

Mitral Valv Prolapsusu Sendromunda (MVPS) Semptomlar Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi (I/D) ile ilişkili midir?

Burak Tangürek, Nihat Özer, Mustafa Çetin, Hale Yılmaz, Nurten Sayar, Şükrü Aksoy, Ufuk Gürkan, Osman Bolca

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, Genlab Genetik Araştırma Laboratuvarı, İstanbul

ÖZET

Mitral valv prolapsusu sendromunda (MVPS) semptomlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi (I/D) ile ilişkili midir?

Amaç: Mitral valv prolapsusu sendromunda (MVPS) semptomlarının ACE gen polimorfizmi (I/D) ile olan ilişkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 120 olgu (58 erkek 62 kadın; ort. yaş 43; dağılım 19-81) alındı. Ekokardiyografik olarak MVPS tanısı olan 60 birey, ekokardiyografik olarak normal olan 60 birey ile ACE gen polimorfizmi yönünden karşılaştırıldı. Genotipleme için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Genotip dağılımı tüm bireylerde; DD 15 (%12.5) ID 83 (%69.2) II 22 (%18.3), MVPS olgularında; DD 11 (%9.2) ID 39 (%32.5) II 10 (%8.3) kontrol grubunda; DD 4 (%3.3) ID 44 (%36.7) II 12 (%10) olarak bulundu ($p>0.05$).

Sonuç: ACE gen polimorfizmi (I/D) MKPS semptomlarının gelişimi üzerinde etkili gibi görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: Mitral kapak prolapsusu sendromu, ACE gen polimorfizmi

ABSTRACT

Are the symptoms of mitral valve prolapse syndrome (MVPS) related to angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism (I/D)?

Objective: To investigate the relationship between symptoms of mitral valve prolapse syndrome (MVPS) and ACE (I/D) genetic polymorphism.

Material and Methods: A total of 120 cases (58 men, 62 women, mean age 43 years, range 19-81) were included in the study. 60 cases with mitral valve prolapse syndrome and 60 cases with normal mitral valve as defined by an echocardiographic examination were compared according to their ACE genetic polymorphism results. Polymerase chain reaction (PCR) was used to determine the genotypes.

Results: The overall distribution of the genotypes was found to be DD 15 (12.5%) ID 83 (69.2%) II 22 (18.3%). In MVPS cases, the distribution was DD 11 (9.2%) ID 39 (32.5%) II 10 (8.3%). In control cases, the distribution was found to be DD 4 (3.3%) ID 44 (36.7%) II 12 (10%) with ($p>0.05$).

Conclusion: ACE (I/D) genetic polymorphism does not seem to be related to the symptoms of mitral valve prolapse syndrome.

Key words: Mitral valve prolapse syndrome, ACE gene polymorphism

Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:152-155

GİRİŞ

Mitral kapaklar, kapak yaprakları, korda tendinealar, papiller kaslar ve kapak halkasından birinin veya bir kaçının farklı patojenik mekanizmalarından kaynaklanan değişken bir klinik sendromdur. En sık görülen kar-

diyak kapak anomalilerinden biridir. Bu sendrom kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sıktır. En özgül ekokardiyografik kriter, bir veya her iki mitral kapak yaprağının halka düzleminden yukarıya doğru uzun ekseninde 2 mm'den daha fazla yer değiştirmesidir. Diğer ekokardiyografik kriterler arasında yaprak parçalarının prolapsusunun yanında yaygın yaprak kalınlaşması ve sarkması, aşırı korda uzunluğu ve hareketi, ve kord yırtığına ait bulgular yer almaktadır (1-3).

