

Kardiyak Hipertrofi ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi

Uzm.Dr. Halil TANRIVERDİ, Yrd.Doç.Dr. Harun EVRENGUL, Uzm.Dr. Tolga YAYLALI,
Prof.Dr. Ender SEMİZ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), endokrin ve parakrin bir organ gibi fonksiyon görmektedir ve sadece kardiyovasküler hemodinamik durumlar için gerekli olmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklarının oluşumunda da önemli bir rol üstlenir. RAS yolunun anahtar reaksiyonu anjiyotensin I (AT I)'in anjiyotensin II'ye (AT II) dönüşümüdür. Oluşan AT II, sistemin etkin bir potent vazokonstriktördür ve sümrenal korteksinden aldosteron sekresyonunu da uyarmaktadır. Reaksiyon anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından katalize edilir. RAS gen sistemi renin, anjiyotensinojen, ADE ve AT II tip 1 ve 2 reseptörleri genlerini kapsamaktadır. RAS genlerinde çeşitli polimorfizmler olduğu bildirilmiştir ve bu polimorfizmler hem dolaşımdaki hem de dokudaki RAS'ı etkileyen genetik faktörleri kapsamaktadır. ADE gen polimorfizmi insersiyon (I) ve delesyon (D) alelleri varlığına göre DD, DI ve II olmak üzere 3 tiptir. ADE DD genotipinin ise dolaşımda artmış ADE düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ADE aktivite artışı sonucu artan AT II; protein sentezi artışı, miyositlerde hipertrofi, hiperplazi, miyosit boyunun (lateral) uzaması, apoptozis, fokal nekroz ve miyosit kaybı ile ventriküler yeniden şekillenmeye (remodeling) neden olmaktadır. Bu makalede kardiyak hipertrofi gelişimi üzerine ADE gen polimorfizminin etkisi gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak Hipertrofi, RAS, Anjiyotensin gen polimorfizmi

SUMMARY

Cardiac Hypertrophy and Angiotensin Gene Polymorphism

RAS functions as an endocrine and paracrine organ. It's not only essential for cardiovascular hemodynamics but also plays an important role in progression of cardiovascular disease. The key step in RAS is the conversion of AT I into AT II. AT II is a potent vasoconstrictor of the system and also stimulates the secretion of aldosterone from the adrenal cortex. This reaction is catalyzed by ACE. RAS gene system consists of renin, angiotensinogen, ACE and AT II type I and II receptor genes. Polymorphism of RAS gene has been reported and this polymorphism contains genetic factors effecting RAS both in tissue and circulation. There are three types of ACE gene polymorphism reported as DD, DI and II on the basis of insertion and deletion alleles. ACE DD genotype has been shown to be related to increase ACE levels in circulation. Increased AT II caused by increased ACE activity may result in increase the protein synthesis, myocyte hypertrophy, lengthening of myocytes, apoptosis, focal necrosis and myocyte loss and ventricular remodeling. In this article we reviewed the effect of ACE gene polymorphism on cardiac hypertrophy.

Key Words: Cardiac Hypertrophy, RAS, Angiotensin gene polymorphism

GİRİŞ

Kalbin büyümesi, değişen çevresel ve patolojik durumlara cevap olarak, embriyogenez, postnatal gelişme, yetiş-

kinlik ve yaşlılık dönemlerinden oluşan dinamik bir olaydır. Kardiyak büyüme hücresel seviyede, hiperplazi (hücre sayısında artış) ve hipertrofi (hücre büyüklüğünün artışı) veya her ikisinin kombinasyonu arasındaki etkileşimlerin

bir sonucudur. Bu mekanizmaların her birinin önemi, hücre tipi, gelişme evresi ve büyüme uyarısının özelliğine bağlıdır. Hücre büyümesinin bu iki formu apoptozis veya programlanmış hücre ölümü ile değişken olarak kontrol edilir.¹ Bu fenomen, kardiyogenez sırasında kalbin yapısının belirlenmesi ve boşlukların oluşumunda önemlidir ve patolojik kardiyovasküler büyüme genellikle gelişim programları, mekaniksel deformasyon ve çeşitli kombinasyonlarda hasar ile oluşturulur. Bu oluşumlar, kardiyovasküler fenotipi değiştiren biyokimyasal sinyalleri uyarır.

