

Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotiplerinde sol ventrikül kitlesi, boyutları ve uzun eksen sistolik fonksiyonları farklı mıdır?

Do left ventricular mass, diameters and long-axis systolic function differ according to angiotensin converting enzyme genotypes?

Dursun Dursunoğlu, Halil Tanrıverdi, Sebahat Turgut*, Harun Evrengül, Günfer Turgut*, Mustafa Kılıç

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Fizyoloji* Anabilim Dalları, Denizli, Türkiye

ÖZET

Amaç: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ile oluşan anjiyotensin II (AII), özellikle anjiyotensin reseptör I üzerinden miyokardda hipertrofi ve hiperplaziye neden olmaktadır. Bu çalışmada ADE DD, DI ve II genotiplerine sahip sağlıklı genç erkeklerde sol ventrikül kitlesi ve boyutları ile mitral annuler hareket (MAH) yöntemiyle sistolik fonksiyonlar ve aralarındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntemler: On sekiz ADE DD, 18 ADE DI ve 13 ADE II genotiplerine sahip toplam 49 sağlıklı genç erkekte (ortalama yaş 22.9±2.1 yıl) tam ekokardiyografik inceleme yapıldı. M-mod ekokardiyografi ile sol ventrikül kitlesi (SVK) ve SVK indeksi (SVKI) hesaplandı. Apikal dört ve iki boşluk pencerelerinde septal, lateral, anterior ve posterior sistolik MAH ölçümleri yapıldı ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı (EF-MAH%). Ayrıca Simpson kuralına göre de sol ventrikül hacimleri ile EF (%) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Üç grup arasında yaş, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp hızları açısından anlamlı fark yoktu. Interventriküler septum (İVS) kalınlığı, sol ventrikül arka duvar (SVAD) kalınlığı, SVK ve SVKI ölçümleri, ADE DD, DI ve II genotipleri arasında anlamlı olarak farklı saptandı. Bu ölçümler, ADE DD genotipinde diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise, gerek sistolik MAH yöntemiyle ve gerekse Simpson kuralına göre üç ADE genotipi arasında anlamlı fark oluşturmadı.

Sonuç: Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD genotipine sahip sağlıklı genç erkeklerde, İVS, SVAD kalınlıkları ile SVK ve SVKI artmasa bile ADE DI ve II genotipleri gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla olmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ise üç genotip grubu arasında anlamlı fark oluşmamaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 172-7*)

Anahtar kelimeler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipleri, sol ventrikül kitlesi, mitral annuler hareket, sistolik fonksiyonlar

ABSTRACT

Objective: Angiotensin converting enzyme (ACE) is a key enzyme in angiotensin II production which causes myocardial hypertrophy and hyperplasia. In this study we aimed to investigate the relation between ACE I/D gene polymorphism and left ventricular mass (LVM), dimensions and systolic functions calculated by mitral annular motion (MAM) in young healthy male subjects.

Methods: Complete echocardiographic examination was performed in 49 male healthy subjects (mean age 22.9±2.1 years) consisting of 18 ACE DD, 18 ACE DI and 13 ACE II genotypes. We calculated LVM and mass index (LVMI) by M-Mode echocardiography. The systolic MAM was recorded at 4 sites (septal, lateral, anterior, and posterior) by M-mode echocardiography and the MAM-ejection fraction (EF) was calculated from above four sites. Ejection fraction was also calculated by Simpson's method.

Results: There was no significant difference among the three genotypes according to age, body mass index, systolic and diastolic blood pressure and heart rate. Interventricular septum (İVS) and left ventricular posterior wall (LVPW) diastolic thickness, LVM and LVMI were found significantly different among 3 ACE genotypes. Those measurements were higher in DD genotype in comparison to the DI and II genotypes. There was no significant difference among the three genotypes according to EF-MAM and EF by Simpson's method.

Conclusion: In young healthy male subjects having ACE DD genotype, even though LVM and LVMI were within normal limits, their measurements were found to be higher than in subjects with ACE DI and II genotypes respectively. There was no difference among the three genotypes according to left ventricular systolic functions. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 172-7*)

Key words: ACE genotypes, left ventricular mass, mitral annular motion, systolic functions

Giriş

Genetik anormallikler, kardiyovasküler hastalıklar açısından çevresel risk faktörleriyle birlikte önemli bir rol oynamaktadır. Bazı enzimlerin genetik polimorfizmleri miyokardda daha belirgin olarak hipertrofi ve/veya hiperplaziye neden olabilmektedir.

