

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim seviyesi ve Koroner Arter Hastalığı

Gökhan Bayramoğlu¹, Ayşegül Bayramoğlu², Arif Süner³, Meral Urhan Küçük⁴, Halil İbrahim Güler⁵, M. Çağatay Korkmaz⁶, Abdullah Arpacı⁷

¹Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Artvin

²Artvin Çoruh Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Artvin

³Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Adıyaman

⁴Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Hatay

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji Bölümü, Trabzon

⁶Artvin Çoruh Üniversitesi, Ölçme ve Değerlendirme Bölümü, Artvin

⁷Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Hatay

*Sorumlu Yazar

E-posta: atbayramoglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 03 Haziran 2017

Kabul Tarihi: 18 Ağustos 2017

Özet

Koroner Arter Hastalığının (KAH) patogenezinde rol oynayan renin-anjiyotensin sistemi (RAS) damar fonksiyonunun önemli düzenleyicisidir. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler multifaktöriyel bir hastalık olan KAH oluşumunda önemlidir. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve risk gruplandırılması için birçok plazma markırı kullanılmaktadır. Aday markırlardan biri de anjiotensin dönüştürücü (ADE) enzimidir. Çalışmamızda 90 koroner arter hastalığı ile 69 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 154 kişiden periferik kan alındı. Daha sonra ADE enzim düzeyi, ELİSA yöntemi ile belirlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. ADE enzim aktivitesinin tüm hastalarda yükseldiği belirlendi. Sonuç olarak, ADE enzim aktivitesinin belirlenmesinin, koroner arter hastalığı üzerine etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim, ADE, Koroner Arter Hastalığı, KAH

Angiotensin Converting Enzyme level and Coronary Artery Disease

Abstract

Renin-angiotensin system (RAS) plays a role in the pathogenesis of coronary artery disease (CAD) and it is an important regulator of vascular function. Interactions between genetic and environmental factors is important in the formation of a multifactorial disease in which CAD. For the diagnosis of cardiovascular diseases and risk grouping is used many plasma marker. One of the candidate marker is angiotensin-converting enzyme (ACE). In our study, peripheral blood was collected from 154 patients including 90 coronary artery disease and 69 healthy individuals. ACE enzyme level determined from these peripheral blood samples by using (ELISA). The results were evaluated statistically. ACE enzyme activity was found to be elevated in all patients. Finally, we can say that determining of ACE enzyme levels is effective on the coronary artery disease.

Keywords: Angiotensin Converting enzyme, ACE, Coronary Artery Disease, CAD.

GİRİŞ

Koroner Arter Hastalığı (KAH), hem çevresel hem genetik faktörlerin etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır [1]. Tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olup tüm ölümlerin yaklaşık % 30' undan sorumludur ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin % 50' si Koroner arter hastalığına bağlıdır [2,3]. Koroner arter hastalığının en önemli sebebi ise ateroskleroz olarak kabul edilmektedir [4,5].

Endotel hücrelerin hasarı sonucu gelişen ateroskleroz, damar duvarlarında lipid parçacıklarının birikmesiyle oluşan ve damar lümenini tıkayarak normal kan akımını engelleyen patolojik bir süreçtir. Arterlerde kan akımının ani olarak engellenmesine bağlı olarak gelişen koroner arter hastalığı diyet, sigara ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin ve genetik altyapının etkileşim sonucu geliştiği düşünülen bir hastalıktır. Başlıca risk faktörleri yaşam

tarzı, sigara, alkol alımı hipertansiyon, yüksek düşük yoğunluklu lipid (LDL) kolesterol, düşük yüksek yoğunluklu lipid (HDL) kolesterol ve diyabet [6]. KAH riskini etkileyen diğer faktörler arasında obezite, aile öyküsünde erken KAH olması, insülin direnci, hipertrigliseridemi, küçük yoğun LDL partikülleri, lipoprotein A, serum homosistein ve çeşitli normal pıhtılaşma faktörleridir [6].

Renin- anjiyotensin sisteminin kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rolü bilinmektedir [1,7]. RAS, sıvı ve elektrolit dengesine yaptığı etkilerle kan basıncını belirleyen ve koruyan en önemli fizyolojik sistemlerdendir. RAS, kan hacminin düşmesi, kanda sodyum düzeyinin normalin altına inmesi veya renal iskemi olması durumlarında aktive olarak kan hacminin, kan basıncının, kan sodyum değerlerinin ve intraglomeruler basıncın yükselmesini sağlayan önemli bir homeostatik mekanizmadır [8].