Kardiyak hipertrofi, kalp kasi kitlesindeki artışın büyük bir oranda farklılaşmış kardiyomyositlerin büyüklüğünün artışı ile oluşan bir süreçtir ve kardiyak hipertrofi fizyolojik ve patolojik olmak üzere sınıflandırılabilir.²

a- Fizyolojik Hipertrofi

Fizyolojik hipertrofi, embriyonik gelişme sırasındaki kardiyogenez, postnatal kardiyak büyüme, yaşlılık sırasında gelişen kalp boyutlarındaki hafif artış ve atletik eğitime cevap olarak kalp boyutlarındaki artışı içerir. Anne karnındaki kardiyak büyümenin en erken evresi, kontraktil aktivitenin yokluğuna rağmen oluşabildiği için, genetik olarak belirlenmiş bir gelişme programına bağlıdır. Bunun sonrasında, normal kardiyak fenotipin gelişiminde mekanik kuvvetler gittikçe önem kazanmaya başlar. Embriyonik periyod boyunca ve doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içerisinde, myositlerin hiperplazisi ve hipertrofisine bağlı olarak kardiyak büyüme oluşur. Doğumdan ergenliğe kadar, memeli kalbi, kitlesinde altı kat artışa maruz kalır. Normal kalp/vücut ağırlığı oranı türe özgüdür. Vücut büyüklüğüne göre en büyük kalpler devamlı egzersiz yapmak ihtiyacında olan hayvanlarda mevcuttur.³ İnsanlarda, şiddetli, uzun süreli egzersiz eğitimleri kardiyak kitlenin artışına neden olur. Koşma gibi izotonik egzersizler, duvar kalınlığının çapa oranının normal oluşu ile karakterize, ekzantrik hipertrofi oluştururken, yük kaldırma gibi izometrik egzersizler, duvar kalınlığının çapa oranının artışı ile karakterize konسانtrik hipertrofi oluşumunu uyarır.⁴ Yaşlı hayvanlar ve organik kalp hastalığı olmayan insanlarda, yaşa bağlı periferik vasküler esnekliğin azalmasına bağlı olarak hafif konسانtrik sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Hepsinden önemlisi, epidemiyolojik veriler atletik eğitim sonucu oluşan hipertrofi ile ilgili olarak herhangi bir olumsuzluk bildirilmemiştir. Bu nedenle atletlerdeki fizyolojik hipertrofiyi, hipertrofik kardiyomyopati den ayırmak önemlidir.⁵

b- Patolojik Hipertrofi

Patolojik hipertrofi, kardiyak iş yükündeki bölgesel veya global anormal artışa karşı, önemli adaptasyon cevabıdır. İlk olarak, kompanse hipertrofide, kardiyak kitledeki artış duvar stresini normalleştirmeyi, egzersiz ve istirahat sırasında normal kardiyovasküler fonksiyonları devam ettirmeyi sağlar. Patolojik hipertrofi için uyarı yeterli derecede şiddetli ve uzun süreli ise, dekompanse hipertrofi ve kalp yetersizliği oluşur. Sistemik veya pulmoner aşırı gerilim, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu veya aort koarktasyonunda olduğu gibi basınç yüklenmeleri patolojik hipertrofi oluşmasına neden olur. Basınç yüklenmeleri sistolik duvar stresinin artışına yol açar ve konسانtrik hipertrofi oluşmasına neden olur. Mitral veya aort yetersizliği, arteriyovenöz fistüller gibi hacim yüklenmeleri de patolojik hipertrofi oluşumuna neden olur. Son olarak bahsedilen durumlar ya diyastolik duvar stresinde artışa (mitral yetersizliği) veya hem sistolik hem de diyastolik duvar stresinde (aort yetersizliği ve arteriyovenöz fistüller) artışa yol açarlar ve ekzantrik hipertrofiye neden olurlar. İnfarktüs alanının hemen yanındaki veya uzağındaki canlı miyokardiyumda oluşan bölgesel hipertrofi ekzantrik hipertrofi karakteristiklerine sahiptir.^{6,7}

