

Klinik Araştırma

Aort Darlığında Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Fonksiyonel Kapasite Belirteçleri ve Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisi

Yrd.Doç. Murat TULMAÇ*, Yrd.Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK*, Yrd.Doç.Dr. Fadime ŞİMŞEK**,
Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Uğur YAZICI***, Uzm.Dr. Fatih POYRAZ****, Uzm.Dr. Murat TURFAN*****
Doç.Dr. Mehmet Güngör KAYA*****, Doç.Dr. Haksun EBİNÇ*, Prof.Dr. Atiye ÇENGEL*****

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

** Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kırıkkale

*** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

**** Gaziantep Özel Yaşam Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Gaziantep

***** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

***** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

***** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Fonksiyonel durumda bozulma aort darlığının doğal seyrinde kritik bir nokta olup kapak değişimi operasyonun en önemli endikasyonunu oluşturur. Bu çalışmada hafif ve orta dereceli aort darlığı (AD) olan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin fonksiyonel kapasite belirteçleri ve ekokardiyografide sol ventrikül fenotipi ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Ekokardiyografi ile doğrulanmış hafif-orta dereceli AD'si olan 22 asemptomatik hastanın ADE gen polimorfizmleri ile fonksiyonel kapasiteleri New York Kalp Cemiyeti sınıflaması, 6 dakika yürüme testi, plazma NT-proBNP ölçümleri yapılarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş, hipertansiyon, dejeneratif darlık ve aort kapak kalsifikasyonu daha kötü fonksiyonel kapasiteyle ilişkili bulundu ($p<0.05$). ADE gen polimorfizmi ile fonksiyonel kapasite arasında ilişki saptanmadı. DD genotipi normotansif hastalarda egzantrik şekillenmeye ilişkili bulundu ($p:0,03$) Hipertansif hastalarda ve 40 yaş üzeri DD genotipli hastalarda daha belirgin sol ventrikül hipertrofisi saptandı (sırasıyla $190,1\pm22,2\text{g/m}^2$ vs $132,1\pm12,8\text{g/m}^2$; $p:0,004$ ve $181,9\pm29,6\text{g/m}^2$ vs $143,8\pm36,3\text{g/m}^2$; $p:0,02$).

Sonuç: Yaşlı, hipertansif, dejeneratif veya kalsifik hafif orta dereceli AD'si olan hastaların fonksiyonel kapasitenin bozulması açısından daha yakın takip edilmeleri uygun olabilir. DD genotipli hipertansif ve 40 yaş üstünde hafif-orta dereceli aort darlığı olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi daha belirgindir.

Anahtar Kelimeler: Aort darlığı, ADE gen polimorfizmi, Altı dakika yürüme testi, NT-proBNP, Ekokardiyografi

Association of Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Gene Polymorphism with Functional Capacity Markers and Echocardiographic Parameters in Patients with Aortic Stenosis

Summary

Aim: Deterioration of functional status is a critical point being the most important indication for valve replacement surgery. In this study on patients with mild or moderate aortic stenosis (AS), association of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphism with functional capacity markers and left ventricular phenotype in echocardiography was evaluated.

Material and Method: ACE gene polymorphism and functional capacity which was measured with New York Heart Association classification, 6 minute walk test and plasma NT-proBNP levels were assessed in twenty two asymptomatic patient with echocardiographically documented mild-moderate AS.

Results: Age, hypertension, degenerative stenosis and aortic valvular calcification were related with worse functional capacity ($p<0,05$). ACE gene polymorphism was not associated with functional capacity. DD genotype was associated with eccentric modelling in normotensive patients ($p:0.03$). Among either hypertensive patients or patients over 40 years subjects with DD genotype had more significant left ventricular hypertrophy ($190.1\pm22.2\text{ g/m}^2$ vs $132,1\pm12,8\text{ g/m}^2$; $p:0.004$ and $181,9\pm29,6\text{ g/m}^2$ vs $142,8\pm36,3\text{ g/m}^2$; $p:0,02$ respectively).

Conclusion: Closer follow up of elderly, hypertensive, degenerative and calcified mild-moderate AD patients for deterioration of functional capacity may be suitable. Mild-moderate AD patients older than 40 years or with hypertension have more significant left ventricular hypertrophy if they have DD genotype.

