

# Sağlıklı bireylerde endotel fonksiyonları üzerine anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipinin etkisi

*Effect of angiotensin converting enzyme genotype on endothelial function in healthy subjects*

Halil Tanrıverdi, Harun Evrengül, Dursun Dursunoğlu, Nurullah Tüzün<sup>4</sup>, Sebahat Turgut<sup>1,3</sup>  
Günfer Turgut<sup>1,3</sup>, Seyhan Tanrıverdi<sup>2</sup>, Doğu Kılıç, Mustafa Kılıç

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, <sup>1</sup>Fizyoloji ve <sup>2</sup>Radyoloji Anabilim Dalları,  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>3</sup>Genetik Mühendislik ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi (PAMGEN), Denizli

<sup>4</sup>Bitlis Devlet Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Bitlis, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken bir bulgusudur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) I/D gen polimorfizminin koroner arter hastalığıyla ilişkisi bilinmektedir. Delesyon (D) alleli varlığında artmış olan anjiyotensin II düzeyleri endotel fonksiyonlarını etkileyerek ateroskleroz gelişiminde belirleyici bir rol oynayabilir. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda ADE genotipinin endotel fonksiyonları üzerindeki belirleyici etkisi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri varlığında gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız, bilinen kardiyovasküler risk faktörü olmayan sağlıklı genç bireylerde endotel fonksiyonu ile ADE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Yöntemler:** Bu kros-seksiyonel, randomize çalışmaya 46 sağlıklı genç birey alındı. Bireyler daha sonra ADE genotiplerine göre 3 gruba ayrıldı: DD genotip - 24 birey, DI genotip - 13 birey ve II genotip - 9 birey. Tüm katılımcılara yüksek çözünürlüklü ultrasonografi kullanılarak brakiyal arterden akıma bağlı ve akımdan bağımsız vazodilatasyon araştırıldı. Çalışma popülasyonun periferik kan örnekleri PCR yardımıyla analiz edilerek ADE genotipleri belirlendi. Genotipler arası verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Ki-kare testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipleri arasında, cinsiyet dışındaki demografik verilerin dağılımları benzerdi. Total kolesterol değerleri, DD genotipinde diğer genotiplere oranla daha düşüktü ( $p<0.05$ ). HDL kolesterol, bazal brakiyal arter çapı, bazal kan akımı, reaktif hiperemi sırasında kan akımındaki artış her üç ADE genotipinde benzerdi ( $p>0.05$ ). Akıma bağlı dilatasyon (ABD), DD genotipinde ( $4.9\pm 1.3$ ), DI genotipinde ( $5.5\pm 1.7$ ) ve II genotipinde ( $5.5\pm 1.9$ ) olarak bulundu. DD genotipinde ABD diğer genotiplere göre biraz daha düşük olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Endotelden bağımsız dilatasyon, ADE genotipleri arasında benzer olarak bulundu.

**Sonuç:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipinin, koroner arter hastalığı için risk faktörü bulunmayan bireylerde, endotel fonksiyonları üzerinde belirleyici etkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 2-6*)

**Anahtar kelimeler:** Endotel fonksiyonu, anjiyotensin dönüştürücü enzim, ADE I/D polimorfizmi, akıma bağlı dilatasyon

## ABSTRACT

**Objective:** Endothelial dysfunction is an early marker of atherosclerosis. Angiotensin II and nitric oxide have important roles in maintaining the vascular tone. The existence of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms has been known, and deletion (D) of the allele has been associated with coronary artery disease. As ACE genotype affects endothelial functions in the patients with risk factors for coronary artery disease, it may also be a determinant of atherosclerosis. In this study, the relationship between endothelial function and ACE gene polymorphisms was investigated in healthy young subjects.

**Methods:** Forty-six healthy young subjects were included in this cross-sectional, randomized study. Participants were further divided into three groups according with ACE genotypes: DD genotype - 24 subjects, DI genotype - 13 subjects and II genotype - 9 subjects. All patients underwent brachial artery ultrasonographic examination. We analyzed ACE insertion (I) and D allele frequencies in all subjects. Kruskal-Wallis test was used to compare continuous variables, and the Chi-square test was used to compare proportions among groups.