RENİN ANJİYO TENSİN SİSTEMİ (RAS) GENLERİ

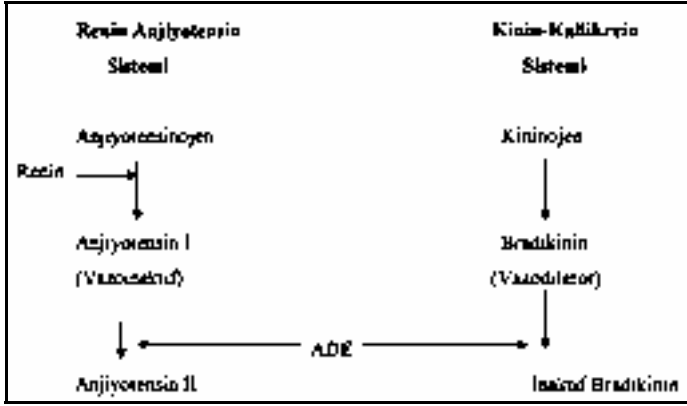
RAS gen sistemi renin, anjiyotensinojen, ADE ve AT II reseptörleri (tip 1 ve 2) genlerini kapsamaktadır. Anjiyotensinojen geni kromozom 1q42-43 üzerinde lokalizedir, yaklaşık 13 kb uzunluğundadır ve 5 exon, 4 intron içerir.^{6,8}

Dolaşımda Bulunan RAS Bileşenleri

RAS sadece kardiyovasküler hemodinamik durumlar için gerekli olmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH) oluşumunda da önemli rol oynar. ADE hem RAS'ın hem de kinin-kallikrein sisteminin anahtar bileşenidir (Şekil 1).

RAS, bir endokrin sistem gibi görev yapar. Dolaşımda bulunan renin, anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalize eder. Renin aktivitesiyle oluşan anjiyotensin I (AT I) vazoinaktif bir decapeptitdir. RAS yolunun anahtar reaksiyonu AT I'in Anjiyotensin II'ye (AT II) dönüşümüdür. Oluşan AT II, sistemin etkin bir potent vazokonstriktörüdür. Reaksiyon ADE (kininaz II) tarafından katalize edilir Dolaşımda bulunan ADE, plazma, amniyotik ve se-

minal sıvılar gibi biyolojik sıvılarda bulunur ve endotel hücrelerinden kaynaklanır.



Şekil 1. ADE'nin RAS ve Kinin-Kallikrein sistemine etkisi

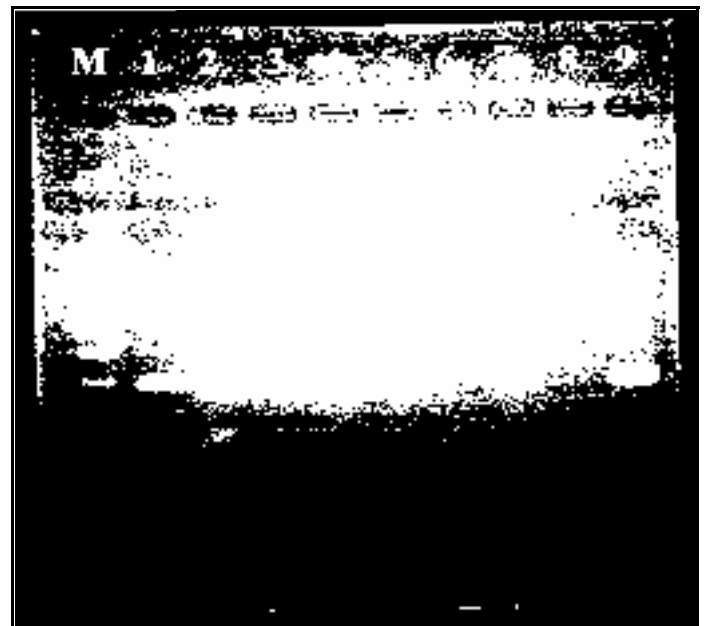
ADE ayrıca bradikinin üzerinde proteaz etkisi gösterir ve sonuçta bu vazodilatörü inaktive eder. Bu nedenle, ADE enzimatik aktivitesi çift etkiyle sonuçlanacaktır; vazokonstriktör (AT II) bir ajanın aktivasyonu ve vazodilatör bir ajanın inaktivasyonu (bradikinin).

