

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Uz. Dr. Cem BOSTAN, Prof. Dr. Sezer KARCIER (MÜNİBOĞLU)

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Endotel hücrelerinde membrana bağlı olarak bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I (AI)'in anjiyotensin II (AII) ye dönüşümünü ve bradikininin parçalanmasını sağlayarak dolaşımdaki homeostazda önemli rol oynar. Dolaşımdaki AII düzeyi, AI düzeyi ve ACE aktivitesine bağlıdır. Dolaşımdaki ACE nin çoğu vasküler endotelden kaynaklanır. Fonksiyonel olarak benzer, birbiri ile ilişkili dolaşımda ve dokuda olmak üzere iki renin anjiyotensin sistemi (RAS) vardır. Doku RAS aktivitesinin artmasında ACE düzeyi en önemli faktördür. Böylece doku AII düzeyi de artar. Son zamanlarda tesbit edilen ACE geni polimorfizmi, ACE ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizminin çeşitli iskemik ve iskemik olmayan kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Hipertansiyonla ACE geni polimorfizmi arasında ilişki olmadığı bildirilmekte ise de, aksine raporlar da vardır. Bu konu halen tartışmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizmi ile sol ventrikül hipertrofisi (SVH) arasında ilişki olduğu hakkında fikir birliği vardır. Bu gen ACE düzeyini arttırdığından, AII oluşumu artışı ve bradikinin kalikreinin sisteminin bloke oluşu nedeniyle nitrik oksit (NO) ve diğer vazodilatör prostaglandinlerin salınımı azalır, endotel disfonksiyonu ortaya çıkar. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun öncüsüdür. DD genotipli kişilerde yüksek ACE düzeyleri AII oluşumunu arttırdığından çeşitli mekanizmalarla iskemik olaylar başlayabilir. Halen anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizmi ile miyokard infarktüsü, dilate kardiyomyopati (KMP), hipertrofik KMP ve koroner anjiyoplasti sonrası restenozun ilişkisi tartışılmaktadır. İleride yapılacak çeşitli çalışmalarla ACE geni veya polimorfizminin kardiyovasküler hastalıkların fizyolojik ve patolojik özellikleri üzerinde etkili bağımsız bir risk faktörü olduğu onaylanırsa, hastalar genotiplerine göre çeşitli risk kategorilerine ayrılarak uygun tedavileri yapılabilecektir. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 441-448

Anahtar kelimeler: Renin anjiyotensin sistemi, anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizmi, kardiyovasküler hastalıklar

Renin anjiyotensin sisteminin (RAS) kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynadığının gösterilmesi, son yıllarda bu sistemin fizyolojik karakteristikleri ve genetiği hakkındaki çalışmaları arttırmıştır.

Alındığı tarih: 19 Şubat 2002, revizyon 4 Haziran 2002
Yazışma adresi: Prof. Dr. Sezer Karcier (Müniboğlu), Otlukbeli sok. No: 42/4 Florya / İstanbul
Tlf: (0212) 573 3185 Faks: (0212) 633 4301