**Results:** Demographic features were similar except gender between the groups according to the ACE genotypes. Total cholesterol levels were lower in the DD genotype comparing with the others ( $p<0.05$ ). High-density lipoprotein cholesterol levels, baseline brachial artery diameter, baseline blood flow and the increase in the blood flow during the reactive hyperemia were also similar. The changes in flow-mediated dilatation (endothelium dependent) were  $4.9\pm 1.3\%$  in DD genotype,  $5.5\pm 1.7\%$  in DI genotype and  $5.5\pm 1.9\%$  in II genotype groups. Flow mediated dilatation was lower in DD genotype group as compared with ID and II genotype groups, however, this result did not reach statistical significance ( $p>0.05$ ). Endothelium independent dilatations were similar among different ACE genotypes.

**Conclusion:** Our data showed that ACE genotype has no effect on endothelial functions in patients without risk factors for coronary artery disease. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 2-6*)

**Key words:** Endothelial function, angiotensin converting enzyme, ACE I/D polymorphism, flow mediated dilatation

## Giriş

Damar endoteli, damar tonusunun korunması ve kardiyovas-küler dengenin sürdürülmesinde önemli rol oynar (1). Endotel dis-fonksiyonun aterosklerotik damar hastalığıyla ilişkisi ve endotel vazodilatör fonksiyonundaki azalmanın, aterosklerozun anjiyogra-fik belirtilerinin ortaya çıkmasından daha önce geliştiği bilinmek-tedir (2-4).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) polimorfizminde, de-lesyon (D) ve insersiyon (I) alleli olmak üzere iki allel ve DD, DI ve II olmak üzere 3 tip genotip belirlenmiştir. Delesyon allelinin varlı-ğının dolaşımında ve dokuda daha yüksek ADE ve anjiyotensin II (Ang II) seviyesi ile birlikteliği saptanmıştır (5). Bugüne kadar ya-pılan çalışmalarda, ADE geninin endotel disfonksiyonuna sebep olabilecek pek çok gen arasında en çok araştırılan ve ateroskle-roz gelişimi üzerinde en etkili gen olduğu gösterilmiştir (6-8). De-lesyon alleli varlığında, Ang II etkilerinin artıp artmadığına dair li-teratür bilgileri değişken olsa da (9, 10), artmış Ang II üretimi NADH/NADPH oksidaz aktivitesi üzerinden süperoksit seviyelerini artırmakta (11) ve bu yolla nitrik oksidin (NO) biyoaktivitesini azaltmaktadır (12). Dolayısıyla Ang II, damar tonusunun fizyolojik dengesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak bugüne kadar yapı-lan çalışmaların birçoğunda ateroskleroz gelişimi üzerine bilinen majör risk faktörleri varlığında ADE genotipinin etkisi araştırılmış-tır. Genç sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar ise oldukça az sa-yıda ve birbiriyle çelişkili sonuçlar vermektedir.

Bizim çalışmamız ise, kardiyovasküler hastalık gelişimi için bi-linen majör risk faktörlerini taşımayan sağlıklı genç bireylerde, ADE genotipi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi kullanarak, endotel fonksiyonunun bir göstergesi olan brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyon (ABD) ölçümleri ile araştırmaktır.

## Yöntemler

### Olgular

Bu kros-seksiyonel, randomize çalışmaya 46 birey (36 erkek ve 10 kadın, ortalama yaş 22.5±1.5 yıl) alındı. Çalışmamızın dışlama kriterleri; sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, böbrek veya ka-raciğer fonksiyon bozukluğu ve ailede koroner arter hastalığı öy-küsüdür. Sağlıklı genç bireyler ADE genotiplerine göre üç gruba ayrıldı: DD genotip - 24 birey, DI genotip - 13 birey ve II genotip - 9 birey.

Çalışma, kurumumuzun Etik kurulu tarafından onaylandı ve her bireyden yazılı onay alındı.

Çalışma popülasyonunda brakiyal arter üzerinden ultrasonog-rafi kullanılarak endotel fonksiyonları değerlendirildi ve venöz kan örneğinden ADE genotipleri belirlendi.

### Lipid parametreleri ve ADE genotiplemesi

Total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kole-sterol seviyelerinin saptanması için standart klinik laboratuvar tek-nikleri ile açlık serum örnekleri elde edildi.

Tüm bireylerden elde edilen toplam 46 periferik kan örneği, ADE I ve D allel frekanslarının saptanması için analiz edildi.