Mitral kapak prolapsusu sendromu (MVPS) ise mitral kapak prolapsusu ile birlikte göğüs ağrısı, dispne, aritmi, anksiyete, insomnia, senkop gibi semptomların birlikte

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Burak Tangürek
Kısıklı Mah. Alemdağ Cad. Yanyol Rifat Bey Sok., Aydın Apt. No: 29/25
Üsküdar/İstanbul

Telefon / Phone: +90-532-454-5751

Elektronik posta adresi / E-mail address: tangurek@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 9 Eylül 2008 / September 9, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 19 Kasım 2008 / November 19, 2008

olmasıdır. MVPS patofizyolojisi kesinlik kazanmamıştır. Hemen tüm vakalar sporadik olarak görülse de aile bireylerinin ekokardiyografik olarak taranması ile otozomal dominant geçiş tespit edilmiştir (4-6).

Bazı çalışmalarda, MVPS'deki semptomlardan renin-anjiyotensin sistemi regülasyonu gibi otokrin ve nöroendokrin fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmuştur (7,8). Renin-anjiyotensin sistemi mitral kapak prolapsusu sendromunun patogenezinde rol oynayabilir. Anjiyotensin-I dönüştürücü enzim (ACE) sirkulatuar ve vasküler renin-anjiyotensin sisteminin anahtar komponentidir ve renin-anjiyotensin kaskadının ana efektör maddesi olan anjiyotensin-II' nin üretimini sağlar. Bu yolla santral ve periferik otonomik fonksiyonların modülasyonunun sağlandığı gösterilmiştir (9-11). İnsan ACE geni kromozom 17q23 de lokalizedir ve burada klonlanır (12). Intron 16'da bir insessiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi genetik marker olarak belirlenmiştir (13). I/D polimorfizminin ACE gen loküsü üzerinde ACE seviyelerinde %44'e varan değişkenliğe neden olan bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (14). Düşük kan basıncı, ortostatik fenomen ve otonomik disfonksiyon MVPS'nun fenotipik bulguları olarak ortaya çıkabilir (8,15,16). Bu çalışmada, ACE I/D gen polimorfizminin mitral kapak prolapsusu sendromunda anormal vazomotor etkilere bağlı oluşan semptomlardan sorumlu olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

Çalışmaya toplam 120 olgu (58 erkek 62 kadın; ort. yaş 43; dağılım 19-81) alındı. Ekokardiyografik olarak MVPS tanısı olan 60 birey, ekokardiyografik olarak normal olan 60 birey ile ACE gen polimorfizmi yönünden karşılaştırıldı. Marfan sendromlu, konjenital kalp hastalığı olan ve hipertrofik kardiyomiyopatili hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm MVPS'li hastalarda atipik göğüs ağrısı, çarpıntı, anksiyete, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, senkop gibi şikayetlerden ve bulgulardan biri ya da birkaç tanesi bir arada bulunmaktaydı.

Genetik analiz

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarından alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplerde çalışma zamanına kadar +4°C'de saklandı. Bu örneklerdeki genomik DNA

izolasyonu periferik lenfositlerden fenol-kloroform metodolojisi (1) kullanılarak yapıldı. ACE I/D polimorfizmi Techne Progene Thermal Cycler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile belirlendi. DNA üzerindeki polimorfik bölgelerin analizi için 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3' (ileri) ve 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3' (geri) oligonükleotid primerleri kullanıldı. PZR protokolünde başlangıç denatürasyonu için 94°C'de 5 dakika, 58°C'de 1 dakika ve 72°C'de 2 dakika olarak 1 döngü daha sonra 94°C'de 1 dakika 58°C'de 1 dakika ve 72°C'de 2 dakika olarak 30 döngü, sonunda 94°C'de 1 dakika, 58°C'de 1 dakika ve 72°C'de 7 dakika olarak bir döngü uygulandı. PZR ürünleri %3'lük agaroz jel elektroforezi ile ayrılarak Etidyum Bromür ile boyanıp ultraviyole ışık altında görüntülendi. ACE DD genotipindeki örneklerle yanlış DD genotiplendirmeyi önlemek için ikinci kez PCR uygulandı. Amplifikasyon sonucu agaroz jelde DD genotipine sahip örneklerde 190 baz çift'lik (bç), ID genotipine sahip 490 ve 190 bç'lik ve II genotipine sahip örneklerde 490 bç'lik amplifikasyon bandı gözlemlendi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında two-tailed Student t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında nonparametrik Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1). MVPS ve kontrol grubu arasında yaş ve vücut kitle indeksi yönünden fark yokken, kadın cinsiyet MVPS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%61.7 vs. %41.7) ($p=0.028$).

