  $61.71\pm 21.99$ , QTcd ortalaması  $73.18\pm 25.51$  olarak hesaplandı. ACE genotipiyle QTd, QTcd, hemoglobin düzeyi, rezidüel idrar arasında pozitif ilişki, potasyumla negatif bir ilişki saptandı.

QTd ile Ca ve K arasında negatif ilişki, ACE genotipi ve rezidüel idrar ile pozitif bir ilişki saptandı. Ca, QT dispersiyonunu en fazla etkileyen faktör olarak saptandı. QTcd ile ACE genotipi ve rezidüel idrar

arasında pozitif ilişki saptandı. ACE DD alleleline sahip hastalar DI ve II alleleline sahip hastalara göre anlamlı QTd ve QTcd artışları göstermektedir.

Bu çalışmada bu konuda daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak QTcd'yi etkileyen parametrelerin ACE gen polimorfizmi ve özellikle ACE D alleli olduğu, bu allele sahip kronik hemodiyaliz olgularında renin- anjiyotensin-aldesteron sistemi aktivitesinin daha iyi baskılanmasının gerekli olabileceği sonucuna varılmıştır.

## VIII. THE RELATIONSHIP OF ACE GENE POLYMORPHISM IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS WITH QT DISPERSION

Cardiovascular diseases especially ventricular arrhythmias are the leading cause of morbidity and mortality in patients with end stage renal disease. QT dispersion is a non-invasive measurement of ventricular repolarisation inhomogeneity and an important predictor of ventricular arrhythmias. Polymorphism of ACE gene is correlated with a variety of cardiovascular diseases. The ACE D allele is known to increase the risk of developing malignant ventricular arrhythmias and is also associated with increased QT dispersion in patients after myocardial infarction and essential hypertension. The aim of present study was to evaluate the relationship of ACE gene polymorphism and QT dispersion in chronic hemodialysis patients.

In 70 chronic hemodialysis patients the electrocardiography was performed and QT dispersion was calculated. QTc interval was calculated by using Bazett's Formula. ACE gene polymorphism was performed by PCR.

The mean age of the patients consisting of 33 women and 37 men was  $60 \pm 12$  years. ACE II, ID and DD genotypes were identified in 10, 41 and 19 patients, respectively. The mean QTd and QTc dispersion (QTcd) were  $61.71 \pm 21.99$  and  $73.18 \pm 25.51$  respectively. QTd had inverse correlation with calcium and potassium and positive correlation with ACE gene polymorphism and residual urine. Ca was the predictor factor for QTd. The ACE genotype had positive correlations with QTd, QTcd, hemoglobin and residual urine and inverse correlation with potassium. QTcd had positive correlations with ACE gene polymorphism and residual urine. When QTd and QTcd subgroups related with ACE II, ID, DD genotypes, DD genotypes had significantly higher QTd and QTcd than II, ID genotypes..

Our present study differs from other related studies in that it shows that the most important parameter effecting QTcd is ACE gene polymorphism on the background of D allele and patients carrying this allele deserves special attention regarding maximal suppression of renin-angiotensin-aldosterone system activity .

## IX. KAYNAKLAR

1. Brenner BM, Lazarus JM. Chronic renal failure. Harrison's Principles of internal Medicine, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 1994: 1274-1281.
2. Leiver CV, Boudolulas H. Renal Disorders and heart disease. in: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Ed., edited by Braunwald E, Saunders Philadelphia 1997, 1914-38.
3. Chazan JA: Sudden death in patients with chronic renal failure on haemodialysis. Dial Transplant 1987;16:447-8.
4. Avram MM, Edson J, Gan A et al. Continious monitoring of cardiac rhytm in haemodialysis patients. Dial Transplant 1978;7:516-9.
5. Day CP, Mc Comb JM, Cambell RWF. QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990;8:342-4.
6. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. J Am Soc Nephrol, 1995;5:20-4.
7. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. Am J Cardiol 1993; 72:973-976.
8. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pederson C, Kober L, Kirschoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. Eur Heart J 1998; 19:1391-1400.
9. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin



converting enzyme gene cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997; 15: 1579-1592.

10. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-1346.

11. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92:1387-1388.

12. Mizuri S, Hemmi H, Kumanomidou H, Iwamoto M, Miyagi M, Sakai K, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D genotype and renal ACE gene expression. *Kidney Int* 2001; 60:1124-1130.

13. Anvari A, Turel Z, Schmidt A, Yılmaz N, Mayer G, Huber K, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism in coronary disease and malignant ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1999; 73:879-883.

14. Jeron A, Hengstenberg C, Engel S, Lowel H, Reigger GA, Schunkert H, et al. The D-allele of the ACE polymorphism is related to increased QT dispersion in 609 patients after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22:663-668.

15. Takahashi T, Ueno H, Yasumoto K, Kagitani S, Tomoda F, Inoue H, Takata M. Angiotensin-converting enzyme-gene polymorphism is associated with collagen I synthesis and QT dispersion in essential hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:985-991.

16. Brenner BM, Green J. Chronic renal failure. *Harrison's Principles of internal Medicine*, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 2005; 1653-1654.

17. Türk Nefroloji Derneği Registry 2004

18. Covic A, Diaconita M, et al. Haemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:2170-2177.

19. Brunner FP, Brynger H, Chantler C 2et al: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 1978;16:2-8.
20. Pallavi L, Pathak V, et al. Issues in QT interval Measurement. Indian Pacing and Electrophysiology Journal (ISSN 0972-6292), 4 (4):156-161 (2004) .
21. Dimitrakov D, Kumchev E, et al. On the disturbances in carbohydrate metabolism in pre-dialysis patients with chronic renal failure. Folia Med 1998; 40: 76-82.
22. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 1997; 30: 809-813.
23. Kenneth A, Earle Bet Mishra et al. QT dispersion in microalbuminuric Type 1 diabetic patients without myokardial ischemia. Journal of Diabetes and Its Complications, 14, 2000; 277-280.
24. Molnar J, Rosental J.E. et al. QT interval Dispersion in healty subject and Survivors of Cardiaiv Death: Circadiab variation in a Twenty-four Assesment. Am J Cardiology 1997; 79: 1190-1193.
25. Martin K.R, Viswanath S. et al. QT prolongation in patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria. Clin Auton Res (2002) 12: 366-372.
26. Sawicki PT, Kiwit R et al. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non insülin dependent diabetes mellitus. Journal of Internal Medicine 1998; 243: 49-56.
27. Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P., Soubrier, F. (1992). PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res, 20:1433.
28. Shanmugam, V., Sell, K, W., Saha, B, K. (1993). Mistyping ACE heterozygotes. PCR Methods Appl, 3: 120–121.
29. Raizada V., Skipper B. et al. Renin-angiotensin polymorphisms and QTc interval prolongation in end-stage renal disease. Kidney International, Vol. 68 (2005), 1186-1189.
30. Yelamanchi VP, Molnar J, Ranade V, Somberg JC. Influence of electrolyte abnormalities on interlead variability of ventricular repolarization

times in 12-lead electrocardiography. *Am J Ther.* 2001 Mar-Apr;8(2):117-22.

31. Schunkert H. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med* 75:867-875, 1997.

32. Zimmerman JB; Robertson D; Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest* 1987 Aug;80(2):443-57.

33. Purdy RE; Weber MA. Angiotensin II amplification of alpha-adrenergic vasoconstriction: role of receptor reserve. *Circ Res* 1988 Oct;63(4):748-57.

34. Bernhardt WM, Wiesener MS, Weidemann A, Schmitt R, Weichert W, Lechler P, Campean V, Ong AC, Willam C, Gretz N, Eckardt KU.

Involvement of hypoxia-inducible transcription factors in polycystic kidney disease. *Am J Pathol.* 2007 Mar;170(3):830-42

35. Hudgson P, Pearce JM, Yeates WK. Renal artery stenosis with hypertension and high haematocrit. *Br Med J.* 1967 Jan 7;1(5531):18-21.