İnsan ADE geni, kromozom 17q23 üzerinde yerleşmiştir. 287-bp ID polimorfizmi, ADE geninin 16 intronunda yer almaktadır. Örnek-le-rin genomik DNA'sı literatürde bildirilmiş olan standart fenol/klo-

roform ekstraksiyon yöntemi ile periferik kandan hazırlandı (13). ADE geni 16. intronunda I ve D allellerinin varlığını saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanıldı. Bunun için Rigat ve ark. (14) tarafından tanımlanan, yukarı sırada 5'-CTGGAGAC-CACTCCATCCTTCT-3', aşağı sırada ise 5'-GATGTGGCCATCA-CATTCGTCAGAT-3' primerlerinin kullanıldığı yöntem tercih edildi. Amplifikasyon, 94°, 60° ve 72° derecelerde denaturasyon, uzama ve birleşmenin gerçekleştiği 35 döngü boyunca yapıldı. Amplifiye edilen fragman boyutları, %2 agaroz jel elektroforezi UVI jel dökü-mentasyon sistemi kullanılarak tespit edildi.

### Brakiyal arter ultrasonografisi ile damar endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Endotele bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyonun in-vazif olmayan yöntemlerle değerlendirmesi literatürde ilk kez Ce-lermajer ve ark. tarafından gösterilmiştir (15). Antekubital fossanın proksimalinden 12.0 MHz lineer prob kullanılarak brakiyal arterin longitudinal görüntüleri alındı. Görüntüler büyütülerek derinlik ve gain ayarları, damar duvarı görüntülerinin, özellikle media-adven-tisya geçişinin en uygun şekle getirmek için kullanıldı. Yapılan ça-lışmalarda, akım artışına bağlı damar çapı artışının endotel ba-ğimli, gliseril trinitrat (GTN) bağlı genişleme yanıtının ise endo-telden bağımsız olduğu gösterilmiştir (16, 17).

Brakiyal arter üzerinden ultrason ölçümleri sessiz bir odada yapıldı. İlk ölçüm alınmadan önce olgular en az 10 dakika dinlen-dirildi ve bazal brakiyal arter ölçümleri yapıldı. Kola yerleştirilen bir turnike 300 mmHg'ye dek şişirildi ve 4-5 dakika bu şekilde tu-tuldu. İkinci ölçüm şişirilmiş koluğun indirilmesinden 45-60 saniye sonra yapıldı (reaktif hiperemi). On beş dakikalık bir derlenme sü-resinden sonra dilaltı GTN (0.5 mg) verildi ve 3-4 dakika sonra son ölçüm yapıldı. Reaktif hiperemi ve gliseriltrinitrat verilmesi sonra-sı ölçülen damar çapları (DÇ), istirahat çapları ile karşılaştırıldı. Akıma bağlı dilatasyon aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$FMD(\%) = [(D\check{C}_{reaktif\ hiperemi} - D\check{C}_{istirahat}) \times 100 / D\check{C}_{istirahat}]$ ;  $GTN(\%) = [(D\check{C}_{GTN\ sonrası} - D\check{C}_{istirahat}) \times 100 / D\check{C}_{istirahat}]$ .

Arteriyel kan akımı, Doppler akım hızı ve kesit alanının çarpımı ile ölçüldü ( $\pi r^2$ ).

### İstatistiksel analiz

Tüm analizler bilgisayarla SPSS for Windows version 11.5 pa-ket programı (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Cgicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama±stan-dart sapma olarak belirtildi. Ki-kare ve Kruskal Wallis testleri ile ADE genotipleri arasındaki veriler karşılaştırıldı ve çoklu gruplar arasında farklılık bulunması durumunda ise Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi ile ikili gruplar arası farklılık araştırıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza alınan bireylerin açlık plazma total kolesterol se-viyeleri (158.2±35.9 mg/dl), HDL kolesterol seviyeleri (42.4±12.4 mg/dl), sistolik kan basınçları (115.4±7.4 mmHg) olarak bulundu. Brakiyal arter ultrasonografi parametreleri ise; bazal brakiyal ar-ter çapı (4.36±0.65 mm), bazal kan akımı (43.7±19.3 mL/dk), reaktif hiperemi sırasında kan akımındaki artış (%424.4±99.1), ABD (%5.16±2.5), GTN indüklediği akım artışı (%14.22±4.11) olarak sap-tandı.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipine göre, cinsiyet dışındaki demografik verilerin dağılımları açısından fark yoktu (Tablo 1). Total kolesterol değerleri, DD genotipinde diğer genotiplere oranla daha düşüktü ( $p<0.05$ ). HDL kolesterol, bazal brakiyal arter çapı, bazal kan akımı, reaktif hiperemi sırasında kan akımındaki artış her üç ADE genotipinde benzerdi ( $p>0.05$ , Tablo 2). Akıma bağlı dilatasyon, DD genotipinde diğer genotiplere göre biraz daha düşük olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2, Şekil 1). Gliseriltrinitratın indüklediği endotel bağımsız vazodilatasyon, ADE genotipleri arasında benzerdi (Tablo 2).