Anjiotensin I-dönüştürücü enzim (ADE) renine-

angiotensinsisteminin önemli bir bileşendir [6]. Angiotensin I dönüştürücü enzim, kan basıncı düzenlenmesinde önemli rolü olan bir çinko metalloproteazdır [9,10].

Su ve tuz kaybı olduğunda veya sempatik aktivasyondurumunda böbrekten renin salınımı meydana gelir [11]. Karaciğer de sentezi olan anjiotensinojen, renin ile aktive olarak anjiotensin I'e dönüşmektedir. Anjiotensin I ise birçok damarın endotelinde bulunan, pulmoner damarlarda ise yüksek konsantrasyonlardaveralan ADE ile anjiotensin II'ye dönüşür [8,11]. Anjiotensin II ise adrenal korteksten aldosteronsekresyonunu uyandır ve kuvvetli bir vazokonstriktördür [11].

Anjiotensin II de hücre yüzeylerinde bulunan esas olarak Anjiotensin tip I (AT I) ve Anjiotensin tip II (AT II) reseptörlerine bağlanarak vücuttaki biyolojik etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Renin-anjiotensin sistemi (RAS)'nin kardiyovasküler hastalık süreci oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve damar inflamasyonu sonucu lokal ADE ve AT II oluşumu ile başlar. AT II, vasküler Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazı (NADPH) artırarak süperoksit oluşumunu indükler. Sonuçta, nitrik oksit (NO) düzeyi düşer, oksidatif stres artar ve aktifleşen mediyatörler yoluyla vasküler komplikasyonlar ve ateroskleroz süreci başlatılmış olur [12].

ADE anjiotensin I' anjiotensin II'ye dönüştürmesinden başka endotelial yüzeyde bir vazodilatatör olan bradikininin degradasyonunu sağlayan ve bunun sonucu olarak vazodilatatif metabolizmasında önemli olan bir enzimdir [11,13].

Bilindiği gibi bradikininin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatatörlerin endotelde salınmasını inhibe eder [11]. ADE, vazodilatatör bradikininin aktivasyonunda primer rolü oynadığı için ve bu olayın kan basıncı ile elektrolit homeostazisindeki önemi nedeniyle ADE inhibisyonunun hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisindeki başarısından bahsedilir. Tüm bunların neticesinde ADE kardiyovasküler sistem ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol sahibidir [11].

Bizde bu çalışmamızda, Koroner Arter hastalarında, ADE enzim aktivitesini belirleyerek, bu aktivitenin Koroner arter hastalığı ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız, Adıyaman 82. yıl Devlet Hastanesinde koroner arter hastalığı tanısı konan, 90 koroner arter hastası ve kontrol amacıyla 69 sağlıklı kişiden kan örneği almak sureti ile yapıldı. Çalışmamızda toplam 159 kişiden, EDTA'lı tüplere 10 ml periferik kan örneği alındı.

Enzim aktivitesinin bozulmaması için, kan örnekleri buz içinde taşınarak laboratuvara getirildi. Kan örnekleri soğutmalı santrifüjde, santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve enzim aktivite tayininde kullanıldı. Kan örneklerinden elde edilen serumlar, ADE Enzim aktivitesi ölçülünceye kadar -80 °C'lik derin dondurucuda saklandı. Serumlara, ADE enzim ölçüm kit protokolü uygulandı ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) cihazında serum ADE aktivitesi belirlendi.

Elde edilen veriler; kategorik değişkenler için chi-square testi kullanılarak, sürekli ve nicelik belirten iki grubun karşılaştırılması için Bağımsız İki Örneklem t Testi kullanılarak değerlendirildi. Bu istatistiksel testleri yapmadan

önce gerekli varsayımların sağlandığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan bütün istatistiksel analizlerde birinci tip hata olan anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda; kontrol grubuna göre, tüm hasta grubundakı krizi ($P^*=0.000$), diyabet ($P^*=0.038$) ve inme ($P^*=0.000$) yönünden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu. (Çizelge 1).

Kontrol grubuna göre, hasta grubunda istatistiksel olarak, HDL ($p=0.0000^*$), LDL ($P=0.0000^*$), trigliserit ($P=0.0000^*$) ve total kolesterol ($P=0.0000^*$) yönünden fark bulunurken; cinsiyet dağılımı ($P=0.1900^*$), boy ($P=0.6450^*$) ve kilo ($P=0.8350^*$) bakımından fark bulunmadı (Çizelge 2).