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) büyük bir oranda kardiyomiyositlerin büyüklüğünün artışı ile oluşan bir süreçtir ve genetik kontrol altındadır (1). Sol ventrikül hipertrofisi, ventriküler diyastolik ve sistolik disfonksiyonun güçlü nedenlerinden olup kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir (2).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), renin-anjiyotensin

sisteminin (RAS) ve kinin-kallikrein sisteminin anahtar bileşeni-
dir (3). Renin aktivitesiyle oluşan vazoinaktif anjiyotensin I (AT
I)'in ADE enzimi aracılığıyla vazoaktif Anjiyotensin II'ye (AT II)
dönüşümü RAS yolunun anahtar reaksiyonudur (4). Oluşan AT II,
güçlü bir vazokonstriktördür ve surrenal korteksinden aldoste-
ron sekresyonunu da uyarmaktadır.

Renin-anjiyotensin sisteminde çeşitli gen polimorfizmleri ol-
duğu bildirilmiştir. Rigat ve ark. tarafından bulunan gen polimor-
fizmleri insersiyon (I) ve delesyon (D) tiplerindedir ve anjiyoten-
sinojen, ADE ve AT II reseptörleri (tip 1 ve 2) genlerindeki poli-
morfizmleri içermektedir (5). Anjiyotensin dönüştürücü enzim
genotiplerinden DD genotipi %36, ID genotipi %46 ve II genotipi
%18 sıklıkta bulunmuştur (5). Ayrıca ADE DD genotipinin dola-
şımda artmış ADE düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,6 -
8). Doku ADE aktivite artışı sonucu artan AT II; protein sentezi
artışı, miyositlerde hipertrofi, hiperplazi, miyosit boyunun uza-
ması, apoptozis, fokal nekroz ve miyosit kaybı ile ventriküler ye-
niden şekillenmeye (remodeling) neden olmaktadır (4).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) tayininde endokardiyal
sınırların belirlenip taranmasına dayalı çeşitli konvansiyonel eko-
kardiyografik yöntemler vardır (9,10). İki boyutlu (2D) ekokardiyog-
rafi ile Simpson metodu ve M-mode ile Teichholz metodu sık kulla-
nılan yöntemlerdir. Ayrıca mitral annulusun doku Doppler görüntü-
lemesi, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının tayi-
ninde kullanılabilir. Bununla birlikte bu yöntemlerin bazı teknik kısıt-
lamaları, alternatif yöntemlerin uygulanmasını gerektirebilir.

Mitral annuler hareket (MAH) ya da diğer deyişle mitral atriyo-
ventriküler plan yer değişimi (AVPD) metodu, sol ventrikül sistolik
fonksiyonlarının tayininde endokardiyal sınırların belirlenmesinin
zor olduğu durumlarda bile, mitral annulusun iyi görüntülenebilme-
sinden dolayı uygun ve basit bir yöntemdir (11-19). Kardiyak siklus
boyunca kalbin epikardiyal yüzeyi pratikte hareket etmemekte ve
sol ventrikül ejeksiyon, ancak atriyoventriküler düzlemin yer de-
ğiştiğiyle gerçekleşebilmektedir (11). Sistolde, longitudinal lif-
lerin kontraksiyonu sonucu atriyoventriküler düzlem apekse doğru
hareket etmekte, diyastolde ise apekten uzaklaşmaktadır (12).
Değişik çalışmalarda MAH metodu ile ventrikül fonksiyonları ara-
ştırılmıştır: Kronik kalp yetersizliğinde (11), kronik koroner arter has-
talığında (13), akut miyokard infarktüsünde (14), dilate kardiyomi-
yopatide (15), hipertansif ve diyabetik hastalarda (16), diyastolik
disfonksiyonlu hastalarda (17) ve sağlıklı kişilerde (18,19). Mitral
annuler hareket metodunun aynı zamanda sol ventrikül diyastolik
fonksiyonunu da gösterebileceği bildirilmiştir (19).