## Tartışma

Sağlıklı arterler, kan akımındaki değişikliklere lümen iç çaplarını artırarak uyum sağlama yeteneğindedirler ve bu fenomen akıma bağlı vazodilatasyon olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalar, oluşan fizyolojik damar yanıtının endotele bağımlı olduğunu ve nitrik oksit fizyolojide rol oynadığını ortaya koymuştur (18, 19). Akıma bağlı dilatasyon, hiperemi ile gerçekleştirilebilir ve invaziv yöntemlerle uyumlu olarak doğru ve tekrarlanabilir bir biçimde brakiyal arter üzerinden yüksek çözünürlüklü ultrason yardımıyla invazif olmayan yöntemlerle de ölçülebilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) geninin insersiyon ve delesyon (I/D) polimorfizmi yakın zamanda, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Gen, kromozom 17 üzerinde yerleşmiştir ve polimorfizm, 287 baz parçasından oluşan alu tekrarının intron 16 içinde varlığı insersiyon veya delesyon ile belirlenir (20). Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipleri, DD ve II homozigotları ile ID heterozigotlarını (21) kapsamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim geninin D allelinin artmış plazma ADE seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (5, 20, 14, 22).

Anjiyotensin II sentezinin anahtar bileşeni olan ADE, damar fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisidir (23). Anjiyotensin II, AT1 reseptörünün uyarılmasını sağlayarak hem doğrudan hem de endotelin salınması ve sempatik tonusunun artışı ile dolaylı olarak vazokonstriksiyon sağlar. Aynı zamanda, anjiyotensin II tarafından oluşumu uyarılan serbest radikal üretimi de endotel fonksiyonunun kötüleşmesine neden olur (24, 25). İlaveten, ADE aynı zamanda lokal olarak sentezlenen bradikininin metabolize eder ve bradikininine bağlı NO salınımını da azaltarak vazokonstriksiyonu artırır. Bu vazokonstriksiyon, endotelden anjiyotensin II aracılı NO salınması ile kısmen inhibe edilir (26, 27). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, Delesyon alleli varlığının daha yüksek plazma ve doku ADE seviyelerine yol açması ve lokal anjiyotensin II üretimini artırıp bradikinin aktivitesini azaltarak damar tonusunu değiştirebileceği hipotezi araştırılmıştır (5, 28).

Bu çalışmada, sağlıklı genç olgularda, benzer çalışmalarda gösterildiği gibi, ADE genotiplerine göre endotel fonksiyonunda fark saptamadık (29, 30). Tedavi edilmemiş primer hipertansiflerden oluşan küçük bir grupta yapılan çalışmada Perticone ve ark.'ı, DD genotipinin endotele bağlı vazodilatasyonda belirgin azalma ile ilişkili olduğunu saptadılar (31). Ancak sağlıklı olgularda endotele bağlı vazodilatasyonu normal olarak saptamışlardı. Hipertansif bireylerde ise, önkolda asetilkoline (ACh) vazodilatör yanıtı muhtemelen ACh infüzyonuna yanıt olarak gelişen endotel bağımlı vazodilatör yanıtın azalmasına veya DD homozigotlarda bir oksijen radikal temizleyicisi molekül tarafından NO yıkımının artmasına bağlı olduğunu öne sürdüler. Potent bir NO salıyıcı olan bradikininin yıkımının da bu etkide rol oynaması muhtemeldir. Daha yakın zamanda, Butler ve ark., D alleli taşıyan sağlıklı normotansif genç üniversite öğrencilerinde, II genotipine sahip homozigot bireylerle karşılaştırıldığında endotele bağımlı vazodilatasyonda bozulma olduğunu tespit ettiler (22). Anjiyotensin dönüştürücü enzim geninin D allelinin homozigot olmasının, sağlıklı kişilerde azalmış asetilkolin ba-