RAS aynı zamanda bir parakrin sistem olarak görev yapar. AT II'nin, lokal RAS yolları tarafından çok sayıda hedef organda üretildiği gösterilmiştir. RAS'ın her bileşeni örneğin kalp dokusunda bulunmaktadır.^{9,10} Tüm RAS bileşenlerinin kopyası hem atriyal hem de ventriküler dokuda bulunmaktadır.^{10,11} Bununla birlikte, normal koşullar altında lokal ve kardiyak AT I oluşumundan sorumlu olan renin, renal orijinli ve dolaşımdan elde ediliyor gibi görünmektedir. Patolojik koşullar altında renin kalpte de üretilir.¹² Dolaşımdaki RAS' ta olduğu gibi doku RAS' ında da anahtar bileşen ADE' dir. ADE aktivitesiyle üretilen AT II etkilerini tip 1 ve tip 2 AT II reseptörlerine bağlanarak gösterir; AT II Tip 1 reseptör, AT II'nin vazokonstriksiyon, hipertrofi, sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımı gibi fizyolojik etkilerinin major mediatörüdür. AT II Tip 1 reseptör, AT II'nin kardiyak ve sirkulatuar etkilerine aracılık eden en önemli reseptördür. Kardiyak etkiler, artmış miyokard kontraksiyonuyla sonuçlanan direkt inotropik aktivite yanında, kardiyak yeniden biçimlenme, hipertrofi ve ventrikül dilatasyonu ile sonuçlanan hücre büyümesi ve proliferasyonunu içerir. AT II Tip 2 reseptör hem atriyal hem de ventriküler miyokardiyumda olduğu kadar adrenal medulla ve uterusu da baskın reseptör gibi görünmektedir.¹³ Fonksiyonel olarak, antiproliferatif etkisi nedeniyle AT II Tip 2 reseptör, AT II Tip 1 reseptör antagonistidir.¹⁴

ANJİYO TENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) GEN POLİMORFİZMİ

RAS genlerinde çeşitli polimorfizmler olduğu bildirilmiştir ve bu polimorfizmler hem dolaşımdaki hem de dokudaki RAS'ı etkileyen genetik faktörleri temsil etmektedir. Bunlar anjiyotensinojen, ADE ve AT II Tip 1 reseptör genlerindeki polimorfizmi içermektedir.

ADE gen polimorfizmi ilk kez, Rigat ve ark. tarafından plazma ADE düzeylerinin genetik kontrolü üzerinde ADE geninin rolüne işaret eden bir çalışma ile bildirilmiştir.¹⁵ Normal olarak, plazma ADE düzeyleri bireyler arasında belirgin farklılık göstermektedir, fakat aynı olguda tekrarlayan ölçümlerde değişiklik görülmemiştir. Plazma ADE düzeyleri için normal aralıklar ve ölçüm birimleri, kullanılan tarama metoduna dayanmaktadır. Rigat ve ark. enzimin direkt radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle ölçümü metodunu kullanmışlardır. Sonrasında spektrofotometrik ölçümler kullanılarak yapılan fonksiyonel analizler kullanıldı.¹⁵ Şu an geçerli olan ve yaygın olarak kullanılan bir metod, sentetik bir tripeptid substart olan N-(3-(2-furyl) acryloyl)-L-phenyl-alanyl-glycylglycine (FAPGC)'in kullanıldığı bir spektrofotometrik metoddur. ADE polimorfizmi ve hastalıklarla ilişkisi konusunda sonradan yapılan çalışmalar, genomik DNA amplifikasyonu için polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) kullanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. ADE I/D polimorfizminin PCR metoduyla saptanması: DD (çizgi 1, 2, 3, 5, 9), ID (çizgi 4, 7), II (çizgi 6, 8), M (Marker, 100 bp mükemmel).