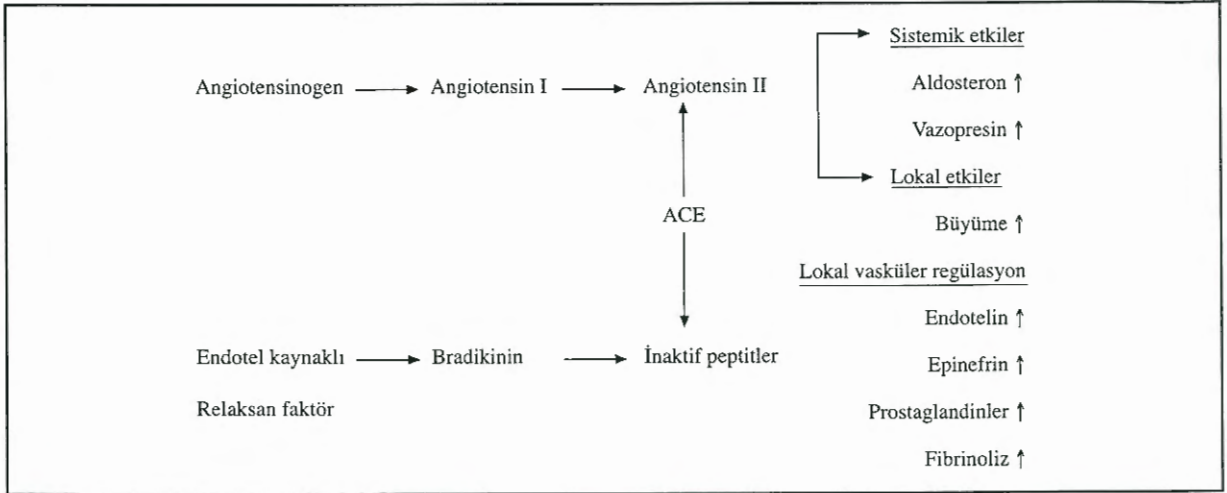
Renin anjiyotensin sisteminin son etkin maddesi anjiyotensin II (AII) dir. Bu peptid, vasoaktif ve büyümeyi artırıcı özelliği nedeniyle kardiyovasküler fizyolojik ve patolojik karakteristikler üzerinde önemli rol oynar. Dolaşımdaki AII düzeyi, anjiyotensin I (AI) düzeyi ve doku anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesine bağlıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim RAS da merkezi rol oynar.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, AI'in AII ye dönüşümünü ve bradikininin parçalanmasını sağlayarak dolaşımdaki homeostazda önemli rol oynar. Fonksiyonel olarak benzer, birbiri ile ilişkili endokrin ve lokal olmak üzere iki RAS vardır (Şekil 1 ve 2). Anjiyotensin dönüştürücü enzim endotel hücrelerinde hücre zarına bağlı olarak bulunur. Renin, endokrin RAS ın aktivitesinde önemli rol oynamasına rağmen, lokal RAS'ın aktivitesinde benzer rol oynamaz. Lokal RAS aktivitesinde doku ACE, plazma ve doku AII düzeylerini etkileyen daha önemli bağımsız bir faktördür⁽¹⁻⁴⁾.

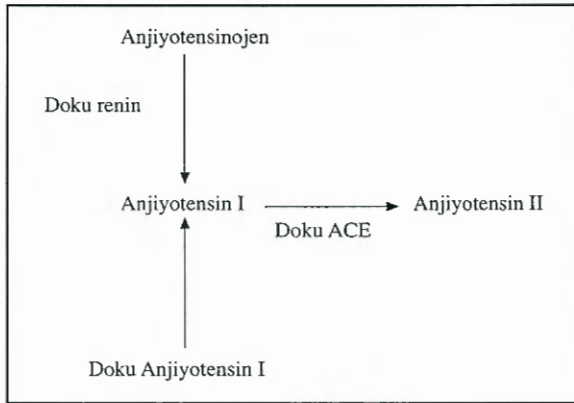
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

Sağlıklı kişilerde ACE düzeyi büyük oranda sabit kalmakla birlikte, aile bireyleri arasında benzerlik, farklı kişiler arasında değişkenlik gösterir. Cambien ve arkadaşları⁽⁵⁾, kişiler arasındaki farklılığın genetik kaynaklı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. NANCY çalışmasında, aile içindeki fertlerin ACE düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular ACE düzeyini belirleyen major bir genin olduğu izlenimini vermektedir. Aynı çalışmada, farklı kişiler arasında ACE ekspresyonunda değişiklikler görülmesi, ACE genindeki polimorfizmin belirlenmesi gereğini ortaya koymuştur.

ACE geni insan genomunun 17q23 lokusunda bulunan 26 ekson ve 21 Kb ağırlığına sahip gendir. Onaltıncı introndaki 287 baz çiftinin olup olmamasına bağlı olarak "Insertion / Deletion (I/D)" polimorfizmi oluşmaktadır. Buna göre DD, ID ve II olmak üzere 3 genotip vardır^(6,7).



Şekil 1. Endokrin renin anjiyotensin sistemi



Şekil 2. Lokal renin anjiyotensin sistemi

Populasyon çalışmalarında "insertion" alelinin sıklığı %44, "deletion" alelinin sıklığı %56 bulunmuştur. Doku ve plazmadaki ACE düzeyi polimorfizme göre değişir. Gen polimorfizmi serum ACE düzeyi değişikliğinin %47 sinden sorumludur. DD genotipli kişilerde ACE düzeyi en yüksek, II genotipli kişilerde ACE düzeyi en düşüktür. Bu durum hücre zarına bağlı ACE için de geçerlidir (4,6,7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ACE geninin klasik olarak bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak kalıtsal bir risk faktörü olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiştir (Şekil 3).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni ve hipertansiyon