Key Words: Aortic stenosis, ACE gene polymorphism, Six minute walk test, NT-proBNP, Echocardiography

Giriş

Aort darlığı (AD) gelişmiş ülkelerde en sık cerrahi kapak değişimi operasyonu gerektiren kapak hastalığıdır.¹ Aort darlığı semptomatik olduğunda erken kapak değişimi gerekliliği üzerinde fikir birliği bulunsa da asemptomatik hastalarda yaklaşım tartışmalıdır.¹⁻³ Aort darlığı ciddi olmasa bile bu hastalarda hem kardiyak hem de nonkardiyak mortalite normal popülasyona göre %80 artmıştır.² Yaşlı hastalarda aort sklerozu dahi mortalitede anlamlı artış ile ilişkili bulunmuştur⁴ Başka bir nedenle kardiyak cerrahiye gidecek hafif-orta derecede (zirve transaortik velosite 2,5-4,0 m/s) olan hastalara yaklaşımın nasıl olması gerektiği tartışmalıdır ve hastalar arasında hastalık progresyonu açısından geniş bir çeşitlilik söz konusudur. Bu nedenle, hızlı progresyon ve kötü prognoz belirteçlerinin tespiti verilecek operasyon kararının daha sağlam temellere dayanmasını sağlayacaktır.

Aort darlığı olan hastalarda kardiyak Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) aktivitesinin arttığı izlenmiştir.⁵ Ayrıca stenoza bağlı basınç yüküne sekonder gelişen hipertrofinin derecesinde ve semptomların ortaya çıkışındaki bireysel farklılıklardan genetik faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu farklılıklarda RAS üzerinde önemli yeri olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizminin rol oynaması da olasıdır. Rigat ve arkadaşları 1990 yılında normal popülasyonda serum ADE konsantrasyonunda çeşitliliğin yarısını açıklayan bir polimorfizm keşfetmiştir.⁶ Bu polimorfizm ADE geninden sorumlu olan 17. kromozomun uzun kolunda 23. lokusta, kodlanmayan intron 16 olarak adlandırılan bölgede 287 baz çiftinin varlığı/yokluğu ile karakterizedir. Bu lokasyonda bahsedilen 287 baz çiftinin varlığı I alleli, yokluğu ise D alleli olarak ifade edilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim kardiyak doku ve plazma aktivitesi D alleli sayısı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Aort darlığında hipertrofik yanıtın DD genotipli bireylerde daha belirgin olduğu ayrıca AVR yapılan hastalarda sol ventrikül hipertrofinin regresyonunun DD genotipli bireylerde diğerlerine göre daha belirgin olduğu tespit edil-

miş ve DD genotipinin miyokard hipertrofini artırıcı bir faktör olduğu öne sürülmüştür.^{7,8}

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin hafif-orta dereceli AD'de fonksiyonel kapasite ve ekokardiyografik parametreler ile ilişkisi şimdiye kadar değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada hafif-orta derece AD olan hastalarda ADE I/D gen polimorfizminin ekokardiyografik parametrelerle ve fonksiyonel kapasite belirteçleri olan New York Kalp Cemiyeti sınıflaması (NYHA), NT-proBNP düzeyi ve altı dakikalık yürüme testi ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nın takibinde olan ve Doppler ekokardiyografik incelemede maksimum sistolik transaortik hızı 2,5-4,0 m/s arasında olan 16-70 yaş arası hastalar dahil edildi. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Araştırmanın dışlama kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Dışlama Kriterleri

Dışlama Kriterleri
Semptomatik ya da Ciddi Aort Darlığı
Dökümante edilmiş aterosklerotik damar hastalığı (Ş)
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (FO<%55)
Mitral Kapak Hastalığı (*)
Aort Yetmezliği (*)
Musküloskeletal/Nörolojik nedenlere bağlı efor kısıtlılığı
Pulmoner vasküler ya da parenkimal hastalık
Kronik Böbrek Hastalığı
Yaş (#)

(Ş): KAH, Periferik Arter Hastalığı, Geçirilmiş Serebrovasküler olay,
(*): Mitral kapak alanı <2,5 cm² ya da >2. derece kapak yetmezliği,
(#): <16 ya da >70 yaş

Fizik muayene ardından olgulardan kan örnekleri alındı ve 6 dakika yürüme testi yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ASKH risk faktörleri, kan basınçları, fizik mua-

yeneleri kaydedildi. Koldan yapılan üç ayrı ölçümde kan basıncı 140/90mmHg'nin üzerinde olan ya da hipertansiyon tanısı olan hastalar hipertansif kabul edildi.

Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik incelemelerin tümü aynı hekim (Tulmaç) tarafından GE Vivid 3 Pro cihazı (General Electric, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Sol lateral dekübit pozisyonda parasternal ve apikal pencerelerden iki boyutlu, Doppler ve M mod incelemeler ve ölçümler yapıldı. Sol ventrikül kütle indeksi Devereux formülü kullanılarak hesaplandı.⁹ Erkeklerde >131g/m², kadınlarda >100g/m² sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlandı.¹⁰ Rölatif duvar kalınlığı (RDK)

RDK=2 (PDK) / DSC formülü ile hesaplandı.

Hipertrofik olmayan kalpte RDK <0,45 olması normal; >0,45 olması konsantrik yeniden şekillenme, hipertrofi mevcudiyetinde RDK<0,45 olması eksentrik hipertrofi, RDK>0,45 olması konsantrik hipertrofi olarak değerlendirildi.

Teichholz formülü¹¹ ile sol ventrikül fırlatma oranları ve sol ventrikül hacimleri ölçüldü ve hacim/kütle oranları hesaplandı. Hastaların vücut yüzey alanlarına göre diyastol sonu hacim indeksleri hesaplandı.

Laboratuvar Analizleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen bölgesinde yer alan ilgili polimorfizmler Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde kan örneklerindeki lökositlerden DNA izole edilerek PCR metoduyla çoğaltıldı. Bu PCR ürünleri, restriksiyon enzimleri ile kesilerek agaroz jel yöntemi kullanılarak analiz edildi. Delesyon ya da insersiyon polimorfizmlerine göre olgular DD, ID ya da II şeklinde tanımlandı.⁶ NT-proBNP Gazi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda spektrofotometrik yöntemle analiz edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler SPSSv11.5 programı kullanılarak analiz edildi. Tüm sayısal değerler ortalama + standard sapma olarak, kantitatif değerler sayısal veya yüzde olarak gösterildi. Sayısal değişkenler arasında ilişkinin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için Mann Whitney U testi, nitelikli iki değişkeni karşılaştırmak için Fisher'in kesin ki kare testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 22 hasta alındı. Oniki hastada (%54,5) dejeneratif AD, 8 (%36,4) hastada biküspid AD ve 2 (%9,1) hastada romatizmal AD mevcuttu. Dejeneratif AD olan hastalar daha yaşlı idi (P:0,001). Bu hastalarda NT proBNP daha yüksek (P:0,004), 6 dakika yürüme mesafesi daha kısa bulundu (P:0,006). New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre dejeneratif darlığı olmayanların hepsinin fonksiyonel kapasitesi sınıf I iken dejeneratif darlıklı hastalarda bu oran %50 idi. Hipertansiyon dejeneratif AD'li hastalarda daha sık idi (P:0,017) (Tablo 2).

Hastaların 10'u (%45,5) DD genotipine sahipken 8 hasta (%36,4) ID genotipindeydi. Kalan 4 hasta (%18,4) II genotipindeydi. Alleller açısından; D alleli sıklığı %63,7 iken I alleli sıklığı %36,3 bulundu.

Hastaların ADE gen polimorfizmine göre gruplarının genel özellikleri analiz edildi (Tablo 3). Tüm hastalara bakıldığında ADE gen polimorfizmi ile herhangi bir parametre arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Hipertansiyon ile NYHA fonksiyonel kapasitesi, yaş, kapak kalsifikasyonu ve dejeneratif etyoloji arasında anlamlı ilişkili bulundu (Tablo 4). Tedavi altında oldukları halde hipertansif hastaların kan basınçları daha yüksek bulundu.