Bugüne kadar ADE polimorfizminin, sol ventrikül kitlesi ile
konvansiyonel yöntemlerle sistolik ve diyastolik fonksiyon para-
metreleri üzerine etkisi konusunda değişik çalışmalar yapılmış-
tır; ancak literatürde ADE genotiplerinde sol ventrikül uzun ek-
sen fonksiyonlarını değerlendiren herhangi bir yapılmış araştı-
rma yoktur. Bu çalışmada, ADE DD, DI ve II genotiplerine sahip
sağlıklı genç erkeklerde, sol ventrikül kitlesi (SVK), SVK indeksi
(SVKI) ve boyutları ile MAH yöntemiyle sistolik fonksiyonlar ve
aralarındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntemler

a) Olgular

On sekiz ADE DD, 18 ADE DI ve 13 ADE II genotiperine sahip
(ortalama yaşları sırasıyla 22.6±1.1 yıl, 23.1±2.5 yıl ve 23.5±1.2 yıl,
p>0.05) toplam 49 sağlıklı genç erkek (ortalama yaş 22.9±2.1 yıl)
tam ekokardiyografik (EKO) incelemeye alındı ve elektrokardi-

yografik tetkikleri ile rutin biyokimyasal analizleri yapıldı. Her bir
olgunun sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçları en az 5
dakika dinlenmeden sonra yatar pozisyonda her iki koldan ERKA
marka aneroid civalı bir sfigmomanometer ile ölçüldü ve dakika
kalp hızları (KH) kaydedildi. Olguların kiloları (kg), boylarının (m)
karesine bölünerek beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı
(kg/m²). Detaylı anamnezleri de alınan tüm olguların kardiyak ve
genel fizik muayeneleri yapıldı ve herhangi bir patolojik özellik
saptanmadı.

b) Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) genotip tayini ve polimorfizm tipleri

İnsan ADE geni kromozom 17q23 de lokalize olmuştur. 287-
bp I/D polimorfizm ADE geninin 16. intronunda yerleşmiştir. Ge-
nomik DNA, olguların tümünde periferik kanın alınarak standard
phenol/chloroform ile hazırlanmasıyla elde edilmiştir (20). Poly-
merase chain reaction (PCR) metoduyla ADE geninin 16. intro-
nundaki I ve D alelleri araştırıldı (8). DNA çoğaltma işlemi 35 sik-
lus boyunca 94°, 60° ve 72°C ısı altında denatürasyon, yayılım ve
yapışma işlemi gerçekleştirildi. Çoğaltılan fragmanların büyüklü-
ğü UVI Gel Documentation sisteminde %2 agarose jel elektrofo-
reziyle saptandı.

c) Ekokardiyografik inceleme

Tüm olgulara Kontron-Sigma Ekokardiyografi cihazı ile, 2.8
MHz prob kullanılarak sol lateral pozisyonda ve Amerikan Eko-
kardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak tam ekokardiyog-
rafik inceleme yapıldı (21-23).

Parasternal uzun eksen penceresinde sol ventrikül diyastol
sonu (SVDS) ve sistol sonu (SVSS) çapları (mm), sol ventrikül ar-
ka duvar (SVAD) ve interventriküler septum (IVS) kalınlıkları
(mm) sistol ve diyastol sonunda M-mode yöntemiyle ölçüldü.
Devereux formülüne göre sol ventrikül kitlesi (g) hesaplandı (24)
ve bunun beden yüzeyine bölünmesiyle sol ventrikül kitle indek-
si (g/m²) elde edildi ve erkekler için SVK ≤ 294 g ve SVKI ≤ 125
g/m² değerleri normal olarak kabul edildi.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) iki boyutlu (2D) yön-
temle Simpson kuralına göre hesaplandı ((SVDS hacmi-SVSS
hacmi)/ SVDS hacmi). Doppler yöntemi kullanılarak sol ventrikül
diyastolik fonksiyonları değerlendirildi; bu amaçla mitral erken
doluş ve geç doluş (atriyal) akım hızları oranı (E/A oranı), E dal-
gası deselerasyon zamanı (DZ), isovolümik relaksasyon zamanı
(İVRZ) ölçüldü. Apikal dört boşlukta renkli M-Mod yöntemi kulla-
nılarak mitral akım yayılım hızı (velocity propagation=VPR) de-
ğerlendirildi (25). Sol ventrikül global (sistolik+diyastolik) fonk-
siyonlarını değerlendirmek için apikal dört boşluk penceresinde
PW Doppler yöntemi kullanılarak miyokardiyal performans in-
deksi (MPI, Tei indeksi) hesaplandı: (isovolümik kontraksiyon za-
manı+İVRZ)/ aortik ejeksiyon zamanı (EZ)(26).