**Tablo 1. ADE genotiplerine göre demografik verilerin dağılımı**

Veriler	DD (n=24)	DI (n=13)	II (n=9)	Ki-kare**	p**
Yaş, yıl Ortalama+SS Medyan (Minimum-Maksimum)	22.6±1.7 22 (20-28)	22.07±1.2 22 (20-24)	22.8±1.05 22 (22-24)	1.87	0.39
Cinsiyet, E/K*	14/10***	13/0	9/0	-	-
VKI, kg/m <sup>2</sup> Ortalama+SS Medyan (Minimum-Maksimum)	22.04±2.5 22 (17.0-26.3)	22.06±2.1 21.7 (18.8-25.6)	22.3±2.65 21.4 (19.1-27.1)	0.002	0.99
BKO Ortalama+SS Medyan (Minimum-Maksimum)	0.77±0.07 0.76 (0.65-0.90)	0.78±0.06 0.76 (0.67-0.87)	0.74±0.04 0.74 (0.68-0.83)	1.52	0.46
SKB, mmHg Ortalama+SS Medyan (Minimum-Maksimum)	114.5±14.3 115 (95-125)	116.4±16.2 115 (100-125)	116.3±11.3 115 (100-120)	0.09	0.95
DKB, mmHg Ortalama+SS Medyan (Minimum-Maksimum)	73.5±5.4 75 (60-80)	72.1±4.9 70 (65-80)	72.4±8.3 70 (70-80)	0.29	0.86
Kalp atım hızı, atım/dk Ortalama+SS Medyan (Minimum-Maksimum)	70.2±4.3 70 (60-90)	71.5±8.7 70 (60-85)	72.9±7.4 72 (70-90)	0.45	0.75

\*- Ki-Kare testi,

\*\* Non-parametrik Kruskal-Wallis testi için Ki-kare ve "p" değerleri

\*\*\* - DD grubuna kıyasla, DI ve II gruplarında-  $p<0.001$

ADE- anjiyotensin dönüştürücü enzim, BKO- bel/kalça oranı, DKB- diyastolik kan basıncı, SKB- sistolik kan basıncı, VKI- vücut kitle indeksi

ğimli vazodilatasyon ile ilişkili olduğunu saptadılar. Ancak bu son çalışmada DD homozigotlarda endotelten bağımsız vazodilatasyonda da bozulmayla birlikte olduğu saptanmıştır. Bu durum, bozulmuş endotele bağlı vazodilatasyonun kısmen de olsa, disfonksiyonel bir cGMP yolağı veya artmış arteryel yapısal değişikliklerden ya da her ikisinden de kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle damar tonusundaki bir defektin altında mutlaka endotel disfonksiyonun yatması gerekmektedir.

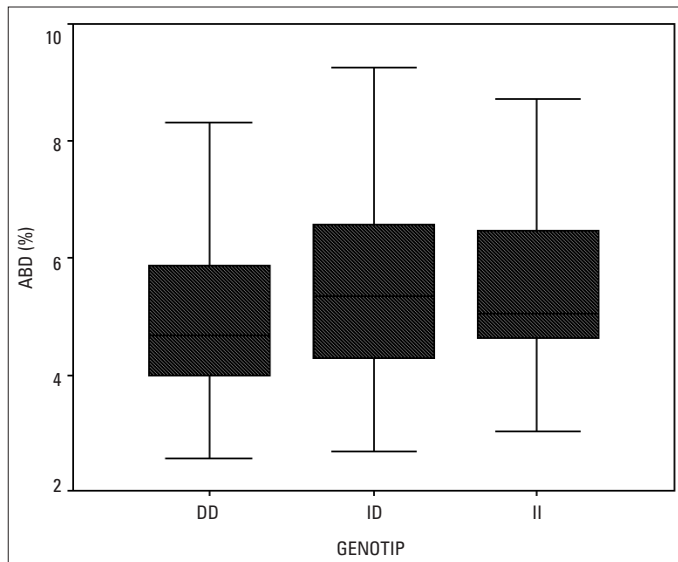
Bizim verilerimizle de uyumlu bir şekilde, Rossi ve ark. (32), hafif ve orta hipertansiyonu olanlarda ve normotansif kişilerde endotel bağımlı veya bağımsız vazodilatasyon üzerine I/D genotipinin et-