Kontrol ve Hipertansiyonlu hastalara ait ADE enzim aktivite düzeyi Çizelge 3 'de görülmektedir. Buna göre; koroner arterli hastalarda ADE enzim aktivitesi 0.5185 ± 0.65895 ng/ml iken, kontrolde 0.0886 ± 0.02616 ng/ml'dir.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tüm hasta grubunda ADE enzim aktivitesi kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek ($P=0.0000^*$) bulundu.

Renin-Anjiotensinsisteminin önemli bir bileşeni olan Anjiotensin I-dönüştürücü enzim genelde kan damarları endotelinde yerleşmiştir. Bu nedenle, endotel hasarı olması durumunda, plazma ADE aktivite düzeyinde artış görülmektedir. Yine, yetişkinlerde distress sendromu gibi akciğerle ilgili hastalıklarda, sarkoidozis gibi granulomatöz hastalıklarda da ADE aktivitesi artmaktadır. Bütün bu nedenle, plazma ADE aktivite düzeyi, endotel hasarının potansiyel bir markeri olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir [14,15].

Sağlıklı kişilerde ADE düzeyi büyük oranda sabit kalmakla birlikte, aile bireyleri arasında benzerlik, farklı kişiler arasında değişiklik gösterir. Cambien ve arkadaşları, kişiler arasındaki farklılığın genetik kaynaklı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. NANCY çalışmasında, aile içindeki fertlerin ADE düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular ADE düzeyini belirleyen major bir genin olduğu izlenimini vermektedir. Aynı çalışmada, farklı kişiler arasında ADE ekspresyonunda değişiklikler görülmesi, ADE genindeki polimorfizmin belirlenmesi gereğini ortaya koymuştur [16].

Serum ADE aktivitesi ile miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığı arasında da bir ilişki bulunduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır [11,17,18].

Japonda ADE geninin bir delesyon polimorfizminin, serum ADE aktivitesi ve KAH için artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [19].

KAH hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise; bizim bulgularımızla uyumlu bir şekilde KAH hastalığı olanlarda, ADE enzim seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir [20]. Yine yapılan bir çalışmada; Koroner arter hastalığı olan hastalarda zayıf koroner kollateral dolaşımında ADE enzim seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir [21].

Miyokardiyal enfarktüs geçirmiş ve geçirmemiş koroner arter hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada, ADE seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı olduğunu belirlenmiştir [22].

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, Anjiyotensin dönüştürücü enzim *aktiritesinin* hastalarda yüksek oranda *belirlenmesinin* koroner arter hastalığının erken teşhisinde yardımcı bir parametre olabileceğini gösterirken, daha sonraki çalışmalarda; Örnek sayısı ve bütçe artırılarak; yapılacak araştırmaların günümüzde çıktığı gibi büyüyen ve genetik yatkınlığı olduğu bilinen koroner arter hastalığının moleküler yönden incelenmesine katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.

TEŞEKKÜR

Bu makalede konu edilen çalışmanın gerçekleşmesinde destek sağlayan Artvin Çoruh Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederiz (Proje No: 2013.M15.02.01).

KAYNAKLAR

- [1] Seçkin D, İlhan N, Özbay Y, İlhan N. 2006. Koroner Arter Hastalığı ile Anjiyotensinogen T207M ve Faktör II, Faktör V Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişki. Fırat Tıp Dergisi, 11(2): 121-125.
- [2] Yusuf S. 1998. The global problem of cardiovascular disease. Int J Clin Pract Suppl. 94:3-6.
- [3] Murray CJ, Lopez AD. 1997. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet. 349:1269-1276.
- [4] Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. 2005. Genetic contributors to increased risk for ischemic heart disease. J Mol Cell Cardiol. 39:667-679.
- [5] Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. 1999. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. Lancet. 354:1234-1241.
- [6] Dhar S, Ray S, Dutta A, et al. 2012. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. Indian Heart Journal. 64: 576 – 581.
- [7] Akbulut T, Bilsel T, Uyarel H, Terzi S, Sayar N, Aydın A, Ünal Dayı Ş, Çiloglu F, Bağırtañ B, Peker İ, Yeşilçimen K. 2004. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizminin Erken Koroner Arter Hastalığı Gelişimindeki Rolü, Türk Kardiyol Dem Arş. 32: 23-27.
- [8] Turgutalp K, Kıyıkım AA. 2011. Lokal renin anjiyotensin sistemi: Fizyolojik ve patofizyolojik etkinliği. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 4(1):1-6.
- [9] Gunes, HV, Ata N, Degirmenci I, et al. 2004. Frequency Of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism In Turkish Hypertensive Patients. Int J Clin Pract. 58: 838–843.
- [10] Dikmen M, Günes HV, Degirmenci I, et al. 2006. Are The Angiotensin-Converting Enzyme Gene And Activity Risk Factors For Stroke? Arş Neuropsiquiatr. 64:211-216.
- [11] Turgut S. 2005. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve I/D Polimorfizmi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi. 12(4): 53-57.
- [12] Grobe JL, Xu D, Sigmund CD. 2008. An intracellular renin-angiotensin system in neurons: fact, hypothesis, or fantasy. Physiology. 23:187-93.
- [13] Soubrier F, Hubert C, Testut P, Nadaud

S, Alhenc Gelas F, Corvol P. 1993. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme, I: biochemistry and structure of the gene. J Hypertens. 11: 471-476.