Apikal dört ve iki boşluk pencerelerinde septal, lateral, ante-
riyor ve posteriyor sistolik MAH ölçümleri M-mod ekokardiyog-
rafi ile yapıldı (11) ve bunların ortalamasından MAH-ort.(mm) ve
ayrıc (MAH-ort. X 5,5) - 5) formülü ile de sol ventrikül EF he-
saplandı (EF-MAH %) (15).

d) İstatistiksel analiz

Elde edilen değişkenlerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS
10.0 for Windows ile yapıldı ve p<0.05 olması istatistiksel olarak anl-
amlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenle-
re ilişkin değerler ortalama ± standart sapma; nitelik değişkenlere
ilişkin değerler yüzde olarak verildi. ADE DD, DI ve II gruplarının
analizinde parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmadığı-
na bakıldı. Normallik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Kolmo-

gorov-Simirnov testiyle ve varyansların homojen olup olmadığı ise Levene testi ile değerlendirildi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Kruskal-Wallis testi uygulandı ve anlamlı saptanması durumunda fark yaratan grubun tayini için ikili gruplar arasında Mann-Whitney-U testi yapıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ise ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler açısından farklılık olup olmadığının değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Bulgular

a) Olguların temel nitelikleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi tiplerine göre sağlıklı genç erkeklerin temel nitelikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Her üç ADE grubu arasında yaş, bel çevresi, bel-kalça oranı, beden kitle indeksi, kalp hızı ve sistolik ile diyastolik kan basınçları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

b) Ekokardiyografik sonuçlar Sol ventrikül boyutları ve kitlesi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül boyutlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmektedir. İnterventriküler septum ve SVAD diyastolik çapları ile SVK ve SVKİ, en yüksekte en düşük değere doğru sırasıyla DD, DI ve II ADE genotiplerinde

Tablo 1. Sağlıklı genç erkeklerin ADE gen polimorfizm tiplerine göre temel nitelikleri

| | DD Tipi (n= 18) | DI Tipi (n=18) | II Tipi (n=13) | p |
|---------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----|
| Yaş (yıl) | 22.6±1.1 | 23.1±2.5 | 23.5±1.2 | AD |
| Bel çevresi (cm) | 74.6±6.3 | 79.1±7.6 | 77.3±6.5 | AD |
| BKİ ((kg/m ²) | 21.5±1.8 | 21.3±1.8 | 21.8±2.0 | AD |
| Kalp hızı (dk) | 62.5±8.5 | 66.8±10.5 | 69.1±5.9 | AD |
| Sistolik KB (mmHg) | 116.5±7.5 | 116.9±6.0 | 117.3±8.5 | AD |
| Diyastolik KB (mmHg) | 75.0±7.1 | 74.4±6.0 | 73.6±4.5 | AD |

AD: anlamlı değil, ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, KB: kan basıncı

Tablo 2. Sağlıklı genç erkeklerin ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül boyutlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

| | DD Tipi (n= 18) | DI Tipi (n=18) | II Tipi (n=13) | *p |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------|
| IVS- diyastolik (mm) | 8.7±1.0 | 8.1±0.6 | 8.0±0.8 | 0.01 |
| SVAD- diyastolik (mm) | 8.5±1.3 | 7.9±0.8 | 7.4±0.8 | 0.05 |
| SVÇ-diyastol sonu (mm) | 46.5±4.8 | 45.1±4.6 | 43.5±4.3 | AD |
| SVÇ-sistol sonu (mm) | 27.8±2.6 | 27.3±3.4 | 26.4±2.4 | AD |
| SVK (g) | 152.8±41.8 | 149.3±47.3 | 122.0±36.6 | 0.01 |
| SVK İndeksi (g/ m ²) | 86.5±18.7 | 86.5±19.5 | 73.5±16.2 | 0.01 |

*Kruskal-Wallis testine göre, AD: anlamlı değil, IVS: interventriküler septum kalınlığı, SVAD: sol ventrikül arka duvar kalınlığı, SVÇ: sol ventrikül çapı, SVK: sol ventrikül kitlesi.

