

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERKEK ATLETLERDE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
GEN POLİMORFİZMİ İLE SOL VENTRİKÜL KİTLESİ VE SİSTOLİK
FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil TANRIVERDİ

TEZ SORUMLUSU

Yrd. Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU

DENİZLİ, 2003

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ERKEK ATLETLERDE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
GEN POLİMORFİZMİ İLE SOL VENTRİKÜL KİTLESİ VE SİSTOLİK
FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

124521

UZMANLIK TEZİ

124521

Dr. Halil TANRIVERDİ

TEZ SORUMLUSU

Yrd. Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU

DENİZLİ, 2003

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Mustafa KILIÇ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında her zaman desteklerini gördüğüm tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na ve ayrıca hocalarım sayın Doç. Dr. H. Asuman KAFTAN, Doç. Dr. Ender SEMİZ, ve Yrd. Doç. Dr. Harun EVRENGÜL'e, Fizyoloji A.D. Öğretim Üyelerinden Dr. Günfer TURGUT ve Dr. Sabahat TURGUT'a ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve servis hemşirelerine teşekkür ederim.

Dr. Halil TANRIVERDİ

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Mustafa KILIÇ

ÜYE Prof.Dr.Yurdaer SERMEZ

ÜYE Doç.Dr.Ender SEMİZ

ÜYE Doç.Dr.H.Asuman KAFTAN

ÜYE Yrd.Doç.Dr. Dursun DURSUNOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI
Dekan

1.../12/2003

DEKAN

KISALTMALAR

AD: Anlamalı değil.

ADE = Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AT I= Anjiyotensin I

AT II= Anjiyotensin II

AT III= Anjiyotensin III

BKO: Bel-kalça oranı

cDNA= Cor Deoksi ribonükleik asit

D= Delesyon

DZ: Deselerasyon Zamanı

DKB= diyastolik kan basıncı

DM = Diyabet

EF = Ejeksiyon fraksiyonu

EKG = Elektrokardiyografi

EKO= Ekokardiyografi

EPSS = E-point septal separation

EZ= Ejeksiyon zamanı

FAPGC= N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenyl-alanyl-glycylglycine

FK= Fraksiyonel kısalma

g=Gram

HT= Esansiyel hipertansiyon

İ= İnsersiyon

IVRZ= İnterventriküler relaksasyon zamanı

İVS= İnterventriküler septum

KD = Kalp debisi

KDİ= Kalp debi indeksi

KMP= Kardiyomiyopati

KVH= Kardiyovasküler hastalık

KVS= Kardiyovasküler sistem

mL=Mililitre

MPI= Miyokard performans indeksi

mRNA= Messanger RNA

MY = Mitral yetersizliği

SKB= sistolik kan basıncı
SLE= Sistemik lupus eritromotosus
SVAD= Sol ventrikül arka duvar
SVES = Sol ventrikül ejeksiyon süresine
SVDS = Sol ventrikül diyastol sonu
SVSS = Sol ventrikül sistol sonu
SVH = Sol ventrikül hipertrofisi
SVK= Sol ventrikül kitlesi
SVKİ= SVK indeksi
PCR= Polimeraz zincir reaksiyonunu
PEP= Preejeksiyon periyodu
RAS = Renin anjiyotensin sistemi
RIA= Radyoimmünassay
RFLP= Restriction fragment length polymorphism
VO2= Maksimal oksijen velositesi
VPR: Velosite Propagation (mitral akım yayılım hızı)
2D: İki boyutlu

İÇİNDEKİLER

A-) GİRİŞ ve AMAÇ.....	7
B-) GENEL BİLGİLER.....	9
I-) RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ (RAS) GENLERİ.....	9
a- Dolaşımda bulunan RAS bileşenleri.....	9
b- Doku RAS bileşenleri.....	11
II-) ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) GEN POLİMORFİZMİ.....	12
a- ADE polimorfizminin fonksiyonel etkileri.....	13
a-1) Genotipin enzimatik düzeylerdeki etkisi.....	13
a-2) ADE genotipinin fizyolojik etkileri; elit populasyon çalışmaları.....	14
b- ADE polimorfizminin hastahklarla olan pozitif ilişkileri.....	15
b-1) Koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü.....	15
b-2) Sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu.....	15
b-3) ADE polimorfizmi ve hipertansiyon.....	16
b-4) ADE polimorfizmi ve venöz tromboz.....	17
b-5) ADE polimorfizmi ve nefropati.....	17
b-6) ADE polimorfizmi ve stent implantasyonu sonrası restenoz.....	17
III-) FİZİKSEL AKTİVİTE (EGZERSİZ) VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM.....	18
a- Fizik aktivite sırasındaki akut hemodinamik değişiklikler.....	20
b- Egzersizle kalp hızı cevabı.....	21
c- Egzersizle atım volümü değişiklikleri.....	22
d- Artmış diyastolik doluş.....	22
e- Artmış sistolik boşalma.....	22
f- Egzersiz sırasında kalp debisinin dağılımı.....	22
g- Egzersiz tipi ve kardiyovasküler cevap.....	23
g-1) İzotonik (Dinamik) egzersiz.....	24
g-2) İzometrik (Statik) egzersiz.....	24
g-3) Rezistans egzersiz.....	25
h- Egzersiz ve cinsiyet farklılığı.....	25
ı- Egzersiz ve yaşlanma	26

IV-) KARDİYAK BÜYÜME VE HİPERTROFİ.....	27
a- Fizyolojik hipertrofi.....	28
b- Patolojik hipertrofi.....	29
V-) ATLET KALBI.....	30
VI-) SOL VENTRİKÜL KİTLESİ VE SİSTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEME.....	32
a- Sol ventrikül boyutları ve kitlesi ölçümü.....	32
b- Sistolik fonksiyon.....	33
b-1) İki boyutlu (2D) ekokardiyografi.....	33
b-2) M- Mod ekokardiyografi.....	35
b-3) Sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde doppler yöntemleri.....	36
C-) GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
D-) İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	39
E-) BULGULAR.....	40
F-)TARTIŞMA.....	48
G-) SONUÇ.....	53
H-) ÖZET.....	54
I-) SUMMARY.....	56
J-) KAYNAKLAR.....	58

A-) GİRİŞ ve AMAÇ

Genetik anormallikler, kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları açısından çevresel risk faktörleriyle birlikte önemli bir rol oynamaktadır. Bazı enzimlerin genetik polimorfizmleri miyokarda daha belirgin olarak hipertrofi ve/veya hiperplaziye neden olabilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) büyük bir oranda kardiyomiyositlerin büyüklüğünün artışı ile oluşan bir süreçtir ve genetik kontrol altındadır (1).

Fizyolojik olarak insanlarda, şiddetli, uzun süreli egzersiz eğitimleri (sporcularda olduğu gibi) kardiyak kitlenin artışına neden olur. Koşma gibi izotonik egzersizler, duvar kalınlığının çapa oranının normal oluşu ile karakterize ekzantrik hipertrofi oluştururken, yük kaldırma gibi izometrik egzersizler, duvar kalınlığının çapa oranının artışı ile karakterize konsantrik hipertrofi oluşumunu uyarmaktadır (2). Sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir (3,4).

Kardiyak hipertrofi, bölgesel veya global kardiyak iş yükündeki anormal artışa karşı, önemli adaptasyon cevabıdır ve en sık hipertansiyon gibi basınç ya da aort yetersizliği gibi hacim yüklenmesi durumlarında oluşur. Kompense hipertrofide kardiyak kitledeki artış, duvar stresini normalleştirmeyi ve egzersiz ve istirahat sırasında normal kardiyovasküler fonksiyonları devam ettirmeyi sağlar. Patolojik hipertrofi için uyarı yeterli derecede şiddetli ve uzun süreli ise, dekompanse hipertrofi ve kalp yetersizliği oluşur (5).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), endokrin ve parakrin bir organ gibi fonksiyon görmektedir ve sadece kardiyovasküler hemodinamik durumlar için gerekli olmakla kalmaz, aynı zamanda KVS hastalıklarının oluşumunda da önemli bir rol üstlenir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) hem RAS'ın hem de kinin-kallikrein sisteminin anahtar bileşenidir. Dolaşımda bulunan renin, anjiyotensinojenin anjiyotensin I (AT I)'e dönüşünü katalize eder. Renin aktivitesiyle oluşan AT I vazoinaktif bir decapeptittir. RAS yolunun anahtar reaksiyonu AT I' in Anjiyotensin II' ye (AT II) dönüşümüdür. Oluşan AT II, sistemin etkin bir potent vazokonstriktördür ve surrenal korteksinden aldosteron sekresyonunu da uyarmaktadır. Reaksiyon ADE (kininaz II) tarafından katalize edilir. Doku ADE aktivite artışı sonucu artan AT II; protein sentezi artışı, miyositlerde hipertrofi, hiperplazi, miyosit boyunun (lateral) uzaması, apoptozis, fokal nekroz ve miyosit kaybı ile ventriküler yeniden şekillenmeye (remodeling) neden olmaktadır (6).

RAS gen sistemi renin, anjiyotensinojen, ADE ve AT II tip 1 ve 2 reseptörleri genlerini kapsamaktadır (7). RAS genlerinde çeşitli polimorfizmler olduğu bildirilmiştir ve bu

polimorfizmler hem dolaşımdaki hem de dokudaki RAS'ı etkileyen genetik faktörleri kapsamaktadır. Rigat ve ark. tarafından bulunan gen polimorfizmleri insersiyon (I) ve delesyon (D) tiplerindedir ve anjiyotensinojen, ADE ve AT II reseptörleri (tip 1 ve 2) genlerindeki polimorfizmi içermektedir. ADE genotiplerinden DD genotipi %36, ID genotipi %46 ve II genotipi %18 sıklıkta bulunmuştur (8). ADE DD genotipinin ise dolaşımda artmış ADE düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,9-17).

Görünüş olarak sağlıklı yüksek antrenmanlı atletlerin kalbinin yapısal karakteristikleri, normal bireylerinkinden bariz olarak farklıdır. Yaşa bakılmaksızın, egzersiz eğitimini kalbin boyutlarında artış izler ve bu hipertrofi artmış iş yüküne normal biyolojik cevap olarak görülür (18-19).

Bu çalışmada, Türk erkek atletlerde ADE gen polimorfizminin (DD, DI ve II genotiplerinin), sol ventrikül kitlesi (SVK), SVK indeksi (SVKİ) ve sistolik fonksiyonları (ejeksiyon fraksiyonu (EF)) ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

B-) GENEL BİLGİLER

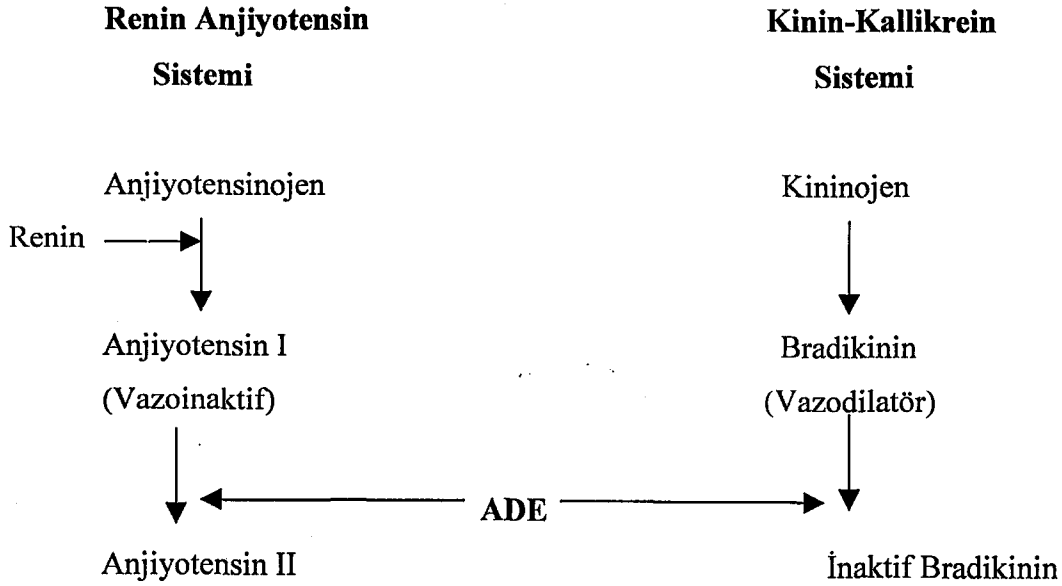
I-) RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ (RAS) GENLERİ

RAS gen sistemi renin, anjiyotensinojen, ADE ve AT II reseptörleri (tip 1 ve 2) genlerini kapsamaktadır.

Renin geni kromozom 1q32 üzerinde lokalizedir, yaklaşık olarak 12 kb uzunluğundadır ve 10 exon ve 9 intron içerir (20,21). Anjiyotensinojen geni kromozom 1q42-43 üzerinde lokalizedir, yaklaşık 13 kb uzunluğundadır ve 5 exon, 4 intron içerir (5,6). Birinci ve beşinci exonlar sırasıyla, mRNA'nın transle olmamış 5' ve 3' kısımlarını kodlar. ADE geni kromozom 17q23 üzerinde lokalize, 21 kb uzunluğunda, 26 exon ve 25 intron içerir (7,8). ADE mRNA'nın iki major türü bulunmaktadır; 1- 4.3 kb'lık endotelial tip mRNA olup transkripsiyon exon 13 hariç 1' den 26' ya kadar olan exonları kapsar, 2- 3 kb'lık testicular tip ADE mRNA'dır ve transkripsiyon 13' den 26' ya kadar olan exonları kapsar. Exon 26 ADE proteininin, fonksiyonel olarak önemli, membrana bağlanan kısmını kodlar. Endotelial tip ADE mRNA sadece endotelial hücrelerde değil, aynı zamanda epitelyal hücrelerde de bulunur. Anjiyotensin II reseptörü tip 1 geni kromozom 3, tip 2 geni kromozom X üzerine lokalizedir (22,23).

a- Dolaşımda bulunan RAS bileşenleri

RAS sadece kardiyovasküler hemodinamik durumlar için gerekli olmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH) oluşumunda da önemli rol oynar. ADE hem RAS'ın hem de kinin-kallikrein sisteminin anahtar bileşenidir (şekil A).