Tablo 1: Çalışma vakalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	MVPS vakaları (n=60)	Kontrol grubu (n=60)	P
Yaş	41.9 $\pm$ 11.9	44.6 $\pm$ 11.6	AD
VKI (kg/m ²)	24.8 $\pm$ 3.2	25.6 $\pm$ 3.7	AD
Cinsiyet (%)	%61.7	%41.7	0.028

MVPS vakaları ve kontrol grubu ACE gen polimorfizmi yönünden karşılaştırıldığında genotip dağılımı tüm bireylerde; DD 15 (%12.5) ID 83 (%69.2) II 22 (%18.3), MVPS olgularında; DD 11 (%9.2) ID 39 (%32.5) II 10 (%8.3) kontrol grubunda; DD 4 (%3.3) ID 44 (%36.7) II 12 (%10) olarak bulundu ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma popülasyonunda ACE gen polimorfizmi genotip dağılımı.

	MVPS vakaları (n=60)	Kontrol grubu (n=60)	P
DD (%)	11 (%9.2)	4 (%3.3)	AD
ID (%)	39 (%32.5)	44 (%36.7)	AD
II (%)	10 (%8.3)	12 (%10)	AD

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ACE I/D gen polimorfizminin mitral kapak prolapsusu sendromunda anormal vazomotor etkilere bağlı oluşan semptomlardan sorumlu olup olmadığını araştırmayı amaçladık. MVPS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve ACE genotipi yönünden anlamlı bir fark saptamazken, kadın cinsiyete sahip bireylerde MVPS sıklığı anlamlı derecede yüksek bulduk.

Sendromik kapak hastalığında fibrillin ve kollajen genlerinde defekt saptanmış olup genetik çalışmalarla ailesel MVP ile kollajen geni arasında ilişki saptanmamıştır (17). Miksomatöz MVP'de otozomal dominant geçişin kromozom 16p11.2-p12.1 de lokalize olduğu bildirilmiştir (18). Öte yandan, miksomatöz valvüler distrofi olarak isimlendirilen spesifik bir formda X'e bağlı geçiş olduğu ve Xq28'e lokalize olduğu saptanmıştır (19). "Single nucleotide polymorphism" (SNP) insan genomunda en sık görülen DNA sekans varyasyonudur (20,21). SNP'de tek baz çiftleşmesi insandan insana değişmektedir. SNP, genetik hastalıklara yeni bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anjiyotensin II arterioller üzerinde direkt etkisi olan kuvvetli bir vazokonstriktördür. Ayrıca direkt olarak renin salgılanmasını inhibe eder ve aldosteron salgılanmasını başlatır (22-24). Anjiyotensin I'in Anjiyotensin II'ye dönüşümü başta akciğer olmak üzere birçok dokuda bulunan bir dönüştürücü (converting) enzim aracılığı ile olur. Anjiyotensin I dönüştürücü enzim vasodilatör kininlerin parçalanmasına ve Anjiyotensin II'nin oluşturulmasına sebep olur (22,25,26). ACE'nin bir parçası olduğu renin-anji-