Tablo 3. Sağlıklı genç erkeklerin ekokardiyografik olarak sol ventrikül boyutlarının ADE genotiplerinde ikili grup karşılaştırması p*

| | DD/II | DI/II | DD/DI |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| IVS- diyastolik (mm) | 0.01 | 0.05 | AD |
| SVAD- diyastolik (mm) | 0.05 | 0.05 | AD |
| SVK (g) | 0.01 | 0.05 | 0.05 |
| SVK İndeksi (g/ m ²) | 0.01 | 0.05 | AD |

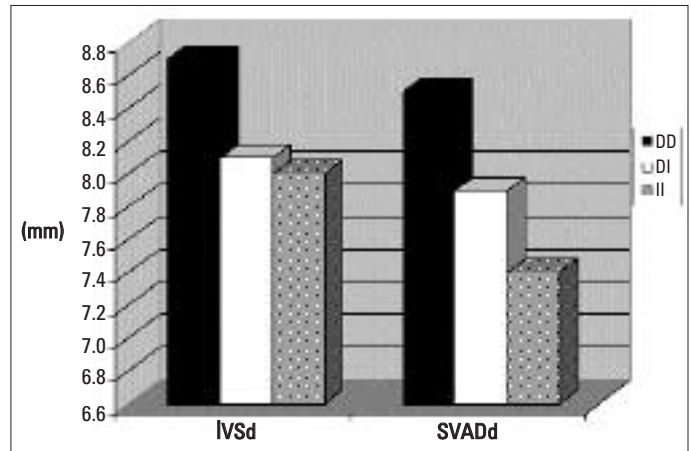
*Mann-Whitney-U testine göre, AD: anlamlı değil, IVS: interventriküler septum kalınlığı, SVAD: sol ventrikül arka duvar kalınlığı, SVK: sol ventrikül kitlesi.

anlamlı olarak farklı saptandı (SVAD için $p<0.05$ ve diğerleri için $p<0,01$). İnterventriküler septum ve SVAD diyastolik kalınlık farkları, DD ile II grupları (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.05$) ve DI ile II grupları arasındaydı (her ikisi için $p<0.05$); DD ile DI arasındaki fark ise anlamlı değildi ($p>0.05$). Sol ventrikül kitlesi ise her bir grup arasında anlamlı fark oluşturdu ve bu fark DD ile II arasında en belirgindi ($p<0.01$). Hem DD ile DI ve hem de DI ile II grupları arasındaki anlamlılık ($p<0.05$) düzeyindeydi. Sol ventrikül kitle indeksi ise yine DD ile II grupları arasında en belirgindi ($p<0.01$) ve DD ile DI arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$); DI ile II grupları arasında ($p<0.05$) düzeyinde bir anlamlı fark saptandı. Ancak hem SVK, hem de SVKİ, normal sınırlarda idi.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD, DI ve II genotiplerinde ekokardiyografik olarak İVS ve SVAD diyastolik kalınlıklarının değerlendirilmesi Şekil 1'de; SVK ve SVKİ'nin değerlendirilmesi ise Şekil 2'de gösterilmektedir. Sol ventrikül boyutlarının diğer ölçümlerinde ise üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

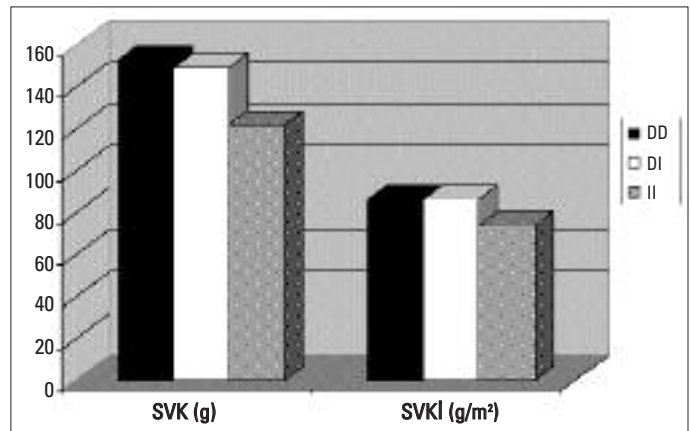
Sol ventrikül fonksiyonları

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül volüm ve sistolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi ise Tablo 4'de gösterilmektedir. Kalp debisi, kalp debi indeksi, EF-2D, EF-MAH, FK ve MPI, ADE



ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim

Şekil 1. Sağlıklı genç erkeklerin ADE DD, DI ve II genotiplerinde interventriküler septum (IVS) ve sol ventrikül arka duvar (SVAD) diyastolik (d) kalınlıklarının ekokardiyografik değerlendirilmesi



ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim

Şekil 2. Sağlıklı genç erkeklerin ADE DD, DI ve II genotiplerinde sol ventrikül kitlesi (SVK) ve SVK indeksi (SVKİ)'nin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

genotiplerinin üç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı ($p>0.05$).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri de ADE genotiplerinin üç grubu arasında anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$). Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tartışma

Anjiyotensinojen, ADE ve AT II'nin tip 1 reseptörü gibi RAS bileşenlerinin, miyokardiyal büyümeye katkıda buldukları gösterilmiştir (27). Sol ventrikül hipertrofinin kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ise iyi bilinmektedir (2). Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD genotipine sahip kişilerin ise yüksek kardiyak ADE ve AT II konsantrasyonlarına sahip oldukları ve lokal RAS aktivitesinin etkilerinin dolaşımdaki RAS'ın etkilerinden daha önemli olabileceği belirtilmektedir (28). Bizim çalışmamızda, İVS ve SVAD kalınlıkları en yüksekten en düşüğe doğru sırasıyla ADE DD, DI ve II genotiplerinde olmak üzere her üç grupta da normal sınırlarda idi. Ancak İVS ve SVAD diyastolik kalınlıkları DD ile II genotipleri ve DI ile II genotipleri arasında anlamlı fark oluştururken; DD ile DI genotipleri arasında anlamlı fark göstermedi. Benzer şekilde SVK ve SVKİ ise her üç ADE genotipinde normal sınırlarda olup yine anlamlı olarak farklıydı ve en yüksekten en düşüğe doğru sırasıyla DD, DI ve II ADE genotiplerinde idi. Hem SVK, hem de SVKİ, en belirgin olarak yine DD ile II ve DI ile II genotipleri arasında anlamlı

Tablo 4. Sağlıklı genç erkeklerin ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül volüm ve sistolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

| | DD Tipi (n= 18) | DI Tipi (n=18) | II Tipi (n=13) | p |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----|
| Diyastolik volüm (ml) | 111.1±23.1 | 96.3±23.6 | 90.6±20.6 | AD |
| Sistolik volüm (ml) | 35.5±8.6 | 28.2±6.9 | 28.1±6.5 | AD |
| Kalp debisi (L/dk) | 5.3±1.1 | 5.2±1.3 | 5.1±1.6 | AD |
| KDİ (L/ dk/m ²) | 3.3±0.6 | 3.2±0.7 | 3.1±0.9 | AD |
| Fraksiyonel kısalma (%) | 39.7±2.6 | 40.4±2.2 | 39.8±2.6 | AD |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%) | 71.8±2.4 | 70.2±2.6 | 70.3±2.6 | AD |
| MAH-ortalama (mm) | 14.7±0.8 | 14.6±0.5 | 14.5±0.7 | AD |
| EF-MAH (%) | 75.9±4.3 | 75.3±2.8 | 74.8±3.8 | AD |
| MPI (%) | 57±11 | 57±10 | 56±7 | AD |

AD: anlamlı değil, EF-MAH: mitral annuler hareket yönteminden hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu, KDİ: kalp debi indeksi, MAH: mitral annuler hareket, MPI: miyokardiyal performans indeksi

Tablo 5. Sağlıklı genç erkeklerin ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

| | DD Tipi (n= 18) | DI Tipi (n=18) | II Tipi (n=13) | p |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----|
| Mitral E-velosite (m/sn) | 0.9±0.1 | 0.8±0.1 | 0.9±0.1 | AD |
| Mitral A-velosite (m/sn) | 0.5±0.1 | 0.5±0.1 | 0.5±0.7 | AD |
| E /A oranı | 1.9±0.5 | 1.6±0.4 | 1.7±0.2 | AD |
| İVRZ (msn) | 79.2±11.2 | 81.9±7.5 | 77.7±8.8 | AD |
| DZ (msn) | 196.9±31.5 | 199.4±26.7 | 200.9±18.7 | AD |
| VPR | 61.0±14.2 | 64.0±7.9 | 61.8±8.6 | AD |

AD: anlamlı değil, DZ: deselerasyon zamanı, E/A: mitral akımın erken ve geç doluş hızlarının oranı, İVRZ: izovolümetrik relaksasyon zamanı, VPR: mitral akım yayılım hızı

fark oluştururken; ADE DD ile DI genotipleri arasında her ikisi de anlamlı fark oluşturmadı. Sonuç olarak ADE DD genotipine sahip sağlıklı genç erkeklerde SVK, SVKİ, İVS ve SVAD kalınlıklarının, normal sınırlarda saptanmış olsa da, özellikle II genotipli kişilere göre anlamlı olarak göreceli arttığı belirtilebilir.