Tablo 2: Aort darlığı etyolojisine göre hastaların karşılaştırılması

Özellik	Dejeneratif AD	Diğer Etiyoloji	P değeri
Yaş (yıl)	63,4±6,8	39,7±12,9	<0,001
6 dakika yürüme testi (m)	337±159	519±76	0,006
NT-proBNP (tg/ml)	586,0±530,7	172,3±218,6	0,004
Fonksiyonel Kapasite (NYHA>1) (%)	50	0	0,023
Hipertansiyon (%)	76,9	23,1	0,017
Transaortik Jet Hızı (m/s)	3,0±0,4	3,0±0,5	0,716

Tablo 3: Hastaların genel özellikleri (Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi)

Özellik	DD	Diğer	Tüm hastalar	P değeri
Hasta sayısı	10	12	22	
Yaş (yıl)	50,2+16,7	54,7+14,9	52,5+3,6	0,51
Cinsiyet (erkek)[n(%)]	6 (60)	6 (50)	12 (54,5)	0,48
Hipertansiyon [n(%)]	6 (60)	7 (58,3)	13 (59,1)	0,64
Diyabet [n(%)]	0 (0)	4 (33,3)	4 (18,2)	0,07
Sigara [n(%)]	3 (30)	2 (16,7)	5 (22,7)	0,41
Hiperlipidemi [n(%)]	4 (40)	6 (50)	10 (45,5)	0,48
Ailede KAH [n(%)]	3 (30)	6 (50)	9 (40,9)	0,30
Metabolik Sendrom [n(%)]	7 (70)	6 (50)	13 (59,1)	0,30
Kapak kalsifikasyonu [n(%)]	5 (50)	5 (41,7)	10 (45,5)	0,52
MAK [n(%)]	1 (10)	3 (25)	4 (18,2)	0,37
Etyoloji (dejeneratif) [n(%)]	6 (60)	6 (50)	12 (54,5)	0,48
NYHA (sınıf 2) [n(%)]	1 (10)	5 (41,7)	4 (27,3)	0,12
Fırlatma Oranı (%)	65,9+6,3	65,6+4,4	65,7+ 1,2	0,87
SVKİ (g/m ²)	161,8+42,1	141,7+ 35,4	144,0+ 7,3	0,20
6 dakika yürüme (m)	443+148	401+165	436+145	0,55
NT-proBNP (tg/ml)	373+572	419+370	394+326	0,29
Transaortik jet hızı (m/s)	2,81+0,32	3,16+0,49	2,99+0,10	0,13
RDK	0,48+0,07	0,51+ 0,04	0,50+0,01	0,21

* Değerler ortalama±standard sapma olarak verilmiştir, parantez içindeki değerler yüzdeler oranları göstermektedir.

Tablo 4: Hastaların hipertansiyon varlığına göre karşılaştırılması

Özellik	Hipertansif	Normotansif	P değeri
Yaş (yıl)	60,8+10,9	40,9+13,8	0,002
Fırlatma oranı (%)	67,0+5,4	63,9+4,7	0,524
Sistolik kan basıncı (mmHg)	140,5+13,2	127,2+11,3	0,048
Transaortik jet hızı (m/sn)	3,0+0,4	3,0+0,5	0,763
RDK	0,51+0,05	0,48+0,07	0,284
SVKİ (g/m ²)	158,9+35,6	139,2+47,8	0,204
Hacim indeksi (mL)	67,9+13,3	65,2+12,4	0,526
Hacim/kütle	0,43+0,07	0,48+0,09	0,193
6 dakika yürüme (m)	348+158	524+73	0,009
NT-proBNP (tg/ml)	597+511	110+90	0,002

Değerler ortalama+standard sapma olarak verilmiştir

Hipertansif bireyler ve normotansif bireyler demografik, ekokardiyografik ve fonksiyonel kapasite bilgileri ADE gen polimorfizmiyle ilişkileri açısından ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 5).

Normotansif AD hastalarında DD genotipi daha düşük NT-proBNP seviyesi ile ilişkili bulunurken (p:0,05) altı dakika yürüme testi ile ilişki izlenmedi. Genel değerlendirmede rölatif duvar kalınlığı açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Ancak normotan-

sif hastalar değerlendirildiğinde DD genotipi taşıyan bireylerde daha eksentrik ventrikül şekillenmesi izlendi (p:0,03). Hacim/kütle oranları değerlendirildiğinde de aynı sonuca ulaşıldı. Normotansif bireylerde sol ventrikül hipertrofisi ile ilişki gösterilmese de DD genotipli hipertansif hastalarda SVKİ ve hacim indeksi DD genotipinde olmayan bireylere göre daha yüksekti. Transaortik jet hızı DD genotipli bireylerde daha düşük olma eğilimindeydi (p=0,08).