Rigat ve ark tarafından bulunan polimorfizm insersiyon/delesyon tipindedir; iki ADE allelinin büyüklüğü ADE geninin 16. intronundaki 287-bp uzunluğundaki DNA dizisi insersiyonu nedeniyle birbirinden farklıdır. Bu çalışmada rapor edilmiş olan alel sıklıkları; insersiyon (I) aleli için 0.406 ve delesyon aleli için 0.594'tür. II genotipi için sıklık 0.18, ID için 0.46 ve DD için 0.36 olarak bulunmuştur. Genotip ve plazma ADE düzeyleri arasındaki korelasyon, D aleli dozu ve ADE konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymuştur; en yüksek ADE düzeyleri DD genotipinde bulunmuştur. 80 sağlıklı beyaz (Avrupalı) tarafından temsil edilen bu çalışma grubunda, ADE düzeylerinde gözlenmiş olan değişkenliğin yaklaşık yarısından I/D polimorfizmi sorumlu tutulmuştur.¹⁵

Genotipin Enzimatik Düzeylerdeki Etkisi

ADE DD genotipi dolaşımda artmış ADE düzeyleri ile ilişkilidir (II genotipi için bulunmuş olan değer genellikle iki katı kadar); ID heterozigotları orta derecede yüksek ADE düzeyleriyle ilişkilidir. Rigat ve ark.¹⁵ tarafından ortaya konmuş olan D alel dozu ve enzimatik düzeyler arasındaki bu ilişki, hem dolaşımsal hem de hücrel ADE için, diğer çalışmalarla tekrar tekrar doğrulanmıştır.^{16,17,25} Bununla birlikte, ADE I/D polimorfizmi intronik olduğu için, DD genotipine sahip vakalarda ADE'nin fazla salınım mekanizması net değildir; bu ilişkinin ADE gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rolü olan bir diğer bölgeye olan sıkı bağlantının sonucu olması olasıdır.⁸

ADE Genotipinin Fizyolojik Etkileri; Elit Populasyon Çalışmaları

Elit populasyon çalışmaları, genetik polimorfizmlerin önemini fizyolojik etkileri yoluyla tespit etmenin alternatif bir yolunu temsil etmektedir; bu çalışmalar, hastalık ilişkileriyle ilgili çalışmaların daha geleneksel yaklaşımının işlevsel tamamlayıcısıdır.

RAS genlerinin hem kardiyak hem de vasküler fizyolojinin regülasyonundaki rolü, onların kardiyovasküler performans için potansiyel aday genler olduğunu düşündürmektedir. ADE, AT II Tip 1 reseptör ve AT II Tip 2 reseptör gibi anjiyotensin II üretimi veya fonksiyonunda yer alan genler elit normal populasyonlarda, kardiyovasküler performansın, özellikle de arteryel kompliyans ve kardiyak hipertrofinin tayin edilmesinde genetik polimorfizmlerin rolünün değerlendirilmesinde çalışılmıştır.