Şekil A: ADE' nin RAS ve Kinin-Kallikrein sistem üzerine etkisi

RAS, bir endokrin sistem gibi görev yapar. Renin geni primer olarak, renin'in sentez ve depo edilip dolaşıma verildiği böbreğin juxtaglomerüler hücrelerinde bulunur. Prorenin, renin oluşturmak üzere yıkılır. Renin, doku granülleri içinde spesifik salgıticılara yanıt olarak salınıncaya kadar depolanır. Böbreklerden renin sekresyonu çeşitli faktörler tarafından kontrol edilir. Maküla densa, distal tübül içindeki sodyum ve klor seviyelerini algılayan kemoreseptörler olarak rol oynayan özelleşmiş bir grup distal tübül hücresidir. Sodyum retansiyonu kan hacmini artırır, bunu da kan basıncında artış takip eder. Kan basıncındaki bu artış, renal perfüzyon basıncını algılayan böbrekteki juxtaglomerüler hücrelerde negatif geri bildirim (feedback) regülasyonunu aktive eder ve renin üretimi inhibe olur. Renin sekresyonu, otonomik olarak renal tübül ve arteriyollerin sempatik inervasyonu yoluyla ayarlanır. Dolaşımda bulunan renin, anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalize eder. Anjiyotensinojen geni, anjiyotensinojen sentez ve dolaşıma salınım bölgesi olan karaciğerde belirtilir. Renin aktivitesiyle oluşan anjiyotensin I (AT I) vazoinaktif bir decapeptittir. RAS yolunun anahtar reaksiyonu AT I'in Anjiyotensin II'ye (AT II) dönüşümüdür. Oluşan AT II, sistemin etkin bir potent vazokonstriktördür. Reaksiyon ADE (kininaz II) tarafından katalize edilir. Bu enzim, dipeptidil karboksipeptidaz olarak fonksiyon yapan Alu ailesinin bir çinko metallopeptidaz üyesidir. Dolaşımdaki ADE düzeylerini kontrol eden mekanizmalar, renin düzeylerini kontrol eden mekanizmalardan daha az açıktır. En muhtemel genetik kontrol transkripsiyon seviyesindedir ve ADE geninin düzenleyici elemanlarıyla bağlantı denksizliğini içerir. Bir kez protein dönüştürüldükten ve hücre membranına bağlandıktan sonra, salınım için proteini membrana bağlayan hidrofobik bağların yıkılması gerekmektedir.

ADE, AT I'den C-terminal Histidin-Leucyene dipeptidini ayırır ve vazoaktif oktapeptid AT II oluşur. AT II' nin Anjiyotensin III (AT III) 'e dönüşümü oktapeptidin 1. pozisyonundan aspartik asidin ayrılmasıyla mümkündür, fakat bununla birlikte, oluşan AT III, AT II ile kıyaslandığında daha az potent bir vazokonstriktördür. Dolaşımda bulunan ADE, plazma, amniyotik ve seminal sıvılar gibi biyolojik sıvılarda bulunur ve endotel hücrelerinden kaynaklanır.

ADE ayrıca bradikinin üzerinde proteaz etkisi gösterir ve sonuçta bu vazodilatörü inaktive eder. Bu nedenle, ADE enzimatik aktivitesi çift etkiyle sonuçlanacaktır; vazokonstriktör (AT II) bir ajanın aktivasyonu ve vazodilatör bir ajanın inaktivasyonu (bradikinin). AT II aynı zamanda aldosteron uyarıcı bir peptittir. Aldosteron, potasyum kaybıyla birlikte sodyum ve su tutulumuna yol açar. Bu nedenle AT II, volüm ekspansiyonu veya juxtaglomerüler hücreler üzerine direkt etkiyle renin üretimi üzerine negatif geri bildirim (feedback) uygular (6).

b- Doku RAS bileşenleri

RAS aynı zamanda bir parakrin sistem olarak görev yapar. AT II'nin, lokal RAS yolları tarafından çok sayıda hedef organda üretildiği gösterilmiştir. RAS'ın her bileşeni örneğin kalp dokusunda bulunmaktadır (24,25). Tüm RAS bileşenlerinin kopyası hem atriyal hem de ventriküler dokuda bulunmaktadır (25,26). Bununla birlikte, normal koşullar altında lokal ve kardiyak AT I oluşumundan sorumlu olan renin, renal orijinli ve dolaşımdan elde ediliyor gibi görünmektedir. Patolojik koşullar altında renin kalpte de üretilebilir (27). Dolaşımdaki RAS' ta olduğu gibi doku RAS' ında da anahtar bileşen ADE' dir. Hücresel düzeyde, ADE molekülü hücre dışı alana doğru uzanır ve plazma membranına, membran boyunca uzanıp kısa bir sitoplazmik kuyruk şeklinde sonlanan C terminal hidrofobik bölge ile tutunur. ADE aktivitesiyle üretilen AT II etkilerini tip 1 ve tip 2 AT II reseptörlerine bağlanarak gösterir; AT II Tip 1 reseptör, AT II'nin vazokonstriksiyon, hipertrofi, sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımı gibi fizyolojik etkilerinin major mediatördür. AT II Tip 1 reseptör ve AT II Tip 2 reseptör'ün ikisinde transmembran reseptörleridir. Membrani kesen yedi parça ihtiva ederler ve G-proteinlerine kenetlidirler. Hem AT II Tip 1 reseptör hem de AT II Tip 2 reseptör mRNA'ları kalpte bulunur. Bununla birlikte, AT II Tip 1 reseptör, AT II'nin kardiyak ve sirkulatuar etkilerine aracılık eden en önemli reseptördür. Kardiyak etkiler, artmış miyokard kontraksiyonuyla sonuçlanan direkt inotropik aktivite yanında kardiyak yeniden biçimlenme, hipertrofi ve ventrikül dilatasyonuyla sonuçlanan hücre büyümesi ve proliferasyonunu içerir. AT II Tip 2 reseptör hem atriyal hem de ventriküler miyokardiyumda olduğu kadar adrenal medulla ve uterusda da baskın reseptör gibi görünmektedir (7). Fonksiyonel olarak, antiproliferatif etkisi nedeniyle AT II Tip 2 reseptör, AT II Tip 1 reseptör antagonistidir (28).

AT II, miyokard da dahil olmak üzere dokularda, RAS dışında başka yollar tarafından da üretilebilir; RAS dışı yollar spesifik karboksipeptidazları ve kimotripsin benzeri proteinazları içerir. Bunlar içinden bir örnek, doku düzeyinde etkili bir AT II üretimini katalize eden kimazdır. Bu alternatif RAS dışı yollarla AT II üretimi, ADE inhibitörleriyle tedavi olmaz. Kimaz yolu, aralarında miyokardiyum, endotel hücreleri ve mast hücrelerinin de olduğu çeşitli hücre tiplerinde gösterilmiştir. Kimaz düzeyleri ventriküllerde atriumlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur ve ventrikül düzeyleri kalp yetmezliğinde anlamlı derecede değişmemektedir (29,30).

II-) ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) GEN POLİMORFİZMİ

RAS genlerinde çeşitli polimorfizmler olduğu bildirilmiştir ve bu polimorfizmler hem dolaşımdaki hem de dokudaki RAS' ı etkileyen genetik faktörleri temsil etmektedir. Bunlar anjiyotensinojen, ADE ve AT II Tip 1 reseptör genlerindeki polimorfizmi içermektedir.

ADE gen polimorfizmi ilk kez, Rigat ve ark. tarafından plazma ADE düzeylerinin genetik kontrolü üzerinde ADE geninin rolüne işaret eden bir çalışma ile bildirilmiştir. Normal olarak, plazma ADE düzeyleri bireyler arasında belirgin farklılık göstermektedir, fakat aynı olguda tekrarlayan ölçümlerde değişiklik görülmemiştir. Plazma ADE düzeyleri için normal aralıklar ve ölçüm birimleri, kullanılan tarama metoduna dayanmaktadır. Rigat ve ark. enzimin direkt radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle ölçümü metodunu kullanmışlardır. Sonrasında spektrofotometrik ölçümler kullanılarak yapılan fonksiyonel analizler kullanıldı. Test yapılan labotaruvarında her bir metod için referans aralıkları saptanmalıdır (8). Şu an geçerli olan ve yaygın olarak kullanılan bir metod, sentetik bir tripeptid substart olan N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenyl-alanylglycylglycine(FAPGC)' ın kullanıldığı bir spektrofotometrik metoddur. Normal aralıklar yaşa bağlıdır ve yetişkinlerde büyük değişkenlik gösterir.(8-52 U/L)

Sağlıklı ailelerle yapılmış olan bir çalışma, aileler içinde ADE düzeylerinde benzerlik olduğunu göstermiştir. Bu da ADE düzeylerinin major bir gen tarafından kontrol edildiğini düşündürmüştür (31). Rigat ve ark tarafından bulunan polimorfizm insersiyon /delesyon tipindedir; iki ADE alelinin büyüklüğü ADE geninin 16. intronundaki 287-bp uzunluğundaki DNA dizisi insersiyonu nedeniyle birbirinden farklıdır (8).

Bu çalışmada rapor edilmiş olan alel sıklıkları; insersiyon (I) aleli için 0.406 ve delesyon aleli için 0.594'tür. II genotipi için sıklık 0.18, ID için 0.46 ve DD için 0.36 olarak bulunmuştur. Genotip ve plazma ADE düzeyleri arasındaki korelasyon, D aleli dozu ve ADE konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymuştur; en yüksek ADE düzeyleri DD genotipinde bulunmuştur. 80 sağlıklı beyaz (Avrupalı) tarafından temsil edilen bu çalışma grubunda, ADE düzeylerinde gözlenmiş olan değişkenliğin yaklaşık yarısından I/D polimorfizmi sorumlu tutulmuştur (8).

ADE polimorfizmi ilk olarak restriction fragment length polymorphism (RFLP) analizi ve bir insan ADE cDNA grubuyla yapılan Southern hibridizasyonu ile tespit edilmiştir. ADE polimorfizmi ve hastalıklarla ilişkisi konusunda sonradan yapılan çalışmalar, genomik DNA amplifikasyonu için polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) kullanmıştır. I/D ADE polimorfizminin PCR' a dayalı ilk tespiti, insersiyon dizisine uyan bir grubu primer kullanmış olan Rigat ve ark. tarafından yapılmıştır. Üretilen, I ve D alellere karşılık gelen DNA

dizileri arasında insersiyon dizileri uzunlukları bakımından anlamlı farklılık vardı ve bu farklılık üç genotipi (II, ID ve DD) birbirinden ayırmaya yardımcı oldu. Bu standart PCR metodu Rigat ve ark. tarafından, 199 tane birbirinden bağımsız olguda alel sıklığını saptamak için kullanıldı. Elde edilen değerler (D aleli için 0.573 ve I aleli için 0.427) hemen hemen daha önce Southern hibridizasyon yöntemiyle elde edilen değerlerle aynıydı (32). Bununla birlikte, Shanmugam ve ark. tarafından yapılmış olan aile çalışmaları, bu PCR metoduyla ID heterozigotlarını yanlış tiplendirme olasılığını göstermiştir. Ebeveynlerden birinin II homozigotu olduğu geniş bir nesilde yapılan genotiplendirme, çocuklar arasında çeşitli DD genotipleri olduğunu göstermiştir (babalık konusunda yanlışlık olasılığı dışlanmıştır). Reaksiyon koşullarının değiştirilmesi ve PCR reaksiyon karışımına %5 dimetilsulfoksit eklenmesi genotiplemeyi önemli derecede iyileştirmiştir ve yeni nesillerde ID heterozigositesi ortaya konmuştur. ID genotiplerinin DD olarak amplifikasyonunun nedeni açık değildir; bazı heterozigotlarda I alelinin amplifikasyonu baskılanmış olabilir veya daha kısa olan D aleli öncelikli olarak amplifiye edilmektedir. Benzer bir fenomen Perna ve ark. tarafından başka bir Alu I/D polimorfizminin PCR amplifikasyonunda gözlenmiştir. Herhangi bir ID genotipini yanlış şekilde tiplendirmeyi önlemek için, birinci standart PCR' da elde edilen tüm DD genotiplerinin teyit edilmesi için ilave bir PCR amplifikasyon reaksiyonu tasarlandı. Yazarlar bu doğrulayıcı insersiyon-spesifik PCR metodu ile ADE polimorfizminde kesin sonucun alındığını belirtmişlerdir. Bu standart ve doğrulayıcı PCR metodu sonradan ADE DD genotipinin hastalıklarla olan ilişkisi konusuna işaret eden çok sayıda çalışmada kullanıldı (33).

a- ADE polimorfizminin fonksiyonel etkileri

a-1) Genotipin enzimatik düzeylerdeki etkisi

ADE DD genotipi dolaşımda artmış ADE düzeyleri ile ilişkilidir (II genotipi için bulunmuş olan değer genellikle iki katı kadar); ID heterozigotları orta derecede yüksek ADE düzeyleriyle ilişkilidir. Rigat ve ark. (8) tarafından ortaya konmuş olan D alel dozu ve enzimatik düzeyler arasındaki bu ilişki, hem dolaşımsal hem de hücresel ADE için, diğer çalışmalarla tekrar tekrar doğrulanmıştır(3, 9-17). Bununla birlikte, ADE I/D polimorfizmi intronik olduğu için, DD genotipine sahip vakalarda ADE' nin fazla salınım mekanizması net değildir; bu ilişkinin ADE gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rolü olan bir diğer bölgeye olan sıkı bağlantının sonucu olması olasıdır (6).

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

a-2) ADE genotipinin fizyolojik etkileri; elit populasyon çalışmaları

Elit populasyon çalışmaları, genetik polimorfizmlerin önemini fizyolojik etkileri yoluyla tespit etmenin alternatif bir yolunu temsil etmektedir; bu çalışmalar, hastalık ilişkileriyle ilgili çalışmaların daha geleneksel yaklaşımının işlevsel tamamlayıcısıdır.