Koroner arter hastalığı nedeniyle kardiyak cerrahiye giden hastaların çok büyük kısmı 40 yaş üstündedir. Kırk yaş ve üzerinde ADE gen polimorfizminin değerlendirilmesi açısından hastalar analiz edildiğinde ADE gen polimorfizminin sol ventrikül hipertofisi ile ilişkili olduğu izlendi. DD genotipi taşıyanlarda SVKİ 181,9+29,6 g/m² iken diğer bireylerde 143,8+36,3 g/m² ölçüldü (p<0,05) (Tablo 6). ADE gen polimorfizmi ile sol ventrikül şekillenmesi ve fonksiyonel kapasite belirteçleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Plazma NT-proBNP ile yaş arasında pozitif korelasyon (r:0,83; p<0,01) izlendi. Sol ventrikül hipertrofiyle (SVH) fonksiyonel kapasite belirteçleri arasında korelasyon bulunmadı. Sol atriyum çapı ile plazma NT-proBNP arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r:0,54; p=0,01), aynı yönde korelasyon SVH ile de izlendi (r:0,51; p<0,05). Aort kapak kalsifikasyonu artmış NT-proBNP seviyesi (p<0,05) ile ilişkili bulundu.

Altı dakika yürüme testi ile yaş arasında ise anlamlı negatif korelasyon (r:-0,66; p<0,001) bulundu. Ayrıca hipertansiyon varlığı daha kısa 6 dakika yürüme

mesafesi ile ilişkili bulundu (p<0,01).

NT-proBNP ile 6 dakika yürüme mesafesi arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (r:-0,64; p<0,001), Ayrıca yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde, NT-proBNP'nin yaş ve hipertansiyondan bağımsız olarak altı dakika yürüme testini etkilediği bulundu (r:0,49 p<0,05).

Yaş NT-proBNP seviyesiyle doğru, 6 dakika yürüme testi ile ters orantılı korelasyon gösterdi. Sol ventrikül yapısı açısından değerlendirildiğinde azalması konstantrik hipertrofi göstergesi olan hacim/kütle oranı yaş ile negatif korelasyon gösterdi (r:-0,43; p=0,05). Yaşlı bireylerde sol atriyum çapı daha büyük, E/A oranı daha düşüktü.

Aort kapak kalsifikasyonu artmış yaş (61+10; 45+15, p=0,01), azalmış 6 dakika yürüme mesafesi (314+151; 508+94, p=0,003) ve artmış NT-proBNP seviyesi (558+550; 264+339, p=0,048) ile ilişkili bulundu. Hipertansiyon kalsifikasyon gelişmesinin tahmin ettiricilerinden birisi olarak saptandı (%69,2; %11,1 p=0,01).

Tablo 5: ADE gen polimorfizminin normotansif ve hipertansif bireylerde fonksiyonel kapasite belirteçleri ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi

	Özellik	DD	Diğer	p değeri
Normotansif hastalar	Yaş (yıl)	38+ 16	43+13	0,46
	Fırlatma oranı (%)	63,7+4,9	64,0+5,1	1,00
	RDK	0,43+0,05	0,52+0,04	0,03
	SVKİ (g/m ²)	119,5+22,7	155+50,7	0,22
	Hacim indeksi (ml)	66,2+11,6	64,4+14,3	0,80
	Hacim/kütle	0,56+0,07	0,43+0,06	0,03
	6 dakika yürüme (m)	536+73	515+81	0,71
	NT-proBNP (tg/ml)	48+36	160+92	0,05
	Transaortik jet hızı (m/sn)	2,67+0,18	3,24+0,58	0,08
Hipertansif hastalar	Yaş (yıl)	58+12	63+11	0,56
	Fırlatma oranı (%)	67,3+71	66,7+3,9	1,00
	RDK	0,52+0,06	0,51+0,03	0,77
	SVKİ (g/m ²)	190,1+22,2	132,1+12,8	0,004
	Hacim indeksi (ml)	75,0+15,7	60,9+12,8	0,046
	Hacim/kütle	0,40+0,07	0,47+0,06	0,10
	6 dakika yürüme (m)	382+157	319+165	0,35
	NT-proBNP (tg/ml)	590+669	604+386	0,56
	Transaortik jet hızı (m/sn)	2,91+0,37	3,10+0,45	0,43

Değerler ortalama±standard sapma olarak verilmiştir

Tablo 6: ADE gen polimorfizminin 40 yaş ve üzeri hastalarda fonksiyonel kapasite belirteçleri ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi ve hastaların genel özellikleri