Schunkert ve ark. bir beyaz ırk popülasyonunda ADE genotipi ile SVH arasındaki bağlantıyı araştırmışlar ve kadınlarda değil ama normotansif erkeklerde DD genotipinin SVH oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (29). Sağlıklı genç erkeklerde ADE DD genotipinin İVS ve SVAD kalınlıkları, SVK ve SVKİ ile ilişkili olduğu; benzer ilişkinin ise sağlıklı genç kadınlarda olmadığı tarafımızdan da gösterilmiştir (30). Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD genotipiyle SVH arasındaki pozitif ilişki İwai ve ark. tarafından da doğrulandı, fakat cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı (31). Linhart ve ark. (32) ise 110 normotansif sağlıklı erkekte SVKİ'ni, DD veya DI genotiplerinde, II genotipine göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır.

Kardiyak miyositlerden AT II salınımına yol açan hemodinamik stimülasyon miyokardiyal reseptörleri aktive ederek miyokardiyal hipertrofiyi tetiklemektedir. Hipertansif DD genotipli bireylerle II genotipli bireyler arasında SVK açısından belirgin bir farklılık olduğu, ancak normotansif grupta ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gösterilmiştir (33). Prasad ve ark., (34) hipertansiyonun SVK üzerine etkisinin sadece D aleli varlığında ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Kimura ve ark., (35) esansiyel hipertansiyonlu 762 Japon'da ADE genotipleri açısından her iki cinsiyette kontrollere göre bir fark bulmamışlar; ancak sadece kadınlarda olmak üzere DD genotipinin İVS kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini, sol ventrikül diyastol sonu çapıyla ise ters yönde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Lindpaintner ve ark. (36) ise ADE genotipi ile SVK arasında bir ilişki gösteremediler. Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD genotipinin, abdominal yağlanma ve kilo artışı ile de ilişkili olduğu ise, Strazzullo ve ark. (37) tarafından 959 İtalyan erişkin erkekte yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.

Familiyal etkilerin SVK'ni kısmen belirlediği Adams ve ark.nın yaptığı bir çalışmada görülmüştür (38). Verhaaren ve ark.nın (39) çalışmasında SVK'ndeki değişkenliğin %60'ın üzerinde oranda genetik faktörler tarafından etkilendiği sonucuna varılmıştır. İlginç olarak ADE DD genotipi ve SVK arasındaki güçlü ilişki kan basıncı normal değerlerdeyken elde edilmiştir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD genotipi, idyopatik kalp yetersizliği hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (40). Hipertrofik kardiyomiopati hastalarda ADE DD genotipinin ve SVH'nin daha sık görüldüğü saptanmıştır (41). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle tedavi sonrasında SVH'nde görülen gerilemenin, diğer antihipertansiflerle elde edilen gerilemeden çok daha belirgin olduğu bilinmektedir.

Sağlıklı genç erkeklerden oluşan olgularımızda, her üç ADE genotipinde sol ventrikül sistolik (EF-2D ve EF-MAH) ve diyastolik fonksiyonları ile global fonksiyonu yansıtan MPI anlamlı fark göstermedi ve beklenildiği gibi normal sınırlarda idi. Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD genotipine sahip kişilerin, fazla ADE aktivitesi nedeniyle, yaşamlarının ileriki yıllarında çevresel faktörlerin de etkisiyle sol ventrikül hipertrofisine aday olabilecekleri belirtilebilir. Genetik yatkınlığın (DD genotipinin) yanısıra, özellikle hipertansiyon ve obezite gibi miyokard gerilimini arttıran faktörlerin de eklenmesi sonucu kolayca gelişebilen sol ventrikül kitle artışı, başlangıçta normal olan sol ventrikül fonksiyonlarını bozabilir. Di Pasquale ve ark., ADE genotiplerinde diyastolik

fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmalarında, 275 sağlıklı kişinin 6 yıllık takibi sonrasında mitral E/A oranını üç ADE genotipi arasında anlamlı olarak farklı bulmuşlar ve DD genotipine sahip olanlarda bu oranı anlamlı olarak düşük saptamışlardır (42).