kisi olmadığını belirtmektedir. Benzer şekilde, Celermajer ve ark. (30), diyabetik olmayan, sigara içmeyen 184 normotansif kişide, akıma bağımlı dilatasyon kullanarak yaptıkları çalışmada, ADE D/I genotiplerinde brakiyal arter yanıtları arasında fark saptamamıştır. Son olarak Van Dijk ve ark., (33) 8 II ve 8 DD genotipli normotansif erkek olgu arasında, bradikinin aracılı vazodilatasyonda fark saptamamıştır. Çalışmalarda görülen bu farkların, örneklerin seçim kriterlerinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Biz, çalışmamızda, daha önceden sigara içicisi olguları dışladık. Çünkü ADE genotipi ve sigara içimi, endotel fonksiyonu üzerinde aditif olarak kötüleştirici etkiye sahiptir. Oysa endotel fonksiyonunda sigara

**Tablo 2. ADE genotiplerine göre açlık serum lipid değerleri ve brakiyal arter ultrasonografik çalışmaların değerlendirilmesi**

Veriler	DD (n=24)	DI (n=13)	II (n=9)	Ki-kare	p
Total kolesterol, mg/dl Ortalama+SS Mediyan (Minimum-Maksimum)	144.7±32.2* 146 (96-208)	174.7±35.8 187(127- 223)	170.3±34.7 176 (94-210)	6.9	0.03
HDL kolesterol, mg/dl Ortalama+SS Mediyan (Minimum-Maksimum)	42.4±9.4 43.5 (31.0-66.0)	39.5±8.8 41(21-59)	44.7±12.6 40 (26-75)	3.4	0.18
Bazal brakiyal arter çapı, mm Ortalama+SS Mediyan (Minimum-Maksimum)	4.31±0.45 4.4 (3.14-5.94)	4.46±0.61 4.24 (3.24-5.12)	4.41±0.79 4.33 (3.18 - 5.16)	0.01	0.99
Bazal kan akımı, ml/dk Ortalama+SS Mediyan (Minimum-Maksimum)	44.8±16.3 45 (36-67)	43.5±19.9 45 (31-70)	42.7±15.6 43 (35-55)	0.02	0.98
RH, akımdaki artış % Ortalama+SS Mediyan (Minimum-Maksimum)	418.7±79.3 425 (350-550)	423.3±77.1 430 (340 - 560)	426.2±87.9 430 (360- 580)	0.04	0.92
ABD, % Ortalama+SS Mediyan (Minimum-Maksimum)	4.9±1.3 4.66 (2.55-8.33)	5.5±1.7 5.34 (2.67-9.26)	5.5±1.9 5.0 (3.0 -8.74)	1.8	0.4
GTN indüklediği dilatasyon, % Ortalama+SS Mediyan (Minimum-Maksimum)	14.2±3.9 14 (11.8-15.2)	14.6±4.3 14.5 (11.8-17.4)	14.2±4.1 14.2 (14.0-17.2)	0.56	0.8

Non-parametrik Kruskal-Wallis testi, post hoc Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney-U testi  
\*DD grubu ile DI grubu arasında - p<0.05  
ABD - akıma bağlı dilatasyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim, GTN - gliserilnitrat, HDL - yüksek dansiteli lipoprotein, RH - reaktif hiperemi



**Şekil 1. Akıma bağlı dilatasyonun (ABD) anjiyotensin dönüştürücü enzim genotiplerine göre dağılımı**

içimine bağlı bozulma D alleli ile dozdan bağımsız bir şekilde ilişkili olarak bulunmuştur. Başka bir muhtemel mekanizma ise, yüksek anjiyotensin düzeylerinin damar endotelini üzerindeki olumsuz etkisi, oluşmuş aterosklerotik plakların varlığında artmakta olabilir.