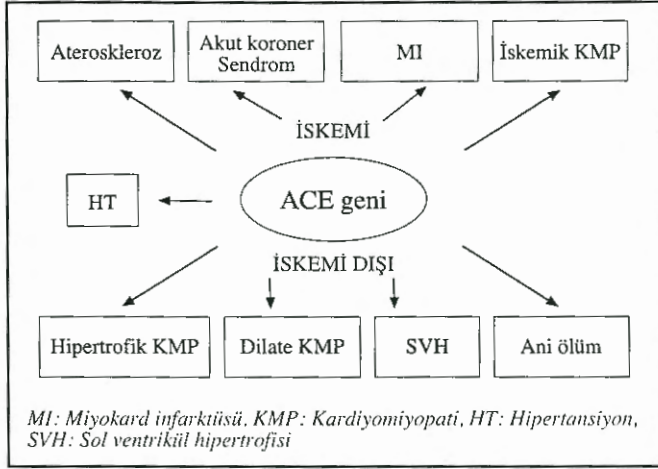
Esansiyel hipertansiyon, etyopatogenezinde çeşitli faktörlerin ve birden fazla genin rol oynadığı bir hastalıktır. Renin anjiyotensin sistemi kan basıncı

kontrolünde ve su-tuz dengesinde önemli rol oynar. Esansiyel hipertansiyonlu olan kişilerin %10-20'sinde RAS aktivasyonunun yüksek bulunması, bu kişilerde negatif feed-back mekanizmanın bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir (4).

Renin anjiyotensin sisteminin son ürünü otokrin ve parakrin etkileri olan A II dir (3). D alele sahip kişilerde serum ACE düzeyinin yüksek olması yanında A II düzeyi de yüksek olacağından kan basıncı da yüksektir (8). Bununla birlikte ACE ve kan basıncı arasındaki ilişkinin daha kompleks bir yapıda olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizmi ile hipertansiyon arasındaki ilişki hakkında geniş bilgi Cambien ve ark.(9) tarafından yapılan çok merkezli ECTİM çalışmasının subgrup analizi ile elde edilmiştir. Çalışma Fransa'da coğrafi olarak ayrı 3 bölgede ve Finlandiya'da yapılmıştır. Bu çalışmadaki kişiler kan basıncına göre değil, kalb krizi anamnezine göre seçilmiştir. ACE genotipi ile kan basıncı arasındaki ilişki sadece normotansif kontrol grubunda test edilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anjiyotensin konverting enzim geni ile SVH arasındaki ilişki Schunkert ve ark.(10), Iwai ve ark.(11) tarafından araştırılmış DD genotipi ile SVH arasında pozitif ilişki görülmesine rağmen, hipertansiyon ile ACE geni arasında ilişki bulunamamıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da birbirlerinden farklı 3 seride kan basıncı ile ACE geni arasında ilişki saptanmamıştır (12). Schmidt ve ark.(13), Juene-maitre ve ark.(14), küçük gruplar halinde kardeşler



Şekil 3. Anjiyotensin dönüştürücü enzimin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi

arasında yaptıkları ayrı ayrı çalışmalarda da, anlamlı ilişki saptanamamışlardır.

Higaki ve ark. (15) Japon erkeklerinde yaptıkları çalışmada, DD genotipinin esansiyel hipertansiyon için risk faktörü olduğunu belirtmelerine rağmen, Zee ve ark. (16) ailesinde hipertansiyon hikayesi olan hipertansif hastalarda I alel sıklığını normotansif insanlardakinden daha fazla bulmuşlardır. Bu çalışmada DD genotipi sıklığı, hipertansif grupta %20, normotansif grupta ise %41 bulunmuştur. Ayrıca bu sonucu açıklayabilecek bir neden de ortaya konamamıştır. Bildirilen çalışmaların aksine ülkemizde yapılan bir çalışmada, hipertansiyon ile DD polimorfizmi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (17).

Sonuç olarak ACE geni ile yüksek kan basıncı arasında ilişkinin çelişkili olduğu görülmektedir. Bu çelişkili bulgular, ACE geninin tek başına yüksek kan basıncı üzerine zayıf bir etkisinin olabileceğini, ancak bu etkinin hipertansiyon açısından diğer risk faktörlerinin varlığında önem kazanacağını düşündürmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni ve sol ventrikül hipertrofisi

Sol ventrikül (SV) kitlesinin artması kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörüdür (18). Hipertansiyon yanında şişmanlık, insülin direnci, genetik yatkınlık SVH gelişmesinde rol oynar (18,19). Epidemiyolojik çalışmalarda da bazı kişilerde bilinen risk faktörleri olmadığı halde SVH saptanmaktadır. Anjiyotensin II nin sol ventrikül kitlesi üzerine etkili majör düzenleyici faktör ol-

ması nedeniyle, ACE geni polimorfizmi ile SVH arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