RAS genlerinin hem kardiyak hem de vasküler fizyolojinin regülasyonundaki rolü, onların kardiyovasküler performans için potansiyel aday genler olduğunu düşündürmektedir. ADE, AT II Tip 1 reseptör ve AT II Tip 2 reseptör gibi angiotensin II üretimi veya fonksiyonunda yer alan genler elit normal populasyonlarda, kardiyovasküler performansın, özellikle de arteryel kompliyans ve kardiyak hipertrofinin tayin edilmesinde genetik polimorfizmlerin rolünün değerlendirilmesinde çalışılmıştır. Böyle bir çalışma Gayagay ve ark tarafından elit dayanıklı atlerde yapıldı. Çalışma grubu, 1996 olimpiik oyunları seçmelerine katılan 64 avustralyalı kürekçiden oluşan kohort grubuydu. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyetleri aynı 114 olgu tarafından oluşmuştu. ADE genotiplendirmesi, kontrol grubuna kıyasla kürekçilerde I alel sıklığının önemli derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Genotip sıklıkları aynı zamanda kontrol grubuna kıyasla atlet grubunda II genotipinde anlamlı bir yükseklik olduğunu göstermiştir. Kontrol grubuna kıyasla atletlerde DD genotip sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü. Bu bulgular II genotiple ilgili olan ADE gen down regülasyonunun daha az sistemik ADE aktivitesi ve bunun sonucunda da azalmış kardiyak ard-yük (afterload) oluşturacağı ve düşük ADE düzeylerinin patolojik ventrikül hipertrofisi riskini azaltacağı fikrini ileri sürmektedir. Sistemik ve kardiyak etkiler birlikte, egzersiz sırasında daha etkili ventriküler-vasküler kenetlenmeye yol açacaktı (34). ADE polimorfizmiyle ilişkili olabilecek bir başka muhtemel mekanizma, I alelin halen bilinmeyen başka bir gen veya düzenleyici eleman ile olan bağlantı eşitsizliği yoluylaadır. ADE genotipinden farklı olarak, AT II Tip 1 reseptör ve AT II Tip 2 reseptör gen polimorfizm sıklıkları elit atlet grubuyla kontrol grubu arasında önemli farklılık göstermedi. İlginç olarak bazı populasyon çalışmaları Japon, Amerikan yerlileri ve Samaon' larda düşük kardiyovasküler hastalık prevalansının düşük D alel sıklığıyla ilgili olduğunu göstermiştir (35,36).

Schacter ve ark. tarafından ortalama yaşları 100.71 olan 338 Fransızdan oluşan bir kohortto yapılmış bir başka elit populasyon çalışması bazı şaşırtıcı bulgular ortaya koymuştur. Çalışma grubunda DD genotip sıklığında artış bulunmuştur (%39,6). Bu değer kontrol grubunda (Fransız erişkinlerde) %25.6 idi. ADE alel sıklığında cinsiyete bağlı farklılık yoktu.

DD genotipiyle KAH ve MI arasında rapor edilmiş olan ilişki ışığında, bu çalışma grubunda DD genotipinin fazla temsil edilmiş olması ilgi çekiciydi. Yazarlar D aleli tarafından ortaya çıkarılan kardiyovasküler riskin muhtemel uzun vadede koruyucu etki tarafından dengelendiği hipotezini ileri sürüyorlar; böyle bir etki bir miktar erken selektif avantaj sağlayabilir ve geç dönemde, yaşam süresi üzerine olan negatif etkisini tersine çevirebilir. DD genotipinin bir koruyucu etkisi, ADE' nin RAS ve kinin-kallikrein sistemindeki rolü yanında, ADE' nin diğer biyolojik fonksiyonlarıyla ilişkili olabilir (37). Bu bakımdan, ADE' nin nöropeptidleri parçalama kabiliyeti beyindeki bölgesel dağılımı gibi nöroendokrin fonksiyonları ve sitotoksik T lenfositlerinde ADE düzeyleriyle ilişkili immünomodülatör fonksiyonlar, ADE polimorfizminin toplam sağkalım ve yaşam süresi üzerine olan etkisine katkıda bulunabilir. DD genotipinin yaşam süresiyle olan bağlantısı aynı zamanda henüz tamamlanmamış olan yakın lokalizasyonlu bir gene bağlı bağlantı eşitsizliğinden de kaynaklanıyor olabilir. Bu bağlamda değinilmesi gereken ilginç bir nokta da; insan büyüme hormonu kodlayan gen de kromozom 17q23 üzerinde bulunmaktadır, ADE ile güçlü bağlantısı vardır ve yaşlanma üzerinde önemli bir etkisi var gibi görünmektedir (37-40).

b- ADE polimorfizminin hastalıklarla olan pozitif ilişkileri

b-1) Koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü

D alelinin artmış koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Cambien ve ark. yaptıkları bir çalışmada DD genotipinin MI' lı hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla bulunduğu sonucuna varmışlardır (41). ECTIM çalışmasında 65 yaşından genç MI' lı hastalarda DD genotipine bağlı artmış plazma ADE seviyeleri gösterilmiştir (42). Diğer vaka kontrollü çalışmalarda DD genotipinin MI için bağımsız bir risk faktörü olduğunu doğrulamışlardır (43-46). Nakai ve ark. çok damar hastalarında tek damar hastalarına göre DD genotipi varlığının daha fazla olduğunu göstermiştir (43).

b-2) Sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir (3,4). SVH, sol ventriküler basınç yüklenmesinin sonucunda yaygın olarak oluşur. Bununla birlikte hafif derecede artmış arteryel basıncı olan hastalarda hipertrofinin derecesi uniform değildir ve sınırları normalden ciddiye kadar değişir. Bunun yanında geçmişte yapılan çalışmalarda normal kan basıncına sahip kişilerde SVH saptanmıştır. Bu hipertrofinin gelişimine diğer hemodinamik faktörler katkıda bulunabilir.

Kardiyak büyümenin düzenlenmesinde anjiyotensin II ve bradikinin gibi nöroendokrin faktörlerin ilişkisi de ortaya konulmuştur. Dencysel çalışmalarda bradikinin antiproliferatif etkisi varken anjiyotensin II' nin kardiyak protein sentezini uyardığı gösterilmiştir. Anjiyotensin II spesifik anjiyotensin II reseptörleri aracılığıyla kardiyak kontraktileteyi düzenler, hücreler arası iletişimi sağlar ve impulsları uyarır. Ek olarak, anjiyotensin II kardiyak remodelingi, büyümeyi ve apoptozisi düzenler. Geçen 10 yılda, kalpte ve diğer organlarda yerleşik olan lokal RAS kavramı dokuda gösterilen RAS kaskadı tarafından desteklenmiştir.

Kardiyak dokudaki anjiyotensin II' nin etkisi iki spesifik reseptörün aktivasyonu ile ilişkilidir. AT II Tip 1 reseptörleri 2 subtipi sahiptir; AT II Tip 1a reseptör ve AT II Tip 1b reseptör. AT II Tip 1a reseptörleri major kan basıncı düzenleyicileri ve kardiyomyositlerin potent stimülatörüdür. Bununla birlikte AT II Tip 1b reseptörleri, AT II Tip 1a reseptörlerinin yokluğunda vasküler tonüsün kontrolünde rol oynar (47).

ADE, anjiyotensin II üretiminde kilit enzimidir ve böylece kardiyak büyümeye katkıda bulunabilir. Ek olarak, basınç yüklenmesinin neden olduğu SVH' lı hastalarda geçmişte yapılan çalışmalarda ADE aktivitesinin ve ADE messenger RNA'nın kardiyak ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (48).

b-3) ADE polimorfizmi ve hipertansiyon

ADE polimorfizmiyle esansiyel hipertansiyon (HT) arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çok sayıda çalışmada, plazma ADE düzeyleriyle HT veya ADE DD genotipiyle HT arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (3,16,41,42,48,49,50,51). Ohmichi ve ark.nın yaptığı çalışmada hipertansif hastalarda ADE inhibitörlerine yanıt en azından kısmen ADE genotipiyle belirleniyor gibi görünmektedir (16). Fakat bu Sasaki ve ark. veya Nagano ve ark. tarafından doğrulanmamıştır (15,52). Lee ve ark.nın yaptığı tek bir çalışma, ADE polimorfizmi ve hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir; normotensif kontrollere kıyasla, aile hikayesinde hipertansiyon olan hipertansif hastalarda daha yüksek I alel sıklığı saptanmıştır (53).

b-4) ADE polimorfizmi ve venöz tromboz

DD genotipi varlığı total kalça artroplastisi yapılacak hastalarda tromboz için potent bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Philipp ve ark. ADE polimorfizmiyle F V leiden mutasyon ve 5-10 metiltetrahidrofolat reduktaz birlikteliği postoperatif venöz tromboz açısından araştırılmıştır. F V leiden mutasyon ve 5-10 metiltetrahidrofolat reduktaz polimorfizminin kalça artroplastisi sonrası venöz tromboz riskini arttırmadığı ancak DD

polimorfizmi varlığının DI ve II polimorfizmi varlığına göre venöz trombos riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (11). Yine Dilley ve ark. yaptıkları çalışmada DD genotipinin artmış venöz trombozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (54).

b-5) ADE polimorfizmi ve nefropati

Çeşitli çalışmalarda renal hastalığın gelişmesinde ADE gen polimorfizminin rolü gösterilmiştir. Schimidt ve Ritz' in çalışmalarında diyabetik nefropatinin DD genotipli hastalarda daha hızlı ilerlediğine yönelik sonuçlar bulmuştur. Benzer birliktelik Ig A nefropatisiyle de saptanmıştır. ADE inhibitör tedavisinin diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda proteinürüyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. ancak DD genotipli hastaların DI ve II genotipli hastalara göre proteinürünün azalmasında dirençli olduğu sonucuna varılmıştır (55,56).

b-6) ADE polimorfizmi ve stent implantasyonu sonrası restenoz

Intrakoroner stent implantasyonun balon anjiyoplasti sonrası koroner restenoz oranını azalttığı bilinmektedir (57,58). Bununla birlikte stent sonrası hastaların bir kısmında restenoz geliştiği de bilinmektedir. Balon anjiyoplasti sonrası restenoz riskini arttırdığı bilinen diyabet (DM) ve unstabil anjina pektoris' in stent sonrası restenoz riski üzerine etkileri tartışmalıdır. Anjiyoplasti sonrası restenoz damar konstriksiyonuna ve yeniden şekillenmeye (remodeling), stent sonrası restenoz ise daha çok neointimal hiperplaziye bağlıdır (10,59-61). AT II damar düz kas hücre büyümesi için potent bir uyarıcı faktördür (62). Bu hipotez daha da ilerletilirse RAS ve ADE gen salınımını etkileyen genotipik faktörler stent sonrası restenoz patogenezinde önemli olabilirler. Hayvan deneylerinde ADE inhibitörlerinin balon sonrası neointimal kalınlaşmayı azalttığı görülmüştür (63). Amont ve Ribichi'nin çalışmalarında stent implantasyonu sonrası DD genotipli bireylerin DI ve II genotipli bireylere göre daha fazla oranda restenoz gözlenmiştir (59).

Bu bulgular bize stent implantasyonu sonrası için yüksek riskli olan diffüz restenozlu ve uzun dönem prognozu kötü olabilecek bireylerde ADE genotipi tayininin önemini bildirmektedir (10,59,64).

III-) FİZİKSEL AKTİVİTE (EGZERSİZ) VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Fizik kondisyon ya da egzersiz çalışması iş gücü yada egzersiz kapasitesini arttıran bir çok yolla kardiyovasküler ve kas iskelet sistemini etkiler. Düzenli egzersize kardiyovasküler sistemin cevabı, aktif kaslara oksijen dağıtmak için kendi kapasitesinde artıştır. Fizik eğitim aynı zamanda kasların oksijen kullanma yeteneğini de artırır. Maksimal oksijen velositesi (VO₂)' nin dinamik egzersizin tekrarlayan periyotlarıyla uyarılan kondisyon vasıtasıyla iki ile üç kat artabileceğine inanılmaktadır. Bu artışın yaklaşık yarısı artmış kardiyak debi ve diğer yarısı da oksijen ekstraksiyonunu arttıran periferik adaptasyonlardan dolayıdır. Fizik eğitim boyunca, bir birey maksimal egzersiz yoğunluğunu ve süresini arttırabilir ve daha az kardiyovasküler eforla submaksimal iş yüküne ulaşabilir. Kondisyon egzersizinin bu yönü en geniş tedavi etkisine sahiptir (65).

Egzersizle kardiyak yapı ve fonksiyonlarındaki değişikliklere sekonder olarak kondisyon ile kardiyak atım volümü artar. İstirahatte, kardiyak debi yine de hem antremanlı hem de antremansız bireyler için aynıdır. Dayanıklılık çalışması, birlikte olan istirahat sempatik aktivite azalmasıyla ilişkili olarak istirahat parasempatik tonus artışını uyarır. Bu etki sonucunda, sağlıklı atletlerde gözlenen bradikardi, dakikada 30 atım dolayında olabileceği gibi, genellikle dakikada 50 atım olarak saptanır. Kardiyak debi atım volümündeki artışla devam ettirilir. Altta yatan fizyolojik mekanizma, tam olarak anlaşılmamıştır, fakat intrensek miyokardiyal faktörlerin ve eğitimle ilişkili artmış kan akımının sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Egzersiz sırasında, antremanlı bireyler, sedanter bireylerin ulaştığından daha büyük kardiyak debiye ulaşır. Antremansız bireyde, kardiyak debide major artış taşikardi tarafından uyarılırken istirahatten egzersize geçiş sırasında atım volümünde sadece hafif bir artış vardır. Kondisyon sonrası artmış kardiyak performans, hem Frank-Starling mekanizmasına hem de artmış miyokardiyal kasılma ve gevşemeye sekonderdir (66).

Daha önceden sedanter olan bireylerde sekiz hafta aerobik çalışmasının atım volümünü arttıracak gösterilmiştir. Bu değişiklik ventrikül kavitesinin artmış diyastol sonu çapından yada sistol sonu çap azalmasından da kaynaklanır. Bunun, uzamış kondisyonun genetik faktörlerin sonucu mu yoksa her ikisinin kombinasyonunun sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Antrenmanın kesilmesinden yaklaşık üç hafta sonra değişiklikler büyük ölçüde geriler (67).

Birçok faktör antrenmanla görülen kronik adaptasyona katkıda bulunur. Artmış bir parasempatik tonus bradikardiyi uyarır, ki bu ventriküler dilatasyonla sonuçlanan diyastolik doluş zamanını uzatır. Antrenmanlı bireylerde, aerobik eğitime cevap olarak artan bir plazma volümüne atfedilen bir ön yük artışı vardır (68). Bazı çalışmalar dayanıklılık eğitiminin sol

ventrikülün artmış kompliyansı ile sonuçlandığını göstermiştir. Bu muhtemelen artmış erken diyastolik doluş ve egzersiz sırasında artmış pik miyokardiyal uzamadan dolayıdır. Bu bulgular pik kısalma ve relaksasyon hızları azaldığı zamanki basınç aşırı yük durumlarının zıttıdır (69).