Arcaro ve ark.'nın (34) yaptıkları çalışmada endotel fonksiyonları brakiyal ve femoral arter üzerinden değerlendirilmiştir. Brakiyal arter üzerinden değerlendirilen endotel fonksiyonları ADE genotipleri arasında benzer bulunmuşken, femoral arter üzerinden değerlendirilen endotel fonksiyonları D alleli varlığında bozulmuş olarak bulunmuştur. Çalışmanın bu sonucunu ise femoral arterlerin brakiyal arterlere göre ateroskleroza daha eğilimli olduğu ve muhtemelen burada mevcut olan aşikâr olmayan plaklara bağlı olabileceğini ileri sürdüler. Bu sonuçlar bizim hipotezimizi desteklemektedir. Çalışmamızda koroner arter hastalığı için majör risk faktörleri olmayan dolayısıyla endotel hasarının en az düzeyde olabileceği tahmin edilen grupta D alleli varlığında artmış olabilecek Anjiyotensin II düzeylerinin endotel fonksiyonları üzerinde belirleyici etkisi bulunmamıştır. Muhtemelen artmış Ang II düzeyleri ateroskleroz için belirgin risk faktörleri olan bireylerde endotel disfonksiyonun daha ciddi olarak bozulmasına yol açmaktadır.



### Çalışma kısıtlılıkları

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi ile uyumlu şekilde serum ve doku ADE-Ang II seviyelerini ölçemedik. Ancak Rigat ve ark. (14) ile Butler ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmaların sonuçları, D allelinin varlığında serum ve doku ADE-Ang II seviyelerinin arttığını göstermiştir.

### Sonuç

Çalışmamızın sonuçları, koroner arter hastalığı için risk faktörü taşımayan sağlıklı genç bireylerde, endotel bağımlı ve endotel-den bağımsız vazodilatasyonun, ADE genotipiyle ilişkisi olmadığını ortaya koymuştur.

### Kaynaklar

1. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996; 131: 379-84.
2. Luscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Ann Rev Med* 1993; 44: 395-418.
3. Mano T, Masuyama T, Yamamoto K, Naito J, Kondo H, Nagano R, et al. Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable with intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1996; 131: 231-8.
4. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-7.
5. Rigat B, Hubert C, Alhenc-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: 1343-6.
6. Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: II, structure-function: gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 1993; 11: 599-604.
7. Arnal JF, Battle T, Rasetti C, Challah M, Costerousse O, Vicaut E, et al. ACE in three tunicae of rat aorta: expression in smooth muscle and effect of renovascular hypertension. *Am J Physiol* 1994; 267: 1777-84.
8. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484-92.
9. Lachurie ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Menard J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 1995; 91: 2933-42.
10. Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, Connell JM. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 1995; 25: 1266-9.
11. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-8.
12. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: 2-7.
13. Ponez M, Solowiejczyk D, Harpel B, Mory Y, Schwartz E, Surrey S. Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood. *Hemoglobin* 1982; 6: 27-36.
14. Rigat B, Tiret L, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, 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.
15. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
16. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in-vivo. *Hypertension* 1986; 8: 37-44.
17. Ludmer P.L, Selwyn A.P, Shook T.L. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
19. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
20. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, 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.
21. Villard E, Soubrier F. Molecular biology and genetics of the angiotensin I-converting enzyme: potential implications in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 999-1007.
22. Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 1999; 33: 1164-68.
23. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 803-12.
24. Dohi Y, Hahn AWA, Boulanger CM, Bühler FR, Lüscher TF. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension* 1992; 19: 131-7.
25. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-23.
26. Boulanger CM, Caputo L, Levy BI. Endothelial AT1-mediated release of nitric oxide decreases angiotensin II contractions in rat carotid artery. *Hypertension* 1995; 26: 752-7.
27. Saito S, Hirata Y, Emori T, Imai T, Marumo F. Angiotensin II activates endothelial constitutive nitric oxide synthase via AT1 receptors. *Hypertens Res* 1996; 19: 201-6.
28. Buikema H, Pinto YM, Rooks G, Grandjean JG, Schunkert H, van Gilst WH. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries. *Eur Heart J* 1996; 17: 787-94.
29. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-6.
30. Celermajer DS, Sorensen KE, Barley J, Jeffrey S, Carter N, Deanfield J, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with endothelial dysfunction in subjects without other coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 111: 121-6.
31. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Zingone A, Perrotti N, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31: 900-5.
32. Rossi GP, Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Albertin G, Favilla S, et al. Exclusion of the ACE D/I gene polymorphism as a determinant of endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 37: 293.
33. Van Dijk MA, Kroon I, Kamper AM, Boomsma F, Danser AH, Chang PC. The angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and responses to angiotensins and bradykinin in the human forearm. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 484-90.
34. Arcaro G, Solini A, Monauni T, Cretti A, Brunato B, Lechi A, et al. ACE genotype and endothelium-dependent vasodilation of conduit arteries and forearm microcirculation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1313-9.