Kardiyak hipertrofi genellikle kalp üzerinde bir yüklenmeyi takiben oluşur. Bu süreçte mekanik, nöral ve endokrin faktörler önemlidir. Bununla birlikte her bir bireyin iş yüklenmesine cevabı değişkendir ve bunda genetik faktörler rol oynamaktadır. Görünüş olarak sağlıklı yüksek antrenmanlı atletlerin kalbinin yapısal karakteristikleri, normal bireylerinkinden bariz olarak farklıdır. Egzersiz eğitimine cevap olarak meydana gelen fonksiyonel hipertrofi kronik hastalık durumlarına sekonder olarak meydana gelen patolojik hipertrofidan farklıdır. Egzersizle ilişkili kardiyak hipertrofiye, genellikle kronik patolojik basınç yükünde görülen sol ventrikülün zayıflaması eşlik etmez. Seçkin atletlerin kalpleri sedanter kontrol bireylerin kalbinden daha geniş olmalarına rağmen, boyut genellikle vücut ölçüsüne veya artmış diyastol sonu volümüne göre normalin üst sınırındadır. Şu anda, spesifik egzersiz eğitim formunun normal kalbe zararlı olacağını gösterecek zorlayıcı bilimsel bulgu yoktur. Aksine, atletlerin kardiyak fonksiyonel kapasitesi atım hacmi ve maksimal kardiyak debi yönünden sağlıklı sedanter bireylerinkinden çok daha büyüktür.²⁶

Kardiyak büyümenin düzenlenmesinde anjiyotensin II (AT II) ve bradikinin gibi nöroendokrin faktörlerin ilişkisi ortaya konulmuştur. Deneysel çalışmalarda bradikininin antiproliferatif etkisi varken AT II'nin kardiyak protein sentezini uyardığı gösterilmiştir. AT II spesifik anjiyotensin II reseptörleri (tip I ve II) aracılığıyla kardiyak kontraktiletiyi düzenler, hücreler arası iletişimi sağlar ve impulsları uyarır. Ek olarak, AT II ventriküler yeniden şekillenmeyi (remodeling), büyümeyi ve apoptozisi düzenler. Geçen 10 yılda, kalpte ve diğer organlarda yerleşik olan lokal renin anjiyotensin sistemi (RAS) kavramı dokuda gösterilen RAS kaskadı tarafından desteklenmiştir. Anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve AT II üretiminde kilit enzim olan AT II'nin tip 1 reseptörü gibi RAS bileşenlerinin, miyokardiyal büyümeye katkıda buldukları gösterilmiştir.²⁷

Basınç yüklenmesine bağlı sol ventrikül hipertrofisi (SVH) oluşan hastalarda ADE aktivitesinin ve ADE haberci (messanger) RNA'nın kardiyak ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. RAS sisteminin ADE inhibisyonu veya ATR blokerleriyle blokajının SVH'ni geriletmediği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. AT II'nin vazokonstriksiyon, koroner arter konstrüksiyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu gibi esas etkilerine ilave olarak, zararlı etkilerini açık-

layan çok sayıda bilinen mekanizma vardır. Bunlar; infarkt geçirmemiş bölgelerde hipertrofinin indüklenmesi, miyokard hücreleri üzerine direkt toksik etki, ventrikül dilatasyonu ve yeniden şekillenme (remodeling), fibroblast proliferasyonu ile düz kas hiperplazisinin stimülasyonu, endotel disfonksiyonu, sol ventrikül ard-yükünün artması, diyastolik relaksasyonun bozulması gibi indirekt delillerdir ve yine ADE inhibisyonu ile ilgili çalışmalardan elde edilmiştir.^{28,29} ADE inhibitörleriyle tedavi sonrasında SVH'nde görülen gerilemenin, diğer antihipertansiflerle elde edilen gerilemeden çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir.¹⁶

ADE gen polimorfizminin (I/D) sistemik ve lokal RAS ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Daleli varlığının yüksek plazma ADE aktivitesi ve DD genotipi varlığının yüksek doku ADE varlığıyla birlikteliği gösterilmiştir. ADE DD genotipine sahip kişilerin yüksek kardiyak ADE ve AT II konsantrasyonlarına sahip oldukları ve lokal RAS aktivitesinin etkilerinin dolaşımdaki RAS'ın etkilerinden daha önemli olabileceği belirtilmektedir.²⁹