Sonuç olarak, sağlıklı genç erkeklerde ADE gen polimorfizminin DD genotipinin, sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi üzerine DI ve özellikle II genotiplerinden daha güçlü etkisinin olduğu söylenebilir. Ancak DD genotipli çok sayıda genç kişiyi kapsayan uzun dönemli takip çalışmalarının, bu konuya daha iyi ışık tutacağı da göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-62.
2. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J* 1997; 134: 514-27.
3. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity events in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 173-8.
4. Regitz-Zagrosek V, Friedel N, Heymann A, et al. Regulation, chamber localization, and subtype distribution of angiotensin II receptors in human hearts. *Circulation* 1995; 91: 1461-71.
5. Rigat B, Hubert C, Athenc-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; 86:1343-6.
6. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-8.
7. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 197-205.
8. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Matullo G, Colajanni E. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 147-54.
9. Cohen GI, Bietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-60.
10. Teichholtz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorim R. Problems in echocardiographic volume determinations; echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
11. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelson B. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart* 1997; 78: 230-6.
12. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999; 81: 229-31.
13. Alam M, Höglund C, Thorstrand C, et al. Haemodynamic significance of the atrioventricular plane displacement in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1992; 13: 194-200.
14. Alam M. The atrioventricular plane displacement as a means of evaluating left ventricular systolic function in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1991; 14: 588-94.
15. Alam M, Höglund C, Thorstrand C, et al. Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. *J Intern Med* 1990; 228: 569-75.
16. Dursunoglu D, Evrengül H, Polat B, ve ark. Hipertansif ve diyabetik hastalarda atriyoventriküler düzlem yer değişimi ve konvansiyonel metodlarla sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2004; 32: 223-31.
17. Dursunoglu D, Polat B, Evrengül H, et al. Assessment of systolic function by atrioventricular plane displacement in patients with diastolic dysfunction. *Acta Cardiol* 2004; 59: 409-15.
18. Höglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons: An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1988; 224: 557-62.
19. Owen A. Effect of increasing age on diastolic motion of the left ventricular atrioventricular plane in normal subjects. *Int J Cardiol* 1999; 69:127-32.
20. Ponez M, Solowiejczyk D, Harpel B, et al. Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood. *Hemoglobin* 1982; 6: 27-36.
21. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
22. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 60: 158-63.
23. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
24. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
25. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 420-32.
26. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-66.
27. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mantysaari M. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 494-9.
28. Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, et al. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ACE I/D gene polymorphism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 160-5.
29. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634-8.
30. Dursunoglu D, Evrengül H, Tanrıverdi H, et al. Angiotensin converting enzyme polymorphism in healthy young subjects: Relationship to left ventricular mass and functions. *Acta Cardiol*, (in press).
31. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2622-8.
32. Linhart A, Sedlacek K, Jachymova M, et al. Lack of association of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes polymorphism with left ventricular structure in young normotensive men. *Blood Press* 2000; 9: 47-51.
33. Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H. Insertion/Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation* 2000; 101: 148-51.
34. Prasad N, O'Kane KP, Johnstone HA, et al. The relationship between blood pressure and left ventricular mass in essential hypertension is observed only in the presence of the angiotensin converting enzyme deletion allele. *Q J Med* 1994; 87: 659-62.
35. Kimura M, Yokota M, Fujimura T, et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. *Cardiology* 1997; 88: 309-14.

36. Lindpaintner K, Lee M, Larson GM. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996; 334: 1023-8.
37. Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 17-23.
38. Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, et al. Heritability of cardiac size: an echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 1985; 71: 39-44.
39. Verhaaren HA, Schieken RM, Mosteller M, et al. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 661-8.
40. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-I converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 162-7.
41. Lechin M, Quinones MA, Orman A. Angiotensin I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1808-12.
42. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al. Relationship between ACE-DD polymorphism and diastolic performance in healthy subjects. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 93-7.



1930'lu yılların ortalarında Eskişehir Porsuk Oteli'nin (Günümüzde Tepebaşı Belediyesi) arka kısmı.