yotensin sistemi periferel vasküler sistemin yapısı ve fonksiyonunda önemli etki göstermektedir. Renin-anjiyotensin sistemi, volüm yetersizliği durumlarında aldosterona bağlı Na⁺ retansiyonunu sağlayarak, volümün uygun bulunduğu hallerde de aldosterona bağlı Na⁺ retansiyonunu azaltarak dolaşan kan miktarının sabit kalmasını temin eder. Arteriyel vazokonstriksiyona sebep olup kan basıncını da etkilenmesinden dolayı Anjiyotensin II hormonu kardiovasküler sistem için çok önemlidir (27-30). Anjiyotensin II hormonunun yapımında ve fonksiyonunda görev alan genler arasında ACE'yi kodlayan ACE geni ve iki hücre yüzeyi reseptörleri yani Anjiyotensin tip 1 ve tip 2 reseptörlerini kodlayan AT1 ve AT2 genleri yer alırlar (31,32). Gittikçe artan kanıtlar anjiyotensin sisteminin miyokard, yağ dokusu iskelet kası gibi birçok dokularda yerel olarak bulunduğunu ve metabolik bir rol üstlendiğini göstermektedir. Bu genler kardiovasküler sistemde de eksprese edilirler (13,33). SNP'ye bir örnek olarak insan ACE geninin intron 16 kısmında polimorfik insersiyon/delesyon değişkenliğinin olduğu gösterilmiştir ve iki allelden birinde fazladan bir 287-bp parçanın olduğu saptanmıştır (31). Bu fazla fragman ACE I allelidir ve bu fragmanın olmayışı ACE D allelidir. ACE delesyon/delesyon (D/D) genotipini taşıyan kişiler kalp dokusu, plazma lenfositlerde ACE insersiyon/insersiyon (I/I) genotipini taşıyan kişilere nazaran daha fazla ACE aktivitesi göstermektedirler (34). Yine delesyon alleli için homozigot olan kişilerde egzersizden sonra atrial natriüetik peptid (ANP) seviyesinin daha fazla olduğu yani kalpte sodyum düzeyini arttıran peptidin çoğaldığı ve kardiovasküler problemlerin oluşma riskinin fazla olduğu görülmüştür (35). MVPS'de görülen semptomlar ve ortostatik fenomen multifaktöriyel orijinli olabilir. Renin-anjiyotensin sistemi MVPS'nunda görülen semptomların ve ortostatik fenomenin patogeneğinde rol oynayabilir. Azalmış intravasküler volüm, volüm depleksiyonuna bozulmuş renin-aldosterona yanıtı, anormal baroreseptör modülasyonu, hiperadrenerjik durum, parasempatik yanıt bozukluğu bu fenomenin nedenleri olabilir (16). DD mutasyonunun semptomatik MVPS'li bireylerde bozulmuş ACE aktivitesine bağlı olarak ortostatik fenomen ve semptomlardan sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Chou ve arkadaşları 100 MVPS tespit edilen olguyu 100 normal bireyle karşılaştırmışlar ve DD genotipi saptananlarda MVPS sıklığını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (36). Çalışma bulgularımız Chou ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumluluk göstermedi. Çalışma sonuçla-

rı arasındaki bu fark çalışmaya alınan popülasyonların ırk farkından kaynaklanmış olabilir. Daha fazla sayıda olguya yapılacak çalışmalar MVPS semptomları ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi açıklamaya katkıda bulunabilir.

nabilir.

Sonuç olarak, çalışma sonuçlarımıza göre ACE gen polimorfizmi (I/D) MVPS semptomlarının gelişimi üzerinde etkili gibi görünmemektedir.