Shunkert ve ark.(10) EKG de SVH saptanan, demografik özellikleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, beden kitle indeksi (BKI), kolesterol, sigara açısından benzer olan beyaz hasta ve kontrol grubunda, ACE geninin D alelinin sıklığını araştırdıklarında, DD genotipi olan kadınlarda SVH riskinin artmadığını, DD genotipi olan erkeklerde ise II genotipi olanlardan daha sık olarak SVH geliştiğini, SVH ile DD genotipi arasında en kuvvetli ilişkinin hipertansif olmayan kişilerde olduğunu görmüşler ve kadınlarla erkekler arasındaki bu farklılığı; kadınlardaki hormonal dengenin, genin SVH için öngörücü riskini değiştirmesine bağlamışlardır.

Bir çalışmada da ACE geni DD genotipi ile ekokardiyografide saptanan SVH arasında her iki sekste de ilişki bulunmuş, fakat ACE geni ile hipertansiyon arasında ilişki saptanamamıştır (11). Japonya'da yapılan bir otopsi çalışmasında da ACE geni DD genotipinin kalp kitlesinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (20).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim ve ateroskleroz

Renin anjiyotensin sistemi ateroskleroz patogenezinde bir çok yönden önemli rol oynamaktadır. Anjiyotensin II, makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (MDGF), fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FDGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan büyüme faktörlerinin artışına yol açar, lokal etkiyle hipertrofi ve hiperplaziyi artırır, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) partikülünün oksidasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca A II'nin nötrofiller, monositler ve T lenfositler için kemotaktik olduğu bilinmektedir (21,22).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, bradikinin ve substance P gibi inflamasyon ve immunolojik cevaplarda etkili maddelerin yıkımında rol oynar, bradikinin-kallikrein sistemi üzerinden nitrik oksit (NO) salınımını azaltarak aterosklerozun öncüsü olduğuna inanılan endotel disfonksiyonuna neden olur (23). Ayrıca aldosteron yüksekliği, ateroskleroz ve kardiyak olaylar ile yakından ilişkili olan yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyinin düşmesine de yol açar (24).

Hayvan deneylerinde, ACE inhibisyonunun ateroskleroz gelişimini yavaşlattığının görülmesi, RAS'ın aterosklerozda etkili olduğu izlenimini vermektedir (25). Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizminin yol açtığı doku ACE aktivitesi artışı; lokal A II düzeyinin artmasına, bradikinin-kallikrein sisteminin blokajı ile NO ve diğer vazodilatör prostaglandinlerin salınımının azalmasına yol açar. Tip I ve Tip II diyabetli hastalarda, ACE geni polimorfizmi ile ateroskleroz arasındaki ilişki araştırıldığında her iki gruptaki aterosklerozlularda DD genotipinin kontrollere göre daha sık olduğu saptanmıştır. Benzer risk profiline sahip kişilerde DD genotipinin ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğuna karar verilmiştir (26).

Renin anjiyotensin sistemi ve miyokard infarktüsü

Yaş, cins, sigara, hipertansiyon, diyabet, yüksek LDL-K, düşük HDL-K, sedanter yaşam, şişmanlık, aile hikayesi olması, aterosklerotik süreç için kanıtlanmış kuvvetli risk faktörleridir. Bunun yanında Framingham çalışmasında, hiçbir risk faktörü olmayan bir kişinin gelecek 10 yıl içinde koroner olay geçirme riski 50 yaş grubu için %6, 60 yaş grubu için %9 olduğu belirtilmiştir (27). SAVE (28) ve SOLVD (29) çalışmalarında iskemik kalp hastalığından korunmada ACE inhibisyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir.

Kronik kararlı anginadan kararsız anginaya geçişte aterosklerotik plaktaki değişiklikler, ülserasyon ve tromboz önemli rol oynar. Anjiyotensin II nin aterosklerozda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca plak instabilitesinde de önemli bir faktördür. İn vivo bilgiler, lokal endotelin ve norepinefrin salınımında AII nin rolünü desteklemektedir. Her ikisi de güçlü düz adele kasılması yaparlar. Şiddetli kasılma, yumuşak plakta çatlama, trombosit agregasyonu ve trombus döngüsünü başlatabilir (4). Ayrıca deneysel ve klinik çalışmalarda AII nin plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) salınımını da arttırdığı gösterilmiştir. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 endojen plazminojen aktivatörünü nötralize eder. Böylece fibrinolitik yolun blokajı, trombozun kontrolsüz büyümesine yol açar (30).