Özellikler	DD	Diğer	Toplam	P değeri
Hasta Sayısı	7	11	18	
Yaş (yıl)	58,6+10,8	57,6+11,7	57,9+11,0	0,82
Cinsiyet (erkek)	4(57,1)	5(44,5)	9(50)	0,50
Hipertansiyon [n(%)]	6(85,7)	7(63,6)	13(72,2)	0,32
Diyabet [n(%)]	0(0)	4(36,4)	4(22,2)	0,11
Sigara [n(%)]	2(28,6)	2(18,2)	4(22,2)	0,52
Hiperlipidemi [n(%)]	3(42,9)	6(54,5)	9(50)	0,50
Ailede KAH [n(%)]	3(42,9)	6(54,5)	9(50)	0,50
Metabolik sendrom [n(%)]	5(71,4)	6(54,5)	11(61,1)	0,42
Kapak kalsifikasyonu [n(%)]	5(71,4)	5(44,5)	10(55,6)	0,28
MAK [n(%)]	1(14,3)	3(27,3)	4(22,2)	0,48
Etyoloji (Dejeneratif) [n(%)]	6(85,7)	6(54,5)	12(66,7)	0,20
NYHA (sınıf 2) [n(%)]	1(14,3)	5(44,5)	6(33,3)	0,20
Fırlatma oranı (%)	66,9+6,6	65,4+4,6	66,0+5,3	0,75
RDK	0,52+0,06	0,51+0,04	0,52+0,05	0,96
SVKİ (g/m ²)	181,9+29,6	143,8+36,3	158,6+38,0	0,02
Sistolik kan basıncı (mmHg)	143,6+22,5	134,5+10,4	138,0+16,2	0,24
Hacim indeksi (ml)	71,3+15,0	63,1+9,8	67,4+12,9	0,09
Hacim/kütle	0,41+0,07	0,45+0,06	0,43+0,07	0,32
6 dakika yürüme (m)	399+151	396+172	397+160	0,96
NT-proBNP (tg/ml)	519+639	448+372	476+476	0,96
Transaortik jet hızı (m/s)	2,9+0,4	3,1+0,5	3,0+0,5	0,34

Değerler ortalama+standard sapma olarak verilmiştir

Tartışma

Çalışmamızda hafif-orta dereceli AD varlığında ADE gen polimorfizminin fonksiyonel kapasite üzerine herhangi bir etkisi olmadığı ancak DD genotipinin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu gösterildi. Bu sonuç DD genotipinin basınç yüküne sekonder miyokard hipertrofisini artırıcı bir faktör olduğu önermesini desteklemektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla AD'de RAS'ın önemi ön plana çıkmıştır. Stenotik aort kapağında ADE varlığının gösterilmesi, ADE inhibitörü kullanan AD hastalarında prognoz belirteci olan kapak kalsifikasyonunun azaldığının gösterilmesi AD patofizyolojisinde ve progresyonunda ADE'nin rolü olduğunu düşündürmektedir.^{12,13}

DD genotipi hipertansif bireylerde sol ventrikül hipertrofisi ile ilgili bulunmuştur.¹⁴ Aort darlığında sol ventrikül hipertrofisi hem miyosit hipertrofisi hem de bağ dokusunun göreceli ve mutlak artışı sonucu geli-

şir. Sol ventrikül hipertrofisi etyolojisinde ADE aktivitesinde artışın yeri vardır. Dellgren ve ark.⁷ AD nedeniyle opere olan hastalarda DD genotipinin daha hipertrofik fenotiple ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı hastalarda postoperatif dönemde hipertrofi regresyonunun DD genotiplilerde daha belirgin olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda AD'nda hızlı ilerlemenin belirteçlerinden olan hipertansiyon ve yaş ile aort kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptandı. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç kullanımının bilgisayarlı tomografi kesitlerinde izlenen aort kapak kalsifikasyonunu azaltıcı etkisi O'Brien ve ark. tarafından gösterilmiştir.¹³ Bu etki ADE aktivitesinin azaltılmasının direkt sonucu olabileceği gibi kan basıncında düşüşe bağlı da olabilir. Çalışmamızda ADE gen polimorfizmi ile kapak kalsifikasyonu arasında bağlantı saptanmadı. Çalışmamızda ekokardiyografik olarak bariz kapak kalsifikasyonunu değerlendirdiğimiz için çıkarım yapmak güç olsa da kalsifikasyonun hipertansif hastalarda

daha sık oluşu ADE aktivitesinden çok yaş ve yetersiz kan basıncı kontrolünün kalsifikasyona neden olduğunu düşündürmektedir.