KAYNAKLAR

- Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet* 2005; 365: 507-518.
- Fontana MF. Mitral valve prolapse and floppy mitral valve: Physical examination. In: Boudoulas H, Wooley CF (Eds). *Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation*, 2nd ed. Armonk, NY: Futura; 2004: p. 283-304.
- Malkowski MJ, Pearson AC. The echocardiographic assessment of the floppy mitral valve: An integrated approach. In: Boudoulas H, Wooley CF (Eds). *Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation*, 2nd ed. Armonk, NY: Futura; 2000: p. 231-252.
- Shappell SD, Marshall CE, Brown RE, Bruce TA. Sudden death and the familial occurrence of mid-systolic click, late systolic murmur syndrome. *Circulation* 1973; 48: 1128-1134.
- Weiss AN, Mimbs JW, Ludbrook PA, Sobel BE. Echocardiographic detection of mitral valve prolapse, exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. *Circulation* 1975; 52: 1091-1096.
- Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med* 1982; 97: 826-832.
- Boudoulas H. Mitral valve prolapse: etiology, clinical presentation and neuroendocrine function. *J Heart Valve Dis* 1992; 1: 175-188.
- Zdrojewski TR, Wyrzykowski B, Krupa-Wojciechowska B. Renin-aldosterone regulation during upright posture in young men with mitral valve prolapse syndrome. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 236-241.
- Saavedra JM. Brain and pituitary angiotensin. *Endocr Rev* 1992; 13: 329-380.
- Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262: E763-778.
- Townend JN, al-Ani M, West JN, Littler WA, Coote JH. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension* 1995; 25: 1270-1275.
- Mattei MG, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 51: 1041.
- 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: 1343-1346.
- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, 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.
- Devereux RB, Brown WT, Lutas EM, Laragh JH. Association of mitral valve prolapse with low body-weight and low blood pressure. *Lancet* 1982; 2: 792-795.
- Boudoulas H, Wooley F. The floppy mitral valve, mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. In: Boudoulas H, Wooley F (Eds). *Mitral valve: floppy mitral valve, mitral valve prolapse, mitral valvular regurgitation*. Armonk, NY: Futura; 2000: p.617-671.
- Wordsworth P, Ogilvie D, Akhras F, Jackson G, Sykes B. Genetic segregation analysis of familial valve prolapse shows no linkage to fibrillar collagen genes. *Br Heart J* 1989; 61: 300-306.
- Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1242-1251.
- Kyndt F, Schott JJ, Trochu JN, et al. Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 627-632.
- Kwok PY, Gu Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Mol Med Today* 1999; 5: 538-543.
- Collins FS, Guyer MS, Chakravarti A. Variation on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997; 278: 580-581.
- Boynes J, Dominiczak MH (Eds). *Medical Biochemistry*. Harcourt Brace and Company Limited, London, 1999; p. 55-67.
- Dzau VJ. Circulating as local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1998; 77: 14-13.
- Fyhrquist F, Dessypris A, Immonen I. Marathon run: effects on plasma renin activity, renin substrate, angiotensin converting enzyme, and cortisol. *Horm Metab Res* 1983; 15: 96-99.
- Kem DC, Brown RD. Renin-from beginning to end. *N Engl J Med* 1990; 323: 1136-1137.
- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 197-205.
- Rosendorf C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 803-812.
- Oren I, Brook JG, Gershoni-Baruch R, et al. The D allele of the angiotensin converting enzyme gene contributes towards blood LDL cholesterol levels and the presence of hypertension. *Atherosclerosis* 1999; 145: 267-271.
- Platini P, Bongiovi S, Mario L, Mormino P, Raule G, Pessina AC. Effects of ACE inhibition on endurance exercise hemodynamics in trained subjects with mild hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 435-439.
- Unger T, Mattfeldt T, Lamberty V, et al. Effect of early onset angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial capillaries. *Hypertension* 1992; 20:478-482.
- Kaysuya T, Horiuchi M, Koike G, Dzau VJ. Cloning and characterization of human angiotensin II type 2 receptor gene and its polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1-282.
- Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433.
- Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 494-499.
- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221-222.
- Friedl W, Mair J, Pichler M, Paulweber B, Sandhofer F, Puschendorf B. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with atrial natriuretic peptid activity after exercise. *Clin Chim Acta* 1998; 274: 199-211.
- Chou HT, Chen YT, Shi YR, Tsai FJ. Association between angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and mitral valve prolapse syndrome. *Am Heart J* 2003; 145: 169-173.