Sonuç olarak A II, birden fazla mekanizma ile iskemik olayları başlatabilir.

AII yapımı ACE'ye bağlı olduğu için, artmış ACE ekspresyonu (DD genotipi) olan toplumlarda, koroner olay insidansının diğer toplumlardan daha fazla olacağı hipotezi ileri sürülmüştür. Bu ilişkiyi araştıran ilk çalışma prospektif, çok merkezli, olgu-kontrol çalışması olan Cambien ve arkadaşlarının (9) yaptıkları ECTİM çalışmasıdır. Çalışmada miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası 3-9 ay geçmiş 660 erkek hasta (yaş 35-64) 2,5 yıl takip edilmiş; sonuçta Mİ geçirmiş kişilerde DD genotipinin kontrollerden, DD genotipi ile MI arasındaki ilişkinin düşük risklilerde daha kuvvetli olduğu görülmüş ve araştırmacılar düşük riskli grupta gen mevcudiyetine bağlanan rölatif Mİ riskinin %35 iken tüm gurupta %8 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca DD genotipinin sık bulunduğu gurupta ACE düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kadınlarda yapılan bir çalışmada da; erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da DD genotipi ile Mİ arasında pozitif ilişki bulunmuş ve bu ilişkinin genç kadınlarda daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (31).

ECTİM çalışmasına benzer bir sonuç, Gardmann ve arkadaşlarının (32) koroner arter hastalığı (KAH) olan 920 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada alınmıştır. Bu çalışmada yüksek ACE düzeyi ile kan basıncı arasında ilişki olmadığı saptanmış, ayrıca DD genotipinin düşük risk grubunda MI için risk taşıdığı belirlenmiştir. Bu konuyla ilgili diğer ilginç bir gözlem de Ludwig ve arkadaşları (33) tarafından ileri sürülmüştür. Altı yüz doksan yedi hasta üzerinde yapılan kontrollü çalışmada, ACE geni polimorfizminin Mİ gelişmesinde risk faktörü olduğu, fakat ateroskleroz gelişiminde rolü olmadığı bildirilmiştir.

Belfast MONICA çalışmasında da ölüm nedeni kesin veya şüpheli MI olan kişilerin otopsileri sonucu, bu kişilerde DD genotipinin kontrollerden sık olduğu saptanmıştır. Otopsilerin hiçbirinde hipertrofik kardiyomiyopati (KMP) tespit edilmemiştir (34). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise ACE geni DD genotipinin KAH gelişmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (35).

ACE geni polimorfizmi ile KAH arasındaki ilişkinin tartışmalı olduğunu belirten çalışmalar da vardır. Bir çalışmada anjiyografik olarak koroner arter stenozu saptanan 50 yaş altındaki hastalarda, prematüre KAH ve Mİ ile ACE geni arasında anlamlı ilişki bulunamamış, ilişkinin toplumlara spesifik olabileceğini ihtimali ileri sürülmüştür (36). Bohn ve arkadaşları

(37) tarafından yapılan ECTİM çalışmasına benzer çalışmadaki düşük riskli grupta, DD genotipi ile MI arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. İki çalışma sonuçları arasındaki çelişkinin; iki topluluğun demografik özelliklerinin farklılığından kaynaklanabileceği gibi, Bohn'un olgularında AMİ geçirilmesi ile çalışma arasında 4 senelik, ECTİM çalışmasında ise 3-9 aylık geçmiş bir zaman dilimi olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.

Lindpainter ve ark. (38) 1250 erkek doktora yaptığı "Physicians Health Study" çalışmasında da ACE geni DD alelinin KAH veya MI riskinde kabul edilebilir derecede bir artmaya neden olmadığı görülmüştür. Bu çalışma sonuçları önemlidir. Çünkü bu çalışma topluluğu, ECTİM çalışmasının topluluğundan daha düşük risklidir. Ayrıca bu toplulukta erkekler arasındaki KAH insidansı, ECTİM çalışmasındaki kişiler arasındakinden daha düşük bulunmuştur. Lindpainter bu farklılığa; Kuzey Amerika toplumunun, genetik açıdan Avrupa toplumundan daha heterojen oluşunun neden olabileceğini, ayrıca ECTİM topluluğunda çalışma ile MI arasında 3-9 ay gibi bir zaman dilimi geçmiş oluşunun I alelin kaybında etken olabileceğini ileri sürmüştür.