Bu patolojik değişiklikler fizik kondisyonlu hayvanların kalbinde gösterilmiş olan miyokard liflerinin yapısal ve biyokimyasal değişikliklerine eşlik eder. Kardiyak miyozitlerin respiratuvar kapasitesini arttıran pürivat kinaz ve laktat dehidrogenaz aktivitesinde bir artış vardır. Mitokondri ve miyofibriller sayısının yanı sıra miyokardiyal hücrelerinin büyüklüğü artar. İlâveten, sarkolemma ve sarkoplazmik retikulumda değişiklikler kaydedilmiştir. Bu selüler değişiklikler intraselüler kalsiyumun kullanımı ile ilişkilidir ve ilgili değişiklikler kondisyonlu kalbin diyastolik fonksiyonlarındaki iyileşmeyi açıklayabilir (70).

Epikardiyal koroner arterlerin kesitsel alanının egzersize cevap olarak arttığı gösterilmiştir. Hayvanlarda artmış kapiller dansite ile artmış kapiller lif oranı ve miyozitlerin mitokondri ve kapillerleri arasında difüzyon kapasitesinin azaldığını ortaya çıkaran mikrovasküler değişiklikler tanımlanmıştır (71): Bazı veriler göstermektedir ki kondisyon potansiyel olarak iskemik damar yatağında koroner kollateral oluşumunu uyarabilir (70). Bu adaptasyonlar, kalbin egzersiz sırasında total oksidatif kapasitesinin daha düşük yüzdesinde fonksiyon görmesini ve geçici iskemik epizodların iyileşmesi ve daha iyi tolere etmesini mümkün kılar. Bu yüzden eğitime bağlı miyokardiyal adaptasyonların koroner arter hastalığının miyokardiyal iskemiden koruma sağlayabileceği olasıdır (72).

İskelet kasları aynı zamanda eğitim ile artmış oksijen ekstraksiyonu lehine adaptasyonlara maruz kalır. Uzun süreli eğitim ile, iskelet kaslarında kapiller dansitesi ve kapiller lif oranı artar (73). Mitokondrideki oksidatif enzim düzeyindeki artış gibi mitokondri sayısı artar. Fiziksel kondisyonla, miyogloblin düzeyinde, lipid metabolizmasına katılan enzim düzeylerinde ve fizik aktivite ile ATPaz aktitesindeki artış dahil olmak üzere diğer hücresel adaptasyonların meydana geldiği görülmektedir. Artmış periferik oksijen ekstraksiyonunun egzersiz sırasında gözlenen artmış maksimum VO₂' nin yaklaşık %50'sini izah ettiği tahmin ediliyor. Oran, kalp debisi sınırlı kapasitede artışa sahip olduğu zaman daha da yüksek olabilir ki bu sınırlı kardiyak rezervli bireyler için pratik kazançtır (74).

a- Fizik aktivite sırasındaki akut hemodinamik değişiklikler

Fizik aktivite sırasında, tüm kardiyovasküler sistemi etkileyen kan akımının uygun şekilde ayarlanması için gerekli olan vücut enerji tüketimi artar. Bu değişiklikler nöral, kimyasal ve diğer fizyolojik faktörlerin birlikteliğinin sonucudur.

Kardiyovasküler “kontrol merkezi’nin” beynin ventromedüller medullasında bulunduğuna inanılır ve kendi aktivitesini düzenleyen sinyaller alır. Santral impulslar beynin somatomotor merkezi tarafından sağlanır. Periferik impulslar; kaslarda, eklemlerde ve vasküler sistemde bulunan mekanoreseptörler, kas ve vasküler sistemdeki kemoreseptörler ve vasküler baroreseptörler tarafından üretilir. Bu impulslar otonom afferent lifler vasıtasıyla kontrol merkezine ulaşır. Kontrol merkezi, kalpten kan debisini ve onun öncelikli diğer organ ve dokulara lüzumu halinde dağılımını düzenler.

Beynin daha üst merkezlerinde bulunan “Feed-forward” komuta sistemi, motor korteks aktivitesi ile bağlantılı olarak, doku perfüzyonunu en uygun şekilde getirmek ve santral kan basıncını devam ettirmek için kardiyovasküler sistemin koordineli ve hızlı cevabını sağlar. Santral kontrol, egzersiz esnasında kalp hızı üzerinde en önemli kontrolü sağlar (75). Ayrıca egzersiz öncesi periyoda da katılır (76). Santral kontrolün kardiyovasküler regülasyona katılması emosyonel durumun kardiyovasküler cevap üzerine etkisini kısmen açıklayabilir. Kardiyovasküler kontrol merkezi aynı zamanda kan damarları, eklem ve kaslarda bulunan periferik reseptörlerden uyarı alır. Uzama ve gerilim, kas ve eklem mekanoreseptöründe afferent uyarıları tetikler. Metabolizma ürünlerinden kaynaklanan kas mekanoreseptörlerinin uyarılmasıyla tetiklenen uyarılar kontrol merkezini de etkiler. Egzersiz basınç refleksi olarak adlandırılan bu refleks, fiziksel aktiviteye karşı kardiyovasküler cevabı ayarlamak için parasempatik veya sempatik dışı akımı düzenleyen hızlı geri bildirim sağlar (77). Kaslarda ve eklemlerdeki mekanoreseptörlerden çıkan uyarılar, dinamik egzersiz sırasındaki dolaşımın düzenlenmesinde önemlidir.

Baroreseptörler, aortik arkus ve karotis sinüslerde bulunur ve arteryel kan basıncındaki değişikliklere cevap verir ve otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik aktivitesinde resiprokal değişiklikler yaparak kalp hızını düzenler. Arteryel baroreseptörler, kardiyovasküler sistemi fizik egzersiz esnasında kan basıncındaki nisbeten kısa süreli değişikliklere karşı korur. Atriyumda, ventrikülde ve pulmoner damarlarda bulunan kardiyopulmoner mekanoreseptörler tonik olarak aktifirler ve dolaşım cevabına otonom sinir sistemi vasıtasıyla katılır. Kan basıncındaki bir artış, kalpte refleks yavaşlamaya yol açar ve hipotansiyon sırasında da tersi olur. Fizik aktivite sırasında, bu geribildirim mekanizması egzersiz sırasında gözlenen daha yüksek kan basıncı seviyelerine çıkmasına müsaade etmek

için yeniden ayarlanır. Aortik ve karotis cisimleri fizik egzersiz sırasında değişebilecek göstergeler olan oksijen, karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler bu yolu nisbeten daha az etkilerken, azalmış arteryel oksijen düzeyi arteryel basınçta bir artışa yol açar (78).

Egzersize dolaşım cevabı, vücudun metabolik ihtiyaçlarındaki artışla orantılı olarak kardiyak debide artışla sonuçlanan kompleks bir seri ayarlama içerir. Bu değişiklikler egzersiz yapan kasların metabolik ihtiyaçlarını karşılamayı, hipereminin meydana gelmemesini ve temel organlara kan akımının korunmasını garanti altına alır. Egzersiz sırasında bazı major değişiklikler meydana gelir ki bunlar kaslar için gerekli olan kan akımını sağlar. Bunlar, kalp debisinde artış ve egzersiz yapan kasa kan akımında nisbi bir artışla kan akımının yeniden dağılımıdır. Ortalama kardiyak debi hem antremanlı hem de antremansız insanlar için istirahatte yaklaşık 5 litre/dakikadır. Kadınlar için değer ortalama %25 daha düşüktür.

İstirahatte kardiyak debi, fizik ve egzersiz başlangıcından hemen önce taşikardi ve artmış venöz dönüşle sonuçlanan otonom sinir sisteminde beklenen değişiklikler sonucu olarak artar. Egzersiz başlangıcından sonra, kardiyak debi sabit hızlı egzersize ulaşıncaya kadar hızlıca artabilir; bunu plato fazına ulaşıncaya kadar kademeli bir artış izler. Egzersiz esnasındaki hemodinamik cevabın büyüklüğü, egzersizin yoğunluğu ve dahil olan kas kitlesine bağlıdır. Sedanter bireylerde, maksimal egzersiz sırasında kardiyak debi yaklaşık dört kat artar, ortalama 20-22 litre/dakikaya çıkar. Bununla birlikte, seçkin sınıf atletlerde, kardiyak debi sekiz kat artabilir (35-40 litre/dakika) (79).

b- Egzersizle kalp hızı cevabı

İstirahat halinden ciddi egzersize geçişte kalp hızı, hızlıca artarak 180 atım/dakika'ya çıkar. Maksimal egzersizin kısa periyotlarında 240 atım/dakika kaydedilmiştir. Başlangıçtaki hızlı artışın, santral kontrol etkisi veya kas mekanoreseptörlerinden hızlı bir refleks sonucu olduğuna inanılır. Kalp hızındaki anlık artış hemen hemen sempatik tonustaki artıştan ziyade daha çok vagal geri çekilmeden dolaydır. Daha sonraki artışlar pulmoner gerilim reseptörlerinden kaynaklanır, ki bunlar artmış sempatik tonusu tetikler, parasempatik geri çekilmeyi daha da arttırır ve artmış dolaşan katekolaminler de rol oynayabilir. Egzersiz sırasında kalp hızı artışının, atım volümündeki artıştan ziyade kardiyak debideki yüzde artışın büyük bir bölümünü izah ettiği gösterilmiştir (79).

c- Egzersizle atım volümü değişiklikleri

Kalbin atım volümünü iki fizyolojik mekanizma etkiler. İlki, miyokardiyuma esastır ve diyastolde, daha güçlü bir sistolik kontraksiyonu takiben, artmış venöz dönüş sekonder artmış kardiyak doluşu içerir. İkinci mekanizma, tam boşalmaya yol açan nörohümorale etkilere sekonder güçlü bir kontraksiyonla oluşan normal ventriküler doluşu içerir (79).

d- Artmış diyastolik doluş

Diyastol sırasında daha büyük ventriküler doluş yada ön yük, kalp hızını yavaşlatan ve venöz dönüşü arttıran faktörler tarafından meydana getirilir. Artmış diyastol sonu volüm miyokard liflerini gerer ve daha çok atım volümüyle daha güçlü bir kasılmaya neden olur. Miyokard lifleri gerildikçe, miyoflament sarkomerlerinin daha uygun sıralanması olur ki bu artmış kontraktile ile sonuçlanır. Bu mekanizmanın istirahat halinden egzersize yada dik durumdan yatar duruma geçiş sırasında atım volümündeki artıştan sorumlu olduğuna inanılır. Kardiyak debi ve atım hacmi sırtüstü yatar pozisyonda en yüksektir. Bu pozisyonda, atım hacmi istirahatte hemen hemen maksimumdur ve egzersiz sırasında sadece hafifçe artar. Bununla beraber dikey egzersiz pozisyonunda atım hacmi, genellikle ventriküler diyastolik çaplarda bir artış olmaksızın, uzanmış pozisyonda gözlenen maksimal atım hacmine yaklaşan bir dereceye kadar artabilir (79).

e- Artmış sistolik boşalma

Deneysel bulgular daima uyumlu olmamasına rağmen, diyastolik doluş ve sistol sırasında daha tam bir boşalmanın kombine etkisi nedeniyle dikey egzersiz sırasında atım volümünün arttığı görülmektedir. Egzersiz sırasında artmış miyokardiyal inotropi artmış katekolamin düzeyinin sonucudur. Normal yatar pozisyondaki bireylerde, egzersizle artmış kardiyak debi başlıca kalp hızındaki artış ile atım volümündeki küçük artıştan kaynaklanır. Dikey pozisyonda, egzersizin erken fazında, kardiyak debi aynı anda atım volümü ve kalp hızındaki artıştan dolayı yükselir. Egzersizin daha geç fazında, kalp hızındaki artış, kardiyak debideki daha fazla artıştan primer olarak sorumludur (79).

f- Egzersiz sırasında kalp debisinin dağılımı

Çeşitli dokulara kan akımı genellikle metabolik aktiviteyle orantılıdır, fakat bazı organların egzersiz yapan kasların metabolik ihtiyaçları doğrultusunda kan akımında değişiklikler olur. İstirahatte, yaklaşık 5 litre/dk olan kardiyak debinin yaklaşık %20'si iskelet kasına dağılır. Bu, her 100g kasa dakikada yaklaşık 4-7mL kanın dağıtımını izah eder. Fizik aktivite sırasında, bölgesel kan akımı egzersiz tipine, çevre koşullarına ve yorgunluğun derecesine bağlıdır. Egzersizde, artmış kardiyak debinin çoğunluğu (yaklaşık %85 kadarı)

çalışan kaslara yönlendirilir. Bu, 100g kas kitlesi başına dakikada yaklaşık 50-75 ml kan akımını gösterir. Aktif kaslar içinde bile, artmış kan akımı çok iyi düzenlenir, öyle ki dokunun yüksek glikolitik kapasitesi pahasına en büyük miktar, kasın oksidatif kısmına dağıtılır.

Egzersiz sırasında artmış kan akımından iki faktör sorumludur; artmış kardiyak debi ve kan akımının yeniden dağılımı. Lokal metabolik şartlar, nöral ve hormonal vasküler düzenleme kanı çeşitli dokularda aktif kaslara yönlendirerek kontrol eder. İskelet kasının kan akımındaki artış, vücut oksijen tüketimiyle orantılı olarak egzersiz yapan kasın vazodilatadr metabolitlerinin artışından dolaydır.