Schunkert ve ark. bir beyaz ırk populasyonunda ADE genotipi ile SVH arasındaki bağlantıyı araştırmışlar ve kadınlarda değil ama normotansif erkeklerde DD genotipinin SVH oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.³⁰ DD genotipiyle SVH arasındaki pozitif ilişki Iwai ve ark. tarafından da doğrulandı, fakat cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı.³¹ Prasad ve ark. sol ventrikül kitlesi (SVK) üzerinde hipertansiyonun etkisinin sadece Daleli varlığında ortaya çıktığını ileri sürdüler.³² ADE DD genotipiyle SVK arasındaki ilişki bir çok çalışma tarafından doğrulanırken,³⁰⁻³³ negatif gözlemler de bildirilmiştir. En önemlisi, Lindpaintner ve ark. Framingham kalp çalışmasında ADE genotipi ile SVK arasında bağlantı saptamadılar.³⁴

Adams ve ark. nın yaptığı çalışmada familial etkilerin SVK'ni kısmen belirlediği görülmüştür.³⁵ Verhaaren ve ark.'nın 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.³⁶

DD genotipli hastaların kalpleri, ID ve II genotipli bireylerin her ikisinden daha fazla ağırdır. Kardiyak kas kitlesi için ADE genotip hipertansiyon ve yaş gibi epigenetik

faktörlerden daha az etkili bulunmuştur. Her üç ADE genotipinde dolaşımdaki ADE aktivitesi farklıdır. Bu farklı ADE aktivitesi, farklı AT II konsantrasyonları ve SVK'nde genetik varyasyonlar ile sonuçlanır. Bununla birlikte, SVH ve ADE polimorfizmi arasında uyumsuzluk vardır. Bu uyumsuzlukta çeşitli nedenler öne sürülmüştür. Birincisi, ADE genotipleri ve kalp ağırlığı arasındaki uyumsuzluktur. İkincisi de kalp ağırlığının ve kitle indeksinin opsi dışında tam olarak ölçme yolu yoktur. SVK, genellikle ekokardiyografi veya anjiyografi ile indirekt olarak belirlenebilmektedir. Hipertansiyon öyküsü kalp ağırlığının en önemli prediktörüdür. Kardiyak miyositlerden AT II salınımına yol açan hemodinamik stimülasyon miyokardiyal reseptörleri aktive eder miyokardiyal hipertrofiyi tetikler. Hipertansif DD genotipli bireylerle II genotipli bireyler arasında SVK açısından belirgin bir farklılık olduğu, ancak normotansif grupta istatistiksel olarak farkın olmadığı gösterilmiştir. Genotipten dolayı gözlenen kalp ağırlığındaki bu farklılık kan basıncı tarafından belirgin şekilde etkilenmiştir. SVK üzerine ADE genotipinin etkisi, fiziksel antrenman, hemodiyaliz ve miyokardiyal iskemi gibi stimulanlar tarafından artırılmış görünmektedir.³⁷

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi anjiyotensin II kardiyak hipertrofi gelişiminde çok önemli role sahiptir. ADE I/D polimorfizmi, serum ADE düzeyleriyle yakın ilişkisi nedeniyle kardiyak hipertrofi gelişimi üzerinde önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 1456-62.
2. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:2239-44.
3. Clark AJ. General physiology of hearts of cold-blooded vertebrates. In: Barcroft JS, ed. *Comparative Physiology of the heart*. New York: Macmillan 1927:151.
4. Ford LE. Heart size. *Circ Res*. 1976; 39:297-303.
5. Walsh RA. Cardiovascular effects of the aging process. *Am J Med* 1987; 82:34-40.
6. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:1336-47.
7. Watkins H, Rosenzweig A. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1992; 326:1108-14.
8. Davis GK, Roberts DH. Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade. *Pharmacol Ther* 1997; 75:43-50.