Bu genetik ilişkiler Cambien ve Bohn'un çalıştığı topluluklarda ailevi araştırmalarla desteklenmiştir. DD genotipli ve MI geçirmiş kişiler alellerin dominant oluşu nedeniyle riski ebeveynlerinden alabilecekleri, o halde ebeveynlerde de MI olaylarının artmış olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipotez doğrultusunda Tiret ve arkadaşları (39) ECTİM topluluğunu incelemiş ve DD genotipine sahip kişilerin ebeveynlerinde MI hikayesi sıklığının diğerlerinden 3 kat fazla olduğunu saptamışlardır. Bohn ve arkadaşları da (37) da kendi çalışma topluluğunda aynı özelliği bulmuşlardır. Son zamanlarda Badenhop ve arkadaşları(40) çocuklardaki ACE geni ile aile büyükleri arasındaki ölüm, MI ve koroner arter bypass grefti uygulanan kişiler arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, iki veya daha fazla aile büyüğünde koroner olay hikayesi olan çocuklarda DD genotipinin sık olduğunu belirlemişlerdir.

Yukarıda adı geçen çalışmaların çoğunun sonucu, ACE geni polimorfizmi ile MI arasındaki pozitif ilişkiyi desteklediği gibi, ACE geninin kardiyovasküler morbidite için farklı kalıtsal bir risk faktörü olabileceğini işaret etmektedir.

Renin anjiyotensin sistemi ve dilate kardiyomiopati

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıma girmesinden sonra iskemik dilate KMP'lerin doğal seyri değişmiş, mortalite ve morbiditede belirgin azalma görülmüştür. Bu yararın diğer vazodilatör ilaçların sağladığından çok daha fazla olması, farklı mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir. Asemptomatik veya semptomatik SV disfonksiyonu olan kalbde, endokrin RAS aktivasyonu olduğu, yüksek renin düzeylerinin prognozu kötüleştirdiği bilinmektedir (41). Ayrıca plazma renin düzeyleri düşük olmasına rağmen MI sonrası dolaşımda AII nin yüksek bulunması, doku RAS aktivasyonu olduğunu düşündürmektedir (42).

Endokrin ve doku RAS aktivasyonu, miyokardın yeniden şekillenmesine (remodeling) neden olan değişiklikleri başlatır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipine göre, serum ve doku ACE düzeylerindeki değişkenliğin gösterilmesi, DD genotipine sahip kişilerde daha fazla remodelling ve aşikar kalp yetersizliği oluşabileceğini düşündürmektedir.

İskemik veya dilate KMP'li hastalarda, hastalıkla ACE geni polimorfizmi ilişkisini araştıran bir çalışmada; kontrollere göre hastalarda DD genotipinin daha sık olduğu saptanmıştır (43). DD genotipi ile ateroskleroz ve MI ilişkisinin tespiti bu sonucu destekler mahiyettedir. Ancak ACE genini de içeren 10 farklı genin idiyopatik dilate KMP ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, hiçbir gen ile dilate KMP arasında bağlantı gösterilememiştir (44). Ayrıca literatürde ACE geni polimorfizmi ile remodelling ilişkisini araştıran çalışmaya da rastlanmamıştır.

Renin anjiyotensin sistemi ve koroner anjiyoplasti sonrası restenoz

Koroner anjiyoplastiden sonra restenozun nedeni; düz adele hücrelerinin aktivasyonu ve subintimaya göçmesi, orada çeşitli sitokinlerin etkisi ile çoğalması, sonuçta neointimal hiperplazi, aşırı bağ dokusu ve aşırı matriks oluşmasıdır.

Normal ve travmatize vasküler duvarda ACE nin varlığı belirlenmiştir. İntimal ve subintimal lokalizasyonlu ACE ekspresyonu lokal AII yapımını artırır. AII PDGF, MDGF, FDGF gibi sitokinlerin salı-

nımını uyarır. Bunlar düz adele hücrelerinin proliferasyon ve büyümesini uyarırlar. Vasküler hasara cevap olarak oluşan ACE ekspresyonu, I/D polimorfizmine bağlı olarak değişebilir. DD genotipi durumunda ACE düzeyleri daha yüksek olur. Böylece travmatize vasküler duvarda AII yapımı artar. Aşırı AII yapımı aşırı neointimal çoğalmaya yol açar. Akut miyokard infarktüsü esnasında, primer anjiyoplastiden sonra restenoz ile ACE geni polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran Ohishi ve ark.(45), balon anjiyoplasti sonrası restenoz gelişen kişilerde DD genotipinin sık olduğunu belirtmişlerdir. Ribiccini ve ark. (46) da stent restenozu ile DD genotipi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır.