Egzersiz sırasında, parasempatik aktivite kesilir ve sempatik akım en üst düzeydedir. Bu değişiklikler sempatik postganglionik sinir uçlarından artmış norepinefrin salınımına neden olur. Plazma epinefrin düzeyleri de artar. Sonuç olarak, egzersiz yapan kaslar ve koroner ve serebral dolaşım dışındaki vücut vasküler yatağın çoğunluğu kısıtlanır. Hafif ve orta derecede egzersiz sırasında vücut soğuması lehine cilde olan kan akımı artar. Daha fazla iş yükü artışı ve artan kutanöz sempatik vasküler tonus, termoregülatör vazodilatör cevabı bastırđıđı için cildin kan akımı ilerleyici olarak azalır (2). Böbrek ve splanknik dokular kanda mevcut oksijenin sadece %10-25'ini kullanır. Sonuçta bu dokulara kan akımındaki ciddi azalma mevcut kan sunusunda bulunan oksijenin artmış aktarımından dolayı tolere edilebilir (80). Bazı dokular bunu gerçekleştiremez ve sadece, kendi kan sunularını baskırlar. İstirahat durumunda kalp, oksijenin yaklaşık %75'ini koroner kan akımına aktarır. Sınırlı miktardaki rezervden dolayı, egzersiz sırasında artmış miyokardiyal talep başlıca koroner kan akımında dört kat artışla sağlanır. Serebral kan akımı da keza istirahat akımına kıyasla egzersiz sırasında yaklaşık %25-30 artar (81). Ancak, maksimal egzersiz sırasında serebral kan akımı hiperventilasyon ve solunumsal alkalozla ilişkili olarak da azalabilir.

Egzersiz kesilmesi üzerine, sempatik akımın kalkmasına ve vagal aktivitenin yeniden hakim olmasına sekonder olarak kalp hızında ve kardiyak debide de ani bir azalma olur. Aksine kaslarda devam eden vazodilatasyondan dolayı sistemik vasküler rezistans bir süre daha düşük kalır. Sonuç olarak, arteryel basınc yaklaşık on iki saatlik geriye dönüş periyodu süresince sıklıkla egzersiz öncesi periyodun altına düşer. Kan basıncı daha sonra baroreseptör refleksler vasıtasıyla normal seviyede stabilize olur (82).

g- Egzersiz tipi ve kardiyovasküler cevap

Değişik tip egzersizler kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli yükler bindirir. İzotonik (dinamik) egzersizler büyük kas gruplarının hareketi sonucu oluşan musküler kontraksiyon olarak tanımlanır. Primer olarak kalpte bir volüm yüküne neden olur. İzometrik (statik)

egzersiz daha küçük kas gruplarının hareket etmeksizin sürekli kontraksiyonu olarak adlandırılır. Kalpte, volüm yükünden daha çok basınç yüküne neden olur. Hem kardiyak debi hem de oksijen tüketimindeki ciddi artış, hem de sistemik vasküler rezistanstaki düşüş, izotonik egzersiz tarafından ortaya çıkarılan akut yükü tanımlar. Tersine, izometrik egzersiz, kardiyak debi ve oksijen tüketiminde minimal değişikliğe yola açarken sistemik vasküler rezistansı arttırır. Üçüncü bir egzersiz tipi direnç egzersizidir. Bu, serbest ağırlık kaldırmak gibi, musküler kontraksiyonlar ile hareketi kullanarak ortaya çıkarılmış izometrik ve izotonik egzersizlerin bir kombinasyonudur. Spor veya uğraşlarla ilgili çoğu aktiviteler genellikle tüm üç tip egzersizi birleştirir (83).

g-1) İzotonik (Dinamik) egzersiz

İzotonik egzersize karşı akut kardiyovasküler cevaba, hem santral adaptasyon hem de egzersiz yapan kastan artmış oksijen alımı ve artmış oksijen dağıtımına neden olan periferik adaptasyonlar eşlik eder. Normal sedanter bireylerde, istirahat halinden maksimal egzersize geçişte oksijen velositesi (VO₂) yaklaşık olarak on kat artar (84). Maksimal VO₂' nin egzersiz eğiminin derecesi yada düzeyinin bir göstergesi olduğu düşünülür (85).

Koşmak gibi akut izotonik egzersiz sırasında, egzersiz yapan kaslarda splanknik ve renal damarların vazokonstriksiyonundan daha fazla vazodilatasyon olması sonucu total periferik rezistans düşer. Bu etki egzersiz arttıkça düşük egzersiz düzeyinde belirgindir ancak egzersiz arttıkça artış oranı azdır. Sonuç olarak, ard yük azalır ve kardiyak debi başlıca aktif kaslara yeniden dağıtılır. Bu değişiklikler lokal otheregülasyondan kaynaklanır ve doku metabolizması ile ilişkili lokal faktörler (hipoksi, asidik pH, ve lokal ısı artışı), sempatik vazodilatatör sinir uçlarının uyarılması ve dolaşan katekolaminlerin etkileri aracılık eder.

Uzamış dinamik egzersiz sırasında, iskelet kas metabolizması primer olarak aerobiktir ve adozin trifosfat üretimi için artmış talebi karşılamak amacıyla oksijen sunumunda ciddi bir artış gerektirir (85).

g-2) İzometrik (Statik) egzersiz

İzometrik egzersize akut kardiyovasküler cevaplar, izotonik egzersiz cevaplarından farklıdır. Ekstra iş yapmaksızın daha küçük kas gruplarının kasılmasını sürdürmek için ihtiyaç duyulan oksijen gereksinimleri daha düşüktür.

İzometrik egzersiz ile gerekli VO₂ kardiyak debide daha az artış ile devam ettirilir. Bölgesel kan akımındaki bu artış sınırlıdır çünkü lokal vazodilatasyon sürekli musküler kontraksiyonlar sırasında kan damarlarının mekanik kompresyonu nedeniyle engellenir (86).

Gerçekte , bölgesel kan akımı azalabilir. Bölgesel kan akımını devam ettirmek için, en azından kısmen kastan kaynaklanan reflekslerin aracılık ettiği düşünölen bir basınç cevabı ortaya çıkar. Kan basıncı artışının amplitüdü, hem relatif kas gerilimi hem de dahil olan kas grubunun külesiyle orantılıdır.

Kan basıncı artışı ve venöz dönüşte artış olmaması sonucu, atım volümü genellikle azalır. Statik egzersiz, bir basınç ya da sistolik yükü temsil eder. Daha yüksek kardiyak debiyi devam ettirmek için kalp hızı sıklıkla aktif kas gruplarının metabolik ihtiyaçlarıyla orantısız olarak artmalıdır (87).

g-3) Rezistans egzersiz

Rezistans egzersizler, kas tonusunda artış yaratarak, bir dirence karşı düşük ya da orta düzeyde hareketlerin tekrarlandığı aktivitelerdir. Rezistans egzersize, akut kardiyovasküler cevap hem izotonik hem de izometrik komponentlerin uzanımı olarak saptanır.

Ağırlık kaldırma, bu egzersiz tipinin prototipi olmakla birlikte yüksek izometrik komponenti olduğu düşünölmür. Ağırlık kaldırma sırasında kan basıncı ve kalp hızı cevabı kas kontraksiyonunun rölatif yoğunluğuna katılan kas gruplarının kitlesi ve kontraksiyonunun süresiyle orantılıdır (88). Ağırlık eğitimi egzersizlerinin kan basıncında akut artışa neden olduğu gösterilmiştir (89). Bunun kısıtlanmış kas kan akımı ve artmış kas geriliminin neden olduğu santral basınç cevabının aracılık etmesinin sonucu olduğu düşünölmektedir. Maksimal üst vücut direnç egzersizleri sırasında kalp hızı cevabı maksimal izotonik egzersiz sırasında görölenenden daha düşüktür (90). Bunun niçin maksimal rezistans egzersizi sırasındaki kalp hızı ile kan basıncı çarpımının, maksimal dinamik egzersiz sırasında gözlenenden daha düşük olduğunu açıklayacak faktörlerden biri olabileceğine inanılmaktadır.

Rezistans eğitimlerinin güvenliğine ilişkin daha önceki endişeler, orta düzeyde rezistans eğitim programlarının kalp hastalığı olan bireylerde bile güvenli olduğunun bir çok raporla ortaya çıkarılmasıyla çürütölmüştür. Şu anda, rezistans eğitimin kas gerilmesi ve esnekliğinin desteklenmesi için faydalı olduğuna, fakat muhtemelen tüm kardiyovasküler sağlığa izotonik egzersizlerden daha az ciddi oranda katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (91,92).

h- Egzersiz ve cinsiyet farklılığı

Az sayıda çalışma kadınların egzersize fizyolojik cevabını değerlendirmiştir, fakat bu cevapların kalitatif yönü erkeklerde görölenlere benzerdir ve temel olarak akut dinamik ve statik egzersizlere cevap olarak aynı fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Genç kızların submaksimal oksijen alımının herhangi bir seviyesinde erkeklerinkinden %5-10 daha fazla

kardiyak debiye sahip olması yönüyle, bazı kantitatif değişiklikler olmaktadır (93). Bu, muhtemelen kadınların erkeklerden %10 daha düşük hemoglobin konsantrasyonuna sahip olması ile açıklanır. Aynı miktarda oksijeni dağıtmak için, kardiyak debide kompensatuar olarak orantısal bir artış vardır. Kadınlarda maksimal aerobik kapasite, erkeklerden yaklaşık %50 daha düşüktür (94). Eğer yağsız vücut kitle indeksine ayarlanırsa, farklılık yaklaşık %5-10 azalır ki bu muhtemelen cinsiyet-spesifik farklılığı temsil eder.

Mutlak kas liflerinin sayısı ve lif tipi dağılımı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir (95). Açık olmayan sebeplerle erkeklerde kas lifleri hipertrofiye olup, erkeklerde kadınlardan daha fazla kesitsel kas kitlesi ile sonuçlanır. Kesitsel kas alanına göre ayarlanmış gerilim benzer iken, erkeklerde artmış kas kitlesi daha fazla izometrik gerilimi açıklar (96).

Potansiyel olarak önemli klinik anlamı olan diğer cinsiyet farklılığı, akut dinamik egzersiz sırasında atım volümünün artışı mekanizmasıdır. Erkeklerde diyastol sonu volümde hiç değişiklik olmadan veya küçük değişikliklerle ejeksiyon fraksiyonunda progresif bir artış vardır. Tersine kadınlar ejeksiyon fraksiyonunda ciddi bir artış olmaksızın diyastol sonu volümü arttırmaya eğilimlidir ki bu, egzersiz sırasında erkeklerde devam eden artışla kıyaslandığında ejeksiyon fraksiyonunda bir plato ile sonuçlanır (97).

1- Egzersiz ve yaşlanma

Yaşlanma, kardiyovasküler yapıda ve fonksiyonlarda değişikliklere yol açar ve bireyler arasında ciddi oranda değişiklik gösterir. Yaşlanmayla edinsel kalp hastalığı sıklığında bir artış meydana gelir ve normal yaşlanma ile hastalığın karşılıklı etkileşimi arasında ayırım yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yaşlanma ile sol ventrikül hipertrofisi ve izovolümik gevşeme zamanının uzaması hipertansif kalpte görülen değişikliklere benzer şekilde, erken diyastolik kompliansta bir değişikliğe neden olabilir (98). Güçlü bir atriyal kontraksiyon, diyastolün geç fazında artmış ventriküler doluşu sağlar (99). Sonuç olarak, sol ventrikül diyastol sonu volüm yaşla azalmaz, diyastol sonu basınç daha yaşlı bireylerde sıklıkla daha yüksektir (100). Sağlıklı bireylerde yaşlanmayla ejeksiyon fraksiyonu stabil kalırken (101) istirahat kardiyak debi azalır ya da değişmemiş olarak kalır (102). Yaşlı hastaların kardiyovasküler fonksiyonlarında egzersize bağlı değişiklikler, kısmen yaşın intrinsik selüler mekanizmaları üzerine etkisine ya da bu mekanizmaların otonomik düzenlenmesine bağlanabilir (103).

Egzersiz kapasitesi ve maksimal VO₂' nin yaşlanmayla birlikte azaldığı kaydedilmiştir (104). Ancak, yağsız vücut kitle indeksi için ayarlandığında maksimal VO₂' de yaş farkı en azdır (105). Egzersiz sırasında kardiyak debinin ölçümü daha yaşlı bireylerde iş

kapasitesi yada zirve VO2 sınırlarını arttıracak kardiyak debinin eksik olduğunu ortaya çıkarmada yetersiz kalmıştır. Yaşlanma ile maksimal iş performansındaki düşüş ve azalmış maksimal VO2 için net bir açıklama yoktur, ancak, bu olayı etkileyecek önerilen birkaç mekanizma vardır. Bu önerilen mekanizmalar iskelet kas yorgunluğunu, soluk almanın artmış iş yükünü ya da akciğer fonksiyonlarında tam azalma, kas kitlesinde farklılık, iskelet kasına azalmış kan akımını, azalmış oksijen ekstraksiyonunu ya da psikolojik faktörleri içerir. Fizik egzersizler sayesinde yaşla ilgili bu değişikliklerin bir dereceye kadar üstesinden gelinebilir. Bir yıl kondisyon yapan sağlıklı yaşlı bireyler maksimal VO2' de önemli artış göstermiştir. Bu iyileşmeler için potansiyel mekanizmalar, artmış bir beta-adrenerjik duyarlılık veya ard yükte azalmayı içerir (106).

Yaşlılarda egzersizin kardiyovasküler sisteme etkisi yönünden bazı önemli değişiklikler vardır. Yaşlılarda egzersiz sırasında herhangi bir iş yükünde maksimal kalp hızı cevabında bir azalma vardır ve bu gözlem muhtemelen azalmış sempatik cevap ile açıklanır. Sistol sonu volüm gençlerde olduğu gibi egzersizle azalmada yetersiz kalır. Bunun azalmış kardiyak inotropiyi ve ejeksiyona artmış impedansı temsil ettiği düşünülmektedir. Yaşlılarda egzersiz sırasında katekolamin düzeyi gerçekte daha yüksek olduğu için bu değişiklikler azalmış dolaşan katekolamin üretimine bağlanamaz. Genç bireylerden diğer fark, diyastol sonu volümde daha büyük bir artıştır. Atım volümü Frank-Starling mekanizmasının kullanımına sekonder olarak artar. Bu değişiklikler herhangi bir özel egzersiz yükünde yaşlılarda ve gençlerde benzer kardiyak debi ile sonuçlanır. Ancak, artmış kardiyak debi ulaşmak için mekanizmalar bariz olarak farklıdır. Genç bireylerde kardiyak debi, adrenerjik aracılı cevaplar (artmış kalp hızı, azalmış sistol sonu volüm ve sol ventrikül ejeksiyonuna azalmış impedans) kullanılarak arttırılırken, yaşlılarda ana olarak yaşa bağlı beta-adrenerjik yanıtaki azalmayı kompanse eden Frank-Starling mekanizmasının etkili kullanımına dayanır.