[14] Rigat B, Hubert C, Gelas FA, Cambien F, Corvol SF. 1990. An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I Converting Enzyme Gene Accounting for Half of the Variance of Serum Enzyme Levels. J. Clin. Invest. 86: 1343-1346.

[15] Maliarik M, Rybicki BA, Malvitz E, Sheffer RG, Major M, Popovich J, Lannuzzi MC. 1998. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Risk of Sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 158:1566-1570.

[16] Bostan C, Karcier S. 2002. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıklar. Türk Kardiyol Dem Arş. 30:441-448

[17] Cambien F, Costerouse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales MF, Evans A, Arveiler D, Cambou JP, Luc G, Rakotovao R, Ducimetiere, P, Soubrier F. 1994. Plasma Level and Gene Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme Gene in Relation to Myocardial Infarction. Circulation. 90 (2): 669-676.

[18] Payne MN, Mc Donald F, Murray RG, Barlett WA. 1994. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening (letter). Circulation. 90: 2566.

[19] Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K. 1994. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. Circulation. 90(5):2199-202.

[20] Sahin S, Ceyhan K, Benli I, Ozyurt H, Naseri E, Tumuklu MM, Aydoğan L, Elalmis AO, Ozugurlu AF, Onalan O. 2015. Traditional risk factors and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in coronary artery disease. Genetics and Molecular Research. 14 (1): 2063-2068.

[21] Ceyhan K, Kadi H, Celik A, Burucu T, Koc F, Sogut E, Sahin S, Onalan O. 2012. Angiotensin-converting enzyme DD polymorphism is associated with poor coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. J Invest Med. 60(1):49-55.

[22] Seckin D, İlhan N, İlhan N, Özbay Y. 2006. The relationship between ACE insertion/deletion polymorphism and coronary artery disease with or without myocardial infarction. Clin Biochem. 39(1):50-54.

Çizelge 1. Kontrol ve tüm hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler

KİŞİSEL ÖZELLİKLER	KONTROL		TÜM HASTALAR		İSTATİSTİK
	Var	Yok	Var	Yok	
Diyabet	4	65	13	77	P*=0.038
(n)	4.4	95.6	14.4	85.6	
Kalp krizi geçirme	2	67	61	29	P*= 0.000
(n)	2.9	97.1	67	33	
İnme	0	69	18	72	P*=0.000
(%)	0	100	16.3	83.7	

P*= Chi-square testi

PARAMETRELER	Kontrol n mean ± sd 25th-50th-75th pctl	Hasta n mean ± sd 25th-50th-75th pctl	İSTATİSTİK
Cinsiyet (kadın/erkek)	29/40	28/62	P=0.190***
Boy	69 1.66±0.076 1.60-1.67-1.70	90 1.67±0.067 1.63-1.66-1.70	P=0.645**
Kilo	69 74.36±12.11 67.50-75-84.25	90 75.45±10.32 68-75-80	P=0.835**
Totalkolesterol	69 77.82±9.26 70-80-81.25	90 161.39±61.76 119-159-194	P=0.000*
HDL	69 189.10±38.58 162-195-220	90 71.01±60.42 32-43-64	P=0.000*
LDL	69 45.08±12.59 36.75-42-53.25	90 89.70±45.73 54-80-113	P=0.000*
Trigliserit	69 110.96±33.55 80-109-138	90 161.10±87.83 107-146-190	P=0.000**

Çizelge2 .Kontrol ve hasta grubunun bazı biyokimyasal parametreleri ve kişisel özellikleri

*Bağımsız iki örneklem t testi

**Man Whitney U testi

***Chi Kare testi

Çizelge3. Kontrol ile koroner arter hasta grubuna göre ADE enzim aktivitesi

	n	ADE ENZİM AKTİVİTESİ (ng/ml)
Kontrol	69	0.0886±0.02616
Koroner Arter hastası	90	0.5185±0.65895
İstatistik		P=0.000*

*Bağımsız iki örneklem t testi