Semptomatik preoperatif AD olan hastalarda yapılan çalışmalar AD ciddiyeti ile sol ventrikül hipertrofisi arasında zayıf bir korelasyon bulmuşlardır.¹⁵ Maksimum transaortik sistolik gradiyentle beraber çok değişkenli analizde bu korelasyonun kaybolduğu izlenmiştir. Benzer transaortik jet hızı varlığında SVH miktarındaki farklılığın AD ciddiyeti ya da hızlı ilerlemesi ile ilişkisi belli değildir. Bu nedenle ADE gen polimorfizminin hipertansif ya da kırk yaş üzerinde olan birey-

lerde AD ciddiyeti veya prognozu üzerine etkisini değerlendirecek büyük ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Efor kapasitesini ve BNP seviyesini etkileyeceği için 70 yaş üstündeki hastaların çalışmamızda dışlanması özellikle dejeneratif kökenli AD hastalarının büyük kısmının çalışma dışı kalmasına neden olmuştur. Bu durum çalışmaya alınan olgu sayısının az olmasına neden olmuştur. Hasta sayısının azlığı ve farklı AD etyolojilerinin bir arada değerlendirilmesi ADE gen polimorfizminin muhtemel bazı klinik etkilerinin istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşmasını engellemiş olabilir.

Kaynaklar

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230-68. Epub 2007/01/30. doi: ehl428 [pii] 10.1093/eurheartj/ehl428. PubMed PMID: 17259184.
2. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004;25(3):199-205. Epub 2004/02/20. doi: 10.1016/j.ehj.2003.12.002 S0195668X03008005 [pii]. PubMed PMID: 14972419.
3. Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002;23(16):1253-66. Epub 2003/04/18. PubMed PMID: 12698958.
4. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-7. Epub 1999/07/15. doi: 10.1056/NEJM199907153410302. PubMed PMID: 10403851.
5. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrugg HR, Warnecke C, et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1443-9. Epub 2001/04/13. PubMed PMID: 11300459.
6. 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(4):1343-6. Epub 1990/10/01. doi: 10.1172/JCI114844. PubMed PMID: 1976655; PubMed Central PMCID: PMC296868.
7. Dellgren G, Eriksson MJ, Blange I, Brodin LA, Radegran K, Sylven C. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism influences degree of left ventricular hypertrophy and its regression in patients undergoing operation for aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. 1999;84(8):909-13. Epub 1999/10/26. PubMed PMID: 10532509.
8. Knez I, Renner W, Maier R, Rehak P, Rienmuller R, Pilsl M, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphisms and their potential impact on left ventricular myocardial geometry after aortic valve surgery. *The Journal of heart valve disease*. 2003;12(6):687-95. Epub 2003/12/09. PubMed PMID: 14658806.
9. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*. 1986;57(6):450-8. Epub 1986/02/15. PubMed PMID: 2936235.
10. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J, 3rd, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987;75 (1 Pt 2): I26-33. Epub 1987/01/01. PubMed PMID: 2947749.
11. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *The American journal of cardiology*. 1976;37(1):7-11. Epub 1976/01/01. PubMed PMID: 1244736.
12. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106 (17):2224-30. Epub 2002/10/23. PubMed

PMID: 12390952.

13. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. Archives of internal medicine. 2005;165(8):858-62. Epub 2005/04/27. doi: 10.1001/archinte.165.8.858. PubMed PMID: 15851635.
14. 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(6):2622-8. Epub 1994/12/01. PubMed PMID: 7994801.

15. Griffith MJ, Carey CM, Byrne JC, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Echocardiographic left ventricular wall thickness: a poor predictor of the severity of aortic valve stenosis. Clinical Cardiology 1991;14(3):227-31. Epub 1991/03/01. PubMed PMID: 2013179.

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 23.03.2011

Kabul Tarihi: 29.03.2012

Yazışma Adresi: Murat Tulmaç, Fabrikalar Mah. Cemal Gürsel Cad. 35. Sok. No:1 Ersoylar Ap. B Blok D: 7, Kırkkale

e-posta: mtulmac@yahoo.com