Ejeksiyon fraksiyonu egzersizde ve istirahatte, kalp hastalığının klinik olarak tanımlanmasında ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmede kullanılır. İstirahat ejeksiyon fraksiyonu yaşla değişmez ve hem genç hem de yaşlı sağlıklı bireylerde egzersiz sırasında artar (107).

IV-) KARDİYAK BÜYÜME VE HİPERTROFİ

Kalbin büyümesi, değişen çevresel ve patolojik durumlara cevap olarak, embriyogenez, postnatal gelişme, yetişkinlik ve yaşlılık dönemlerinden oluşan dinamik bir olaydır. Kardiyak büyüme hücresel seviyede, hiperplazi (hücre sayısında artış), ve hipertrofi (hücre büyüklüğünün artışı) veya her ikisinin kombinasyonu arasındaki etkileşimlerin bir

sonucudur. Bu mekanizmaların her birinin önemi, hücre tipi, gelişme evresi ve büyüme uyarısının özelliğine bağlıdır. Hücre büyümesinin bu iki formu apoptozis veya programlanmış hücre ölümü ile değişken olarak kontrol edilir (1). Bu fenomen, kardiyogenez sırasında kalbin yapısının belirlenmesi ve boşlukların oluşumunda önemlidir ve patolojik kardiyovasküler büyüme genellikle gelişim programları, mekaniksel deformasyon ve çeşitli kombinasyonlarda hasar ile oluşturulur. Bu oluşumlar, kardiyovasküler fenotipi değiştiren biyokimyasal sinyalleri uyarır.

Kardiyak hipertrofi, kalp kası kitlesindeki artışın büyük bir oranda farklılaşmış kardiyomyositlerin büyüklüğünün artışı ile oluşan bir süreçtir. Kardiyomyositler toplam hücre sayısının sadece 1/3'ünü oluşturmasına rağmen, kardiyak hacmin toplamının yüzde 70'inden daha fazlasından sorumludur. Kardiyak hipertrofi fizyolojik ve patolojik olmak üzere sınıflandırılabilir (108).

a- Fizyolojik hipertrofi

Fizyolojik hipertrofi, embriyonik gelişme sırasındaki kardiyogenez, postnatal kardiyak büyüme, yaşlılık sırasında gelişen kalp boyutlarındaki hafif artış ve atletik eğitime cevap olarak kalp boyutlarındaki artışı içerir. Anne karnındaki kardiyak büyümenin en erken evresi, kontraktıl aktivitenin yokluğuna rağmen oluşabildiği için, genetik olarak belirlenmiş bir gelişme programına bağlıdır. Bunun sonrasında, normal kardiyak fenotipin gelişiminde mekanik kuvvetler gittikçe önem kazanmaya başlar. Embriyonik periyod boyunca ve doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içerisinde, myositlerin hiperplazisi ve hipertrofisine bağlı olarak kardiyak büyüme oluşur. Klasik olarak, yetişkin myositlerin hücre siklusuna tekrar girme yetenekleri yoktur (terminal olarak farklılaşmış). Yetişkin kardiyomyositte, DNA sentezi açık olarak ya multinukleasyona veya poliploidiye (tek bir nukleusun DNA miktarının artışı) neden olabilir. Buna karşın, erken postnatal periyottan sonra, normal durumlarda kardiyomyositlerin bölünebilmesi hakkında çok az kanıt mevcuttur (109,110). Terminal olarak farklılaşmış kardiyomyositte hiperplazinin tekrar aktive olabilme kapasitesi, hipertrofik ve yetersizlikteki kalpte potansiyel olarak önemli olan teropatik yararları olan, ciddi bir araştırma alanıdır (111).

Doğumdan ergenliğe kadar, memeli kalbi, kitlesinde altı kat artışa maruz kalır. Normal kalp/vücut ağırlığı oranı türe özgüdür. Vücut büyüklüğüne göre en büyük kalpler, fırlama aktivitesinden ziyade devamlı egzersiz yapmak ihtiyacında olan hayvanlarda mevcuttur (112). İnsanlarda, şiddetli, uzun süreli egzersiz eğitimleri kardiyak kitlenin artışına neden olur. Koşma gibi izotonik egzersizler, duvar kalınlığının çapa oranının normal oluşu ile karakterize,

ekzantrik hipertrofi oluştururken, yük kaldırma gibi izometrik egzersizler, duvar kalınlığının çapa oranının artışı ile karakterize konsantrik hipertrofi oluşumunu uyarır (2). Yaşlı hayvanlar ve organik kalp hastalığı olmayan insanlarda, yaşa bağlı periferik vasküler esnekliğin azalmasına bağlı olarak hafif konsantrik sol ventrikül hipertrofi gelişir. Fizyolojik hipertrofi ile beraber olan moleküler, biyokimyasal ve patolojik değişiklikler nitelik ve miktar olarak patolojik hipertrofi ile beraber olan değişikliklerden farklıdır. Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan fizyolojik çalışmalar, izole kas ve dokunulmamış kalp fonksiyonlarında hiçbir değişiklik olmadığını göstermiştir. Ayrıca eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesinin moleküler belirleyicilerindeki değişikliklerle ilişkili olarak çok az kanıt mevcuttur. Hepsinden önemlisi, epidemiyolojik veriler atletik eğitim sonucu oluşan hipertrofi ile ilgili olarak herhangi bir olumsuzluk bildirilmemiştir. Bu nedenle atletlerdeki fizyolojik hipertrofiyi, hipertrofik kardiyomyopatiden ayırmak önemlidir (113).

b- Patolojik hipertrofi

Patolojik hipertrofi, kardiyak iş yükündeki bölgesel veya global anormal artışa karşı, önemli adaptasyon cevabıdır. İlk olarak, kompanse hipertrofide, kardiyak kitledeki artış duvar stresini normalleştirmeyi, egzersiz ve istirahat sırasında normal kardiyovasküler fonksiyonları devam ettirmeyi sağlar. Patolojik hipertrofi için uyarı yeterli derecede şiddetli ve uzun süreli ise, dekompanse hipertrofi ve kalp yetersizliği oluşur. Sistemik veya pulmoner aşırı gerilim, sol ventrikül çıkış yolu obstriksiyonu veya aort koarktasyonunda olduğu gibi basınç yüklenmeleri patolojik hipertrofi oluşmasına neden olur. Basınç yüklenmeleri sistolik duvar stresinin artışına yol açar ve konsantrik hipertrofi oluşmasına neden olur. Mitral veya aort yetersizliği, arteriyovenöz fistüller gibi hacim yüklenmeleri de patolojik hipertrofi oluşumuna neden olur. Son olarak bahsedilen durumlar ya diyastolik duvar stresinde artışa (mitral yetersizliği) veya hem sistolik hem de diyastolik duvar stresinde (aort yetersizliği ve arteriyovenöz fistüller) artışa yol açarlar ve ekzantrik hipertrofiye neden olurlar. İnfarktüs alanının hemen yanındaki veya uzağındaki canlı miyokardiyumda oluşan bölgesel hipertrofi ekzantrik hipertrofi karakteristiklerine sahiptir.

Patolojik hipertrofinin artmış eksternal işteki artışa bağlı olması prensibinde istisnalar mevcuttur. Örnek olarak, hipertrofik kardiyomyopati, sarkomerik proteinlerin, özellikle betamyozin ağır zincirdeki bir nokta mutasyona bağlı olarak oluşur. Bu mutasyonlar, artmış periferik hemodinamik ihtiyaçlar olmaksızın, masif asimetric veya konsantrik hipertrofi oluşmasına neden olur. Hipertrofinin bu genetik formunu karakterize eden masif myofibriler düzensizliğin, internal kardiyak işi arttırarak kardiyak kitleyi arttırması olasıdır (5,114).

V-) ATLET KALBI

Görünüş olarak sağlıklı yüksek antrenmanlı atletlerin kalbinin yapısal karakteristikleri, normal bireylerinkinden bariz olarak farklıdır. Yaşa bakılmaksızın, egzersiz eğitimini kalbin boyutlarında artış izler ve bu hipertrofi artmış iş yüküne normal biyolojik cevap olarak görülür. Eğitimin süresi kalbin boyut ve yapısını etkiler. Kısa süreli eğitim, submaksimal kalp cevabında ve maksimal VO₂' de bir iyileşme olsa bile, kardiyak boyutlarda değişikliklerle ilişkili değildir (18,19). Uzamış dayanıklılık çalışmasını sol ventrikül genişlemesi izler ki bu egzersiz eğitim programının kesilmesinden sonra eğitim öncesi seviyeye geriler. Bu gerileme bariz olarak herhangi bir zararlı etki ile ilişkili değildir (115). Değişik eğitim formlarına kalbin yapısal cevabı bakımından bireyler arasında bariz farklılık vardır. Atlet kalpleri arasında yapısal ve boyut farklılıkların spesifik eğitim taleplerini yansıttığı açıktır (116).

İzotonik olarak antrenmanlı atletler, duvar kalınlığında hafifçe artış ile karakterize ekzantrik bir hipertrofi ve normal bir volüm kalınlık oranıyla diyastol sonu volümde artışa maruz kalır. Dayanıklı atletler daha fazla multivalvüler yetmezliğe sahiptir. Sebep tam olarak açık değildir, fakat bu atletlerin kalbinde triküspit ve mitral kapaklarında daha büyük diyastol sonu çapını yansıtabilir (117). Tersine, izovolümetrik egzersizle uğraşan atletlerde sedanter bireylere kıyasla diyastol sonu volümde az farklılık ve simetrik olarak kalınlaşmış interventriküler septum ve ventrikül duvarı olarak tanımlanan konsantrik hipertrofi gösterir. İzometrik egzersiz ile konsantrik hipertrofi, ventrikül kompliyansı ile ilişkili değildir. Anabolik steroid kullanan izometrik eğitimli atletlerde diyastolik doluş ölçümlerinin belirgin olarak anormal olduğunun kaydedilmesi ilginçtir. Bu çalışmalar, anabolik steroidlerin artmış miyokardiyal kalınlaşmaya yol açarak normal fizyolojik hipertrofiyi değiştirdiğini göstermektedir (118).

Bu değişikliklerin miyokardiyal kan akımı ve uzun dönem kardiyovasküler sağlık için klinik anlamı bilinmemektedir. Egzersiz eğitimine cevap olarak meydana gelen fonksiyonel hipertrofi kronik hastalık durumlarına sekonder olarak meydana gelen patolojik hipertrofidan farklıdır. Eğitimle ilişkili kardiyak hipertrofiye, genellikle kronik patolojik basınç yükünde görülen sol ventrikülün zayıflaması eşlik etmez. Seçkin atletlerin kalpleri sedanter kontrol bireylerin kalbinden daha geniş olmalarına rağmen, boyut genellikle vücut ölçüsüne veya artmış diyastol sonu volümüne göre normalin üst sınırındadır. Yüksek oranda eğitimli atletlerde yapılan bir çalışma, sol ventriküler kavite çaplarının geniş oranda değiştiğini fakat bireylerin yaklaşık yüzde on beşinde dilate kardiyomiopati ile kıyaslanabilir derecede artmış olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sistolik disfonksiyonun yokluğundan dolayı bu kaviter

genişleme çok muhtemelen uzun süreli, sonucu ve önemi bilinmeyen aşırı fizyolojik adaptasyonun sonucudur. Şu anda, spesifik egzersiz eğitim formunun normal kalbe zararlı olacağını gösterecek zorlayıcı bilimsel bulgu yoktur. Aksine, atletlerin kardiyak fonksiyonel kapasitesi atım hacmi ve maksimal kardiyak debi yönünden sağlıklı sedanter bireylerinkinden çok daha büyüktür (119).

Bir atletin kardiyovasküler muayene sonuçları diğerlerinden ayrılan özelliklere sahiptir. Nabız sayısının dakikada 30-40 kadar düşük olduğu istirahat bradikardisi ve kalp hızında abartılı bir solunumsal değişkenlik vardır. Bradikardi kondisyonla ilişkili artmış vagal tonüsten dolayıdır ve eğer atlet öbür türlü asemptomatik ise spesifik müdahale gerektirmeyen fizyolojik adaptasyonu ifade eder. Apikal impuls sol ventriküler genişlemeden dolayı hafifçe yer değiştirebilir fakat geniş yer değiştirme aynı zamanda eşlik eden kardiyak patolojiyi gösterir. Daha büyük atım hacmini ya da atriyoventriküler kapakların genişlemiş anulusundan dolayı fonksiyonel kaçakları yansıtan kısa sistolik üfürümler de göreceli olarak yaygındır (119).

Elektrokardiyografik anormallikler yüksek eğitilmiş atletlerde sık görülür. Bunlar sinüs bradikardisi ile sinüs aritmisi, sinüs pause ile ara sıra olan junctional kaçak atımlar, birinci derecede atriyoventriküler blok ve hatta Mobitz tip-I ikinci derece atriyoventriküler bloğu içerir. Bunlar muhtemelen vagal aracılıklıdır ve atropin verilmesi ve egzersizle ortadan kaybolur. Morfolojik P dalga değişiklikleri sıklıkla atriyal genişlemenin sonucu olarak fark edilir. İnferior derivasyonlarda T dalga inversiyonu ile ilişkili ventriküler hipertrofiyi gösteren QRS voltaj değişiklikleri sıklıkla görülür. Juvenil T dalga paterni (anteriyor derivasyonlarda T dalga negatifliği) ve yükselmiş erken T dalga çıkışı sıklıkla görülür (120).

Göğüs röntgeni simetrik globüler kardiyomegali ile 0.5-0.6 arasında kalp toraks oranı ortaya koyabilir. Bu bulgular patolojik olarak düşünülmez.

Ekokardiyografik inceleme fizik kondisyonla ilişkili kardiyak hipertrofiyi değerlendirmede en iyi yöntemdir ve fonksiyonel hipertrofiyi, hipertrofik kardiyomiyopatiden ayırmada yararlıdır. Zaman zaman, 13 mm'den daha fazla sol ventriküler duvar kalınlığı ya da asimetrik septal hipertrofi tanısal güçlük çıkarır. Ayırım önemlidir, çünkü hipertrofik kardiyomiyopati egzersiz sırasında ani ölüm riski taşır. Bu durumlarda, akrabaların taranması ve fizyolojik hipertrofi durumlarında hipertrofinin gerilemesini uyaracak kondisyonsuz bir periyot gösterilebilir. Klinisyenin rolü kondisyonlu duruma fizyolojik adaptasyonu tanımak ve bu adaptasyonları genel popülasyondaki gibi atletlerde aynı sıklıkta meydana gelen patolojik durumlardan ayırmaktır (121).