9. Sawa H, Tokuchi F, Mochizuki N, Endo Y, Furuta Y, Shinohara T, Takada A, Kawaguchi H, Yasuda H, Nagashima K. Expression of the angiotensinogen gene and localization of its protein in the human heart. *Circulation* 1992; 86:138-46.
10. Paul M, Wagner J, Dzau VJ: Gene expression of the renin-angiotensin system in human tissues. Quantitative analysis by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1993; 91:2058-64.
11. Morgan K, Wharton J, Webb JC, Keogh BE, Smith PL, Taylor KM, Oakley CM, Polak JM, Cleland JG. Co-expression of renin-angiotensin system component genes in human atrial tissue. *J Hypertens* 1994; 12:11-19.
12. Jan Danser AH, Schalekamp MADH. Is there an internal cardiac renin-angiotensin system? *Heart* 1996; 76(Suppl 3):28-32.
13. Regitz-Zagrosek V, Friedel N, Heymann A, Bauer P, Neuss M, Rofs A, Steffen C, Hildebrandt A, Hetzer R, Fleck E. Regulation, chamber localization, and subtype distribution of angiotensin II receptors in human hearts. *Circulation* 1995; 91:1461-71.
14. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95:651-7.
15. Rigat B, Hubert C, Athenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-46.
16. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J* 1997; 134:514-27.
17. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. 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.
18. 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.
19. Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, Harwood D, Ellingsen D, Barnhart E, Phillips DJ, Hooper WC. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Tromb Haemost* 1998; 80:869-73.
20. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Athenc-Gelas F. Angiotensin I converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993; 290:33-40.
21. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene T, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Relationship between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43:384-8.
22. Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Takano M, Kadomatsu S, Tanimoto H, Tanegashima M, Hayashi I, Fushimi T, Hasegawa A. Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Nephron* 1997; 75:310-4.
23. Sasaki M, Oki T, Luchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, Fukuda K, Abe M, Ito S. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens* 1996; 14:1403-08.
24. Ohmichi N, Iwai N, Uchida Y, Shichiri G, Nakamura Y, Kinoshita M. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype. *Am J Hypertens* 1997; 10:951-5.
25. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92:1387-8.
26. Pelliccia A, Çulasso F, Di Paolo FM. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med* 1999; 130:23-31.
27. Jouko Karjalainen, Urho M. Kujala, Anu Stolt, Matti Mantysaari. Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Endurance Athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34:2.
28. Riegger GAJ. Role of the renin-angiotensin system as a risk factor for control of morbidity and mortality in coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Therapy* 1996; 10:613-5.
29. Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, Jeunemaitre X, Courbon D, Guize L, Guernonprez J-L, Ducimetiere P, Diebold B. 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.
30. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330:1634-8.
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. Prasad N, O'Kane KP, Johnstone HA, Wheeldon NM, McMahon AD, Webb DJ, MacDonald TM. 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.
33. Hyo-Soo Kim, Myoung-Mook Lee, Byung-Hee Oh, Kwang-II Kim, Ki-Hoon Han, Sue-Kyung Park PhD, Dae-Won Sohn, Keun-Young Yoo PhD, Young-Bae Park, Yun-Shik Choi, Young-Woo Lee. Synergistic effect of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene on cardiac hypertrophy. *International Journal of Cardiology* 2000; 72:151-61.
34. Klaus Lindpaintner, Minae Lee, Martin G. Larson. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996; 334:1023-8.
35. 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.
36. Verhaaren HA, Schieken RM, Mosteller M, Hewitt JK, Eaves LJ, Nance WE. 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.
37. Ken-ichi Nakahara, Satoru Matsushita, Hiroko Matsuka. Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Affects Heart Weight. *Circulation* 2000; 101:148-51.

Geliş Tarihi: 17.12.2004

Kabul Tarihi: 26.02.2005

Yazışma Adresi: Halil Tanrıverdi, Atatürk Caddesi, No: 79/11, Denizli