Renin anjiyotensin sistemi ve hipertrofik kardiyomiopati

Hipertrofik KMP, monogenik hastalık olmasına rağmen, aile içi ve aileler arası fenotipik farklılıkta rol oynayan ACE geni gibi diğer genetik faktörlerin de rolü vardır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim ile hipertrofik KMP arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma Marian ve ark.(47) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada; DD genotipinin, ailesinde ani ölüm hikayesi fazla olan hipertrofik KMP lilerde, az olanlara göre daha sık olduğu gösterilmiştir. DD genotipinin varlığı, plazmada ve muhtemelen kalbde doku ACE düzeyinin artışına, hipertrofik KMP li hastalarda hastalığın daha ciddi ve prognozunu daha kötü olmasına yol açmaktadır. Bu hastalarda ani ölüm riski daha fazladır. Değişik ırklarda küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalarda; Japon hipertrofik KMP li hastalarda DD genotipi sıklığı %34-38 iken, Avrupalılarda %54-58 bulunmuştur (48,49). Bizim yaptığımız çalışmada D alel sıklığını %60 olarak bulduk (50). Irklar arasındaki bu farklılık ve farklılığın hastalık üzerine etkisi halen tartışılmaktadır. Bir çalışmada, sporadik hipertrofik KMP lilerde familial olanlara göre D alel sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (48). Bizim yaptığımız çalışmada da, benzer bulguyu saptadık (50).

Semptomatik kalb yetersizliği ile ilgili çeşitli çalışmalarda, ACEI lerinin farmakolojik inhibisyonu ile yetersizliğin semptomlarının düzeldiği, morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca kalp yetersizliğinde RAS'ın prognostik önemi olduğunu göstermektedir.

Son birkaç senedir yapılan birçok çalışmadan elde edilen bulgular, ACE geninin ve polimorfizminin, farklı kalıtsal bir kardiyovasküler risk faktörü sayılabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalardan elde edilen bazı bulgular, ACE geni polimorfizminin, çeşitli iskemik ve noniskemik kardiyovasküler sendromlarla pozitif ilişkili olduğu ve DD genotipine sahip olmanın bir dezavantaj sayılabileceği izlenimini vermektedir. İleride yapılacak çalışmalarda, ACE geninin, polimorfizminin veya herikisinin, kardiyovasküler hastalığın patofizyolojik karakteristiklerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu onaylanırsa, doktorlar hastalarını genotiplerine göre çeşitli risk kategorilerine ayırarak uygun tedaviyi uygulama imkanını bulacaklardır. O zaman da, ACE inhibitörleri ile veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile bu riskin azaltılmasının mümkün olup olamayacağı sorusu gündeme gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Dizau VJ: Cardiac renin angiotensin system; molecular and functional aspects. Am Heart J 1988;84:22-7
2. Lachurie ML, Azizi M, Guyene TT, Gelas FA, 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
3. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A: Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. Circ Res 1990;66:883-90
4. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN: Renin-angiotensin system: Genes to bedside. Am Heart J 1997;134:514-26
5. Cambien F, Athenc-Gelas F, Herberth B, et al: Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: THE NANCY study. Am J. Hum Genet 1988;43:774-80
6. Tired L, Rigat B, Visvikis S, et al: Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. Am J Hum Genet 1992;51:197-205
7. Rigat B, Hubert C, Alhene-Gelas F, et al: An insertion-deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene polymorphism accounting for half of the variance of serum enzyme levels. J. Clin. Invest. 1990;86:1343-46
8. Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, Connell JMC: Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. Hypertension. 1995;25:1266-69

9. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-44
10. 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;330:1634-38
11. 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;90:2622-28
12. Berge KE, Berg K: No effect of insertion/deletion polymorphism at the ACE locus on normal blood pressure level or variability. *Clin Genet* 1994;45:169-74
13. Schmidt S, van Hooft IM, Grabbe DE, Ritz E: Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens* 1993;11:345-8
14. Juenemaitre x, Lifton RP, Hunt SC, et al: Absence of linkage between the angiotensin-converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992;1:72-5
15. Higaki J, Baba S, Katsuya T, et al: Deletion allele of Angiotensin-Converting Enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men; The Suita Study. *Circulation* 2000;101:2060-65
16. Zee RYL, Lou YK, Lyn R, Morris BJ: Association of polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Comm* 1992;184:9-15
17. Bedir A, Arik N, Adam B, Kılınç K, Gümüş T, Güner E: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:1038-43
18. Lovie CJ, Ventura HO, Masserli FH: Left ventricular hypertrophy and its relationship to obesity and hypertension. *Postgrad Med* 1992;91:131-43
19. Lovie CJ, Ventura HO, Masserli FH: Regression of increased left ventricular mass by antihypertensives. *Drugs* 1991;42:945-61
20. Nakahara Kİ, Matsushita S, Matsuoka H, et al: Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation* 2000;101:148-151
21. Farber HW, Center DM, Rounds S, Danilov SM: Components of the angiotensin system cause release of a neutrophil chemoattractant from cultured bovine and human endothelial cells. *Eur Heart J* 1990;11:100-7
22. Keidar S, Brook JG, Aviram M: Angiotensin II enhanced lipid peroxidation of low-density lipoprotein. *J Am Physiol Soc* 1993;8:245-8
23. Finta KM, Fischer MJ, Lee L, Gordon D, Pitt B, Webb RC: Ramipril prevents impaired endothelium-dependent relaxation in arteries from rabbits fed on atherogenic diet. *Atherosclerosis* 1993; 100:149-56
24. Lind L, Lithell H, Wide I, Ljunghall S: Metabolic cardiovascular risk factors and the renin-aldosterone system in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1992;6:27-9
25. Chabanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R: Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990;15:327-31
26. Ruiz J, Blanche H, Cohen N, et al: Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3662-65
27. Kannel WB, Bishop lecture. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:206-11
28. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al: Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77
29. Yusuf S, Pepine CJ, Graces C, et al: Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1992;340:1173-8
30. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE: Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993;87:1969-73
31. Anderson JL, Carlquist JF, King GJ, et al: Angiotensin-converting enzyme genotypes and risk for myocardial infarction in women. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:790-6
32. Gardemann A, Weib T, Schwartz O, et al: Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I-converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low risk patients. *Circulation* 1995;92:2796-99
33. Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL, Marshall HW, Lalouel JM, Ward RH: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis. *Circulation* 1995;91:2120-24
34. Evans AE, Poirier O, Kee F, et al: Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med* 1994;87:211-14
35. Nakai K, İtoh C, Miura Y, et al: Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 1994;90:2199-202
36. Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Burkeş V, Taylors RR: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism

and premature coronary heart disease. Clin Sci 2000;99:247-51

37. Bohn M, Berge KE, Bakken A, Erikssen J, Berg K: Insertion/Deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I converting enzyme and myocardial infarction. Clin Genet 1993;44:292-7

38. Lindpainter K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al: A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. N Eng J Med 1995;332:706-11

39. Tiret L, Kee F, Poirier O, et al: Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. Lancet 1993;341:991-92

40. Badenhop RF, Wang XL, Wilcken DE: Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. Circulation 1995;91:1655-58

41. Alderman MH, Madhovan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JA: Association of renin sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. N Engl J Med 1991;324:1098-1004

42. Okamura T, Miyazaki M, Inogami T, Toda N: Vascular renin angiotensin system in two-kidney, one clip hypertensive rats. Hypertension 1986;8:560-65

43. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EV, et al: Angiotensin converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; 342:1073-75

44. Tiret L, Mallet C, Poirier O, et al: Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy. The CARDIGENE STUDY. J Am Coll Cardiol 2000;35:29-35

45. Ohishi M, Fuji K, Minamino T et al: A potent genetic risk factor for restenosis (letter) Nat Genet 1993;5:324-25

46. Ribicini F, Steffanino G, Dellovalle A, et al: Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I converting enzyme. A major risk factor and marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation. 1998;97:147-54

47. Marian AJ, Yu O-T, Workman R, Greve G, Roberts R: Angiotensin converting enzyme polymorphism is associated with hypertrophic cardiomyopathy as well as sudden cardiac death. Lancet 1993;342:1073-74

48. Yoneya K, Okamoto H, Machida M, et al: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1995;130:1089-93

49. Lechin M, Quinones MA, Omran A, et al: Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation.1995;92: 1808-12

50. Bostan C, Karcier S, Vural B, Ünaltuna N, Bulur H, Hatemi AC: Hipertrofik kardiyomyopatiili erişkin Türk hastalarda anjiyotensin I dönüştürücü enzim geni polimorfizmi. XVII. Ulusal kardiyoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2000;001 SB 110