VI-) SOL VENTRİKÜL KİTLESİ VE SİSTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Ekokardiyografi (EKO), kalbin anatomisi ve fonksiyonları hakkında önemli bilgiler sağlar. Kalp boşlukları, interventriküler septum (İVS) ve sol ventrikül arka duvar (SVAD) kalınlıkları ile sol ventrikül kitlesi (SVK) ve SVK indeksi (SVKİ) ölçümlerinin yanısıra ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile fraksiyonel kısalma (FK) sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde en sık kullanılan incelemelerdir.

a- Sol ventrikül boyutları ve kitlesi ölçümü

M-mod ekokardiyografi ile SVK ve SVKİ ölçülebilir. Bunun için, diyastol sonunda İVS kalınlığı, SVAD kalınlığı ve sol ventrikül diyastol sonu (SVDS) çaplarından yararlanılır. Sol ventrikül kitlesi hesaplandıktan sonra, bunun vücut yüzeyine bölünmesiyle; kitle indeksi elde edilir. Sol ventrikül kitle indeksinin normal değeri; kadınlarda $76 \pm 18 \text{ gr} / \text{m}^2$, erkeklerde $93 \pm 22 \text{ gr} / \text{m}^2$ 'dir.

M-Mod yöntemiyle sol ventrikül kitlesi'nin hesaplanmasında klasik sol ventrikül M-Mod kayıtlarından yararlanılır. Sol ventrikül kitlesi ölçümü için şu formül (devereux formülü) kullanılabilir (122).

$$\text{SVK} = 1.04 * (\text{SVDS çap} + \text{İVS diyastolik çap} + \text{SVAD diyastolik çap})^3 - (\text{SVDS çapı})^3 - 13.6$$

SVK, gram cinsinden hesaplanır ve vücut yüzeyine göre SVKİ (gr / m^2) belirlenir (122).

M-Mod yönteminin tek boyutlu olma özelliği önemli bir sınırlamadır. Bu nedenle, iki boyutlu yöntemle SVK'ni ölçme modelleri geliştirilmiştir. Bunlardan başlıca 2 tanesi kullanılmaktadır. Bu yöntemler alan uzunluk yöntemi ve tepesi kesik-elipsoid modeldir.

Alınacak kesitte endokardın mümkün olduğunca fazla görülebilmesi istendiğinden kısa eksen görüntülerinden yararlanılır. Amerikan Ekokardiyografi Derneği komitesi (122) bu amaçla papiller kas düzeyinde parasternal kısa aks konumunun kullanılmasını önermektedir.

Diyastol sonu frame'leri seçilir ve total alanı belirlemek için iç ve dış sınırlar (kavite ve epikard sınırları) çizilir. Papiller kaslar kaviteye dahil edilir. Ayrıca diyastol sonu 4 boşluk kayıtları da alınır ve maksimum major eksen ölçümü yapılır. Alan uzunluk yönteminde tüm major eksen kullanılır, "tepesi kesik elipsoid model"de ise major eksen minör eksenin en geniş olduğu düzeyden iki parçaya bölünür, her iki yöntemle de bir dizi karmaşık formülle miyokard hacimleri ölçülür. Ekokardiyografi cihazındaki bilgisayar teknolojisi ile bu formüllerle uğraşmamıza gerek kalmadan ölçüm sonuçlarını almamız mümkün olmaktadır.

Normal Değerler (Tepesi kesik elipsoid model ile):

~~SVK için; kadınlarda; 108± 21 gr., erkeklerde 148± 26 gr., SVKI için kadınlarda 66± 11 gr/m²., erkeklerde 76 ±13 gr/m².’dir (122).~~

b- Sistolik fonksiyon

Ventrikülün sistolik fonksiyonu, 2-D ve M-Mod EKO ile diyastol sonu ve sistol sonu ölçümleri arasındaki fraksiyonel değişiklikler hesaplanabilir. Sol ventrikül diyastol sonu (SVDS) ve sistol sonu (SVSS) çapları, sistol ve diyastolde alan ve hacimleri değerlendirilerek fraksiyonel kısalma, fraksiyonel alan değişikliği ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. İki boyutlu EKO ile duvar hareketlerindeki hipokinezi, akinezi ve diskinezi gibi bozukluklar gözlemlenebilir.

Doppler çalışmaları ile de sol ventrikül fonksiyonu ve kalp siklüsü incelenebilir. Miyokard performans indeksi (MPI) ile global (sistolik ve diyastolik) sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilebilir (123).

b-1) İki boyutlu (2D) ekokardiyografi

2D ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu kalitatif olarak değerlendirilebilir ve segmenter duvar hareket bozukluğu tespit edilebilir. Ayrıca bu yöntemle sol ventrikül çevresi birçok düzlemde görüntülenerek, odacık hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. Bunun için değişik algoritmalar önerilmiş olup, çoğunda ventrikülün elips şeklinde bir küre olduğu varsayılarak, hacim hesaplamasında çap-uzunluk ya da alan- uzunluk formülleri kullanılmaktadır (124). Günümüzde sol ventrikül hacmini hesaplama konusunda en çok kullanılan algoritma “Simpson” kuralına dayanır. Bu yöntemde sol ventrikül birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve hacim ile ejeksiyon fraksiyonu buna göre hesaplanır. “Simpson” kuralının değişik modifikasyonları kullanılmakla birlikte, en iyi sonuç vereni, apeksin hacmini elipsoit olarak varsayan bir modifikasyondur (125).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren en iyi parametrelerden birisi EF’ dir. Diyastolik kan hacmi içinden sistol sırasında atılan hacmin oranı olarak tanımlanır (EF= (SVDS hacim-SVSS hacim) / SVDS hacim).

Ejeksiyon fraksiyonu’nun hesaplanabilmesi için klasik olarak diyastol sonu ve sistol sonu hacim ölçülmelidir. Ayrıca hacim hesaplanmadan çap ölçümüne dayanan yöntemler de vardır. Bu yöntemin prensibi, çeşitli konumlardan (sol ventrikül tabanı, proksimal ve distal 1/3 ü) çap ölçümleri yapılması, uzun ekseninde fraksiyonel kısalmanın ölçülmesi ve şu formülle EF’nun hesaplamasına dayanır:

$$EF = \frac{(SVDS\text{çap}^2 - SVSS\text{çap}^2)}{SVDS\text{çap}^2} + 1 - \frac{(SVDS\text{çap}^2 - SVSS\text{çap}^2)}{SVDS\text{çap}^2} * FK$$

Ejeksiyon fraksiyon değerleri kalp hızından, kontraktilite'den, ön yük ve arka yük' ten etkilenir. Hacim ölçümlerindeki hatalar EF değerlerine daha az oranda yansır. Endokard sınırlarının iyi belirlenemediği durumlarda sistol sonu ve diyastol sonu çizimlerinde bir ölçüde hayali çizimler kullanıldığından hacim ölçümü hatalı olur. Ancak gerek sistol gerekse diyastol için aynı hata yapıldığından ve EF formülüne bu iki değer de alınıp oranlama yapıldığından hatanın EF ölçümüne yansması çok fazla olmaz. Ekokardiyografi ile EF ölçümlerinin birkaç kez tekrarlanıp, ortalama değerlerin alınması uygun olur.

EF ölçümlerinde güçlük oluşturan durumların başında atriyal fibrilasyon'un varlığı gelir. Bu durumda çok sayıda ölçüm yapmak ve EF değerlerini daha geniş bir aralıkta ifade etmek düşünülebilir (0.40-,0.50 gibi). EF değeri olarak kesin bir rakam vermek yerine yaklaşık EF değerinin belirtmek daha uygundur.

Normal EF %60 üzeri kabul edilse de bu kesin bir sınır değildir. Kullanılan yöntem ve hastanın cinsiyetine göre farklı normal değerler söz konusudur. Örneğin modifiye Simpson yöntemine göre normal EF değeri kadınlarda $0,60\pm0,10$, erkeklerde $0,70\pm0,07$ olarak belirtilmektedir.

Koroner arter hastalığı yanısıra sistemik hipertansiyon, miyokarditler, kardiyomyopatiler, hipotiroidi, nöromuskuler hastalıklar ve lupus (SLE) gibi çeşitli durumlarda EF düşük bulunabilir (126,127).

FK' da sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir parametredir ve şu formüle göre hesaplanır: $FK = (SVDS\text{çap} - SVSS\text{çap}) / SVDS\text{çap}$. Normal Değeri= 0.18-0.42 (126).

2D ekokardiyografi ile bakılabilen diğer bir parametre de "fraksiyonel alan değişimi" olup, sol ventrikül diyastol sonu alan ile sistol sonu alan arasındaki farkın sol ventrikül diyastol sonu alana oranıdır. Normalde bu oran 0,36-0,64'dür. Sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi de 2D ekokardiyografi ile hesaplanabilmektedir.

Ventrikül hacim ölçümlerinde karşılaşılan en büyük problem, endokardı en iyi biçimde gösterecek yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesindedir. Son yıllarda endokard sınırlarının daha iyi belirlenmesini sağlayan yöntemler geliştirilmiştir. "Akustik Quantifikasyon" yönteminde, sinyal güçlerine göre doku ile kanın ayırımı yapılarak, kenar sinyalleri belirlenmektedir. "Color Kinesis" bu yönteme dayalı yeni bir ekokardiyografik teknik olup, kardiyak siklus boyunca endokard hareketlerinin izlenmesi ve renklerle şifrelendirilmesi yoluyla global ve segmenter ventrikül duvar hareketlerinin büyüklüğü, zamanlaması ve süresi hakkında bilgi verir.

b-2) M- Mod ekokardiyografi

~~M-mod kayıtlarda sol ventrikül boşluğunun boyutları ve duvar kalınlıkları ölçülebilir.~~

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin (American Society of Echocardiography) önerileri doğrultusunda ölçümler, diyastol sonunda (QRS kompleksinin başlangıcında) ve sistol sonunda (sol ventrikül arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktada) yapılmalıdır (128). Yankılanmaları ve artefakt görüntüleri engellemek için bu ölçümler uç noktadan uç noktaya yapılmalı; ayrıca ölçümlerin güvenli olması için, ışın ventrikül uzun aksına dik olmalıdır.

M-mod eko ile sol ventrikül hacimleri ve boyutları ile ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma da hesaplanabilmektedir. Bu ölçüm, sol ventrikülün yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonunu yansıtır, dolayısıyla sol dal bloğu gibi kalp kasılmalarının eş zamanlı olmadığı durumlarda ya da segmental dissinerji varlığında yanlış yorumlara neden olabilir (129).

Sistolik fonksiyonun M-mod eko ile değerlendirilebilen diğer göstergeleri; ön mitral kapakçığın end-diyastolde interventriküler septuma olan uzaklığı olarak ifade edilen EPSS (E-point septal separation) ile aort kökünün ön - arka hareket derecesidir. Sistolik disfonksiyonda, EPSS 7 ' nin üzerinde olup, aort kökü hareketi azalmıştır. Tablo - 1 'de normal M-mod ölçümleri verilmiştir.

MİTRAL ANÜLER HAREKET AMPLİTÜDÜ ÖLÇÜMÜ:

Sol ventrikülün pompa fonksiyonundan büyük oranda dairesel dizilmiş miyokard liflerinin sorumlu olduğu eskiden beri bilinmektedir (130). Ancak 1980 'li yıllarda yapılmış çalışmalarda, miyokardiyal lif dizilimindeki karmaşıklıktan söz edilmiş ve subendokardiyal yerleşimli longitudinal liflerin önemi vurgulanmıştır (131). Dairesel dizilmiş liflerin kasılması ile sol ventrikül kısa ekseninin çapında azalma olurken, longitudinal liflerin kasılması uzun eksen çapında azalmayla sonuçlanır. Kardiyak siklus boyunca kalbin epikardiyal yüzeyi pratikte hareket etmemekte ve sol ventriküler ejeksiyon, ancak atriyoventriküler düzlemin yer değiştirmesiyle gerçekleşebilmektedir (132). Sistolde, longitudinal liflerin kontraksiyonu sonucu atriyoventriküler düzlem apekse doğru hareket etmekte, diyastolde ise apeksten uzaklaşmaktadır. Kardiyak siklusta göğüs duvarı ile kalbin apeksi arasındaki mesafe sabit kaldığından, iki-boyutlu görüntü kılavuzluğunda M-mod ekokardiyografi ile atriyoventriküler düzlemin torakal yüzeye göre yer değişikliği ölçülebilmekte, bu ise, aynı zamanda atriyoventriküler düzlemin intraventriküler yer değişikliğini göstermektedir (133). Ayrıca doku Doppler ile bu düzlemin hareket hızları da değerlendirilebilmektedir.

Birçok çalışmada, kalbin uzun eksen hareketinin sol ventrikülün global performansı hakkında önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir (134,135). Bölgesel kontraksiyon bozukluğunda, M-mod ile fraksiyonel kısalma ve klasik ejeksiyon fraksiyonu ölçümü yanılığa yol açabilmekte, ayrıca bazı hastalarda kötü görüntü kalitesi nedeniyle endokard sınırları iyi seçilemediğinden sağlıklı ölçüm yapılamamaktadır. Buna karşılık mitral anulusun sistolik hareketi dört ayrı bölgeden (septal, lateral, anterior, posteriyor) incelendiğinde, sol ventriküler kontraksiyon asimetrik olsa bile, sistolik performans doğru bir şekilde değerlendirilebilmekte ve. atriyoventriküler düzlemin fazla ekojenitesi nedeniyle, ölçüm kolay ve de hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir.

TABLO- 1: Normal M-mod ölçümleri.

• Sol ventrikül diyastol sonu çap	37 – 56 mm
• Sol ventrikül sistol sonu çap	26 – 36 mm
• İnterventriküler septum ekskürsyonu	6 – 11 mm
• İnterventriküler septum % kalınlaşması	% 27 – 70
• Sol ventrikül posteriyor duvar ekskürsyonu	9 – 14 mm
• Sol ventrikül posteriyor duvar % kalınlaşması	% 25 – 80
• Ejeksiyon fraksiyonu	% 48 – 78
• % Fraksiyonel kısalma	% 28 – 41
• Sol ventrikül kitlesi	erkek ≤ 294 gr kadın ≤ 198 gr
• Sol ventrikül kitle indeksi	erkek ≤ 134 gr / m ² kadın ≤ 110 gr / m ²
• Mitral kapak EPSS	≤ 7 mm

b-3) Sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde doppler yöntemleri

Son yıllarda sol ventrikül zaman aralıklarının ölçümünde doppler yöntemine giderek daha sık başvurulmaktadır. Preejeksiyon periyodun (PEP) sol ventrikül ejeksiyon süresine (SVES) oranı sistolik fonksiyonla ilgili önemli bir göstergedir ve ekokardiyografik olarak uygun akustik pencerelerin elde edilemediği ve endokard sınırlarının iyi belirlenemediği durumlarda sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde çok yararlıdır. PEP

ölçümünde EKG' de QRS başlangıç noktası ile aort ejeksiyon peryodunun başlangıç noktası arasındaki süre dikkate alınır.

Sol ventrikülün ejeksiyon süresinin ölçümünde ise aort ejeksiyon akımının başlangıcı ile sonlanması arasındaki süre kullanılır.

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu bozulduğunda PEP uzar, SVES kısalır ve dolayısıyla PEP/SVES oranı artar. Sistolik fonksiyon bozukluğunda ayrıca interventriküler relaksasyon zamanı (IVRZ)' de uzar. PEP'un kalp hızına göre düzeltilmesi ile (RR aralığının kareköküne bölünerek) elde edilen sonuçların EF ile daha iyi korelasyon gösterdiği gözlenmektedir. Sol ventrikül fonksiyonu bozuk olan hastaların önemli bir bölümünde mitral yetersizliğin bulunabileceği göz önüne alınarak, sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde yeni bir parametre geliştirilmiştir. Burada sol ventrikül ejeksiyon süresi' nin mitral yetersizliği süresine oranı kullanılmaktadır. Mitral yetersizliği (MY) süresinin ölçümünde yetersizlik akımının başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki süre dikkate alınır. Bu oran ile EF değerleri arasında anlamlı korelasyon vardır (SVES/MY süresi<0.65'nin EF<0.55 için duyarlılığı %89-100, özgüllüğü %71-92 dir). Ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde SVES/MY süresinin ölçümü, (PEP) /SVES ölçümüne üstünlük sağlamamaktadır.

Kaliteli 2 boyutlu görüntülerin varlığında çok daha sağlıklı sonuçlar alınmaktadır. Trans özofagiyal ekokardiyografi (TEE) ile kaliteli görüntülerin elde edilebilmesi mümkünse de sol ventrikül ile ilgili ölçümlerde bu yöntemin yararı sınırlıdır. Ayrıca incelemeyi yapan kişinin deneyiminin önemi de yadsınamaz.

Normal diyastolik volüm; $95.5 \pm 19.4 \text{ ml/m}^2$, normal sistolik volüm; $38.6 \pm 9.5 \text{ ml/m}^2$ dir. Bu normal değerler kullanılan yöntem ve cinsiyete göre önemli değişiklikler göstermektedir (136-138).

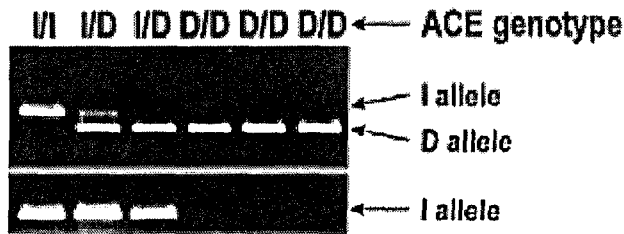
C-) GEREÇ VE YÖNTEM

a. Olgular

Bu çalışmada, 40 sağlıklı uzun mesafe koşucusu aktif erkek atlet sporcularda (yaş ortalaması 23.4 ± 1.8 yıl) periferik kandan ADE genotipleri çalışıldı ve olgular üç ADE genotip (DD, DI ve II) grubuna ayrılarak, ADE gen polimorfizminin sol ventrikül boyutları, sol ventrikül kitlesi (SVK) ve SVK indeksi (SVKİ) ile fonksiyonları arasındaki ilişkisi araştırıldı. Tüm olgulara tam ekokardiyografik (EKO) ve elektrokardiyografik (EKG) tetkik ve rutin biyokimyasal analiz yapıldı. Atletlerin hepsi çeşitli yıllarda ulusal ve uluslararası yarışmalara katılmış dayanıklı atletlerdi. Olguların hiç birisi anabolizan steroidler dahil herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Her bir olgunun sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçları en az 5 dakika dinlenmeden sonra yatar pozisyonda her iki koldan ERKA marka civalı bir sfigmomanometer ile ölçüldü ve dakika kalp hızları (KH) kaydedildi. Olguların kiloları (kg), boylarının (m) karesine bölünerek beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı (kg/m^2). Detaylı anamnezleri de alınan tüm olguların kardiyak ve genel fizik muayeneleri yapıldı ve herhangi bir patolojik özellik saptanmadı.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) genotip tayini ve polimorfizm tipleri

İnsan ADE geni kromozom 17q23 de lokalize olmuştur. 287-bp I/D polimorfizm ADE geninin 16. intronunda yerleşmiştir. Genomik DNA, olguların tümünde periferik kanın alınarak standard phenol/chloroform ile hazırlanmasıyla elde edilmiştir (139). Polymerase chain reaction (PCR) metoduyla ADE geninin 16.intronundaki I ve D alelleri araştırıldı(9). DNA çoğaltma işlemi 35 siklus boyunca 94° , 60° ve 72°C ısı altında denatürasyon, yayılım ve yapışma işlemi gerçekleştirildi. Çoğaltılan fragmanların büyüklüğü UVI Gel Documentation systeminde %2 agarose jel elektroforeziyle saptandı.



PCR Metodu yoluyla ADE (=ACE) genotipinin tayini

b. Ekokardiyografik inceleme

Tüm olgulara Kontron-Sigma Ekokardiyografi cihazı ile, 2,8 Mhz. Prob kullanılarak sol lateral pozisyonda ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak tam ekokardiyografik inceleme yapıldı (122).

M-mod yöntemiyle parasternal uzun eksen penceresinde sol ventrikül diyastol sonu (SVDS) ve sistol sonu (SVSS) çapları (mm), sol ventrikül arka duvar (SVAD) ve interventriküler septum (IVS) kalınlıkları (mm) sistol ve diyastol sonunda ölçüldü. Devereux formülüne göre sol ventrikül kitlesi (g) hesaplandı ve bunun beden yüzeyine bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (g/m^2) elde edildi.

SVSS ve SVDS hacimleri apikal dört boşluk penceresinde iki boyutlu (2D) yöntemle ölçüldü ve Simpson kuralına göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı ((SVDS hacmi-SVSS hacmi)/ SVDS hacmi). Doppler yöntemi kullanılarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi; bu amaçla mitral erken doluş ve geç doluş (atriyal) akım hızları oranı (E/A oranı), E dalgası deselerasyon zamanı (DZ), apikal dört boşlukta renkli M-Mod yöntemi kullanılarak mitral akım yayılım hızı (velocity propagation=VPR) ve isovolümik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçüldü. Sol ventrikül global (sistolik+diyastolik) fonksiyonlarını değerlendirmek için apikal dört boşluk penceresinde PW doppler yöntemi kullanılarak Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) ((isovolümik kontraksiyon zamanı+İVRZ)/ aortik ejeksiyon zamanı (EZ)) formülü ile hesaplandı.

D-) İSTATİKSEL ANALİZ

Elde edilen parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 10.0 for Windows ile yapıldı ve $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlere ilişkin değerler ortalama \pm standart sapma; nitelik değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi. ADE DD, D1 ve II gruplarının analizinde Kruskal-Wallis testi uygulandı ve anlamlı saptanması durumunda fark yaratan grubun tayini için ikili gruplar arasında Mann-Whitney -U testi yapıldı.

E-) BULGULAR

a) Olguların temel nitelikleri

Erkek atletlerin ADE gen polimorfizmi tiplerine göre temel nitelikleri Tablo 1.'de gösterilmektedir. Her üç ADE grubu arasında yaş, bel çevresi, bel-kalça oranı, beden kitle indeksi, kalp hızı ve sistolik ile diyastolik kan basınçları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

b) Ekokardiyografik sonuçlar

b1. Sol ventrikül boyutları ve kitlesi

Erkek atletlerde ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül boyutlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi tablo 2.'de gösterilmektedir. IVS ve SVAD diyastolik çapları ile SVK ve SVKİ, en yüksekte en düşük değere doğru sırasıyla DD, DI ve II ADE genotiplerinde anlamlı olarak farklı saptandı (SVAD için $p<0,05$ ve diğerleri için $p<0,01$). IVS ve SVAD diyastolik kalınlık farkları, DD ile II grupları (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$) ve DI ile II grupları arasındaydı (her ikisi için $p<0,05$); DD ile DI arasındaki fark ise anlamlı değildi ($p>0,05$). SVK ise her bir grup arasında anlamlı fark oluşturdu ve bu fark DD ile II arasında en belirgindi ($p<0,01$). Hem DD ile DI ve hem de DI ile II grupları arasındaki anlamlılık ($p<0,05$) düzeyindeydi. SVKİ ise yine DD ile II grupları arasında en belirgindi ($p<0,01$) ve DD ile DI arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); DI ile II grupları arasında ($p<0,05$) düzeyinde bir anlamlı fark saptandı.

ADE DD, DI ve II genotiplerinde ekokardiyografik olarak IVS ve SVAD diyastolik kalınlıklarının (IVSd, SVADd) değerlendirilmesi şekil 1.'de; SVK ve SVKİ'nin değerlendirilmesi ise şekil 2.'de gösterilmektedir. Sol ventrikül boyutlarının diğer ölçümlerinde ise üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

b2. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları

Atletlerde ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül volüm ve sistolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi ise Tablo 3.'de gösterilmektedir. Kalp debisi (KD) ve KD indeksi (KDİ) her üç ADE genotip grupları arasında anlamlı fark oluşturmazken ($p>0,05$); EF ve FK, en düşükten en yüksek değerlere olmak üzere sırasıyla DD, DI ve II gruplarında anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0,05$). Bu fark, hem EF ve hem de FK için DD ile II grupları (her ikisi için $p<0,05$) ve DI ile II grupları (her ikisi için $p<0,05$) arasındaydı ve DD ile DI grupları arasındaki farklılık, her iki sistolik fonksiyon için de anlamlı değildi ($p>0,05$).

ADE genotiplerinde EF ve FK'nın değerlendirilmesi şekil 3.'de gösterilmektedir.

b3. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları

ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak erkek atletlerde değerlendirilmesi tablo 4.'de gösterilmektedir. Her üç ADE genotip gruplarında sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri anlamlı fark göstermedi.

b4. Sol ventrikül global fonksiyonu

Sol ventrikül kombine sistolik ve diyastolik (global) fonksiyonunu yansıtan MPİ ise her üç ADE genotip grupları arasında anlamlı fark oluşturmadı ($p>0,05$). ADE genotiplerinde MPİ değerlendirilmesi şekil 4.'de gösterilmektedir.

c) Korelasyon analiz sonuçları

Sırasıyla şekil 5 ve 6.'da gösterildiği gibi SVK ve SVKİ ile EF arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r = -0,329$, $p=0,038$ ve $r = -0,315$, $p=0,048$). Ancak gerek SVK ve gerekse SVKİ, FK ile anlamlı korelasyon göstermedi ($p>0,05$).

Erkek atletlerde ADE genotiplerinde SVK ile IVSd ve SVADd arasında saptanan anlamlı pozitif korelasyon şekil 7.'de gösterilmektedir (sırasıyla $r = 0,726$, $p<0,001$ ve $r = 0,609$, $p<0,001$). Benzer şekilde ADE genotiplerinde SVKİ ile IVSd ve SVADd arasında saptadığımız anlamlı pozitif korelasyon ise şekil 8.'de gösterilmiştir (Her biri için $r = 0,807$ ve $p<0,001$).

EF ile FK arasında saptanan anlamlı pozitif korelasyon ise şekil 9.'da gösterilmektedir ($r = 0,842$ ve $p<0,001$).

SVK ve SVKİ ile MPİ arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. Erkek atletlerin ADE gen polimorfizm tiplerine göre temel nitelikleri

	DD Tipi (n= 13)	DI Tipi (n=16)	II Tipi (n=11)	p değeri
Yaş	22,62±1,1	23,68±2,4	23,50±1,2	AD
Bel çevresi (cm)	74,61±6,3	79,06±7,5	77,27±6,4	AD
BKO	0,79±3,4	0,83±5,2	0,83±5,1	AD
BKİ ((kg/m ²)	21,53±1,8	21,29±1,8	21,77±2,0	AD
Kalp Hızı (dk)	62,53±8,5	66,75±10,5	69,09±6,0	AD
Sistolik KB (mmHg)	116,53±7,4	116,87±6,0	117,27±8,5	AD
Diyastolik KB (mmHg)	75,00±7,1	74,37±6,0	73,63±4,5	AD

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, BKO: Bel-kalça oranı, KB: Kan basıncı, AD: Anlamlı değil

Tablo 2. Erkek atletlerde ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül boyutlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

	DD Tipi (n= 13)	DI Tipi (n=16)	II Tipi (n=11)	p değeri
IVSÇ- diyastolik(cm)	12,00±2,1	10,78±1,7	9,05±1,7	0,01
SVADÇ- diyastolik(cm)	10,69±2,1	9,66±1,6	8,64±0,9	0,05
IVSÇ- sistolik(cm)	13,65±2,4	12,62±1,7	12,93±2,0	AD
SVADÇ- sistolik(cm)	13,03±1,9	12,65±1,9	11,43±1,0	AD
SVÇ-diyastol sonu(cm)	54,42±4,7	52,03±3,7	52,50±4,4	AD
SVÇ-sistol sonu(cm)	34,10±3,7	32,56±2,6	32,40±2,4	AD
SVK (g)	302,46±101,2	231,89±53,9	184,97±44,4	0,01
SVK İndeksi (g/ m ²)	157,31±50,0	125,28±27,1	107,53±18,2	0,01

IVSÇ:İnterventriküler septum çapı, SVADÇ:Sol ventrikül arka duvar çapı, SVÇ: Sol ventrikül çapı, SVK: Sol ventrikül kitlesi, AD: Anlamli değil.

Tablo 3. Erkek atletlerde ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül volüm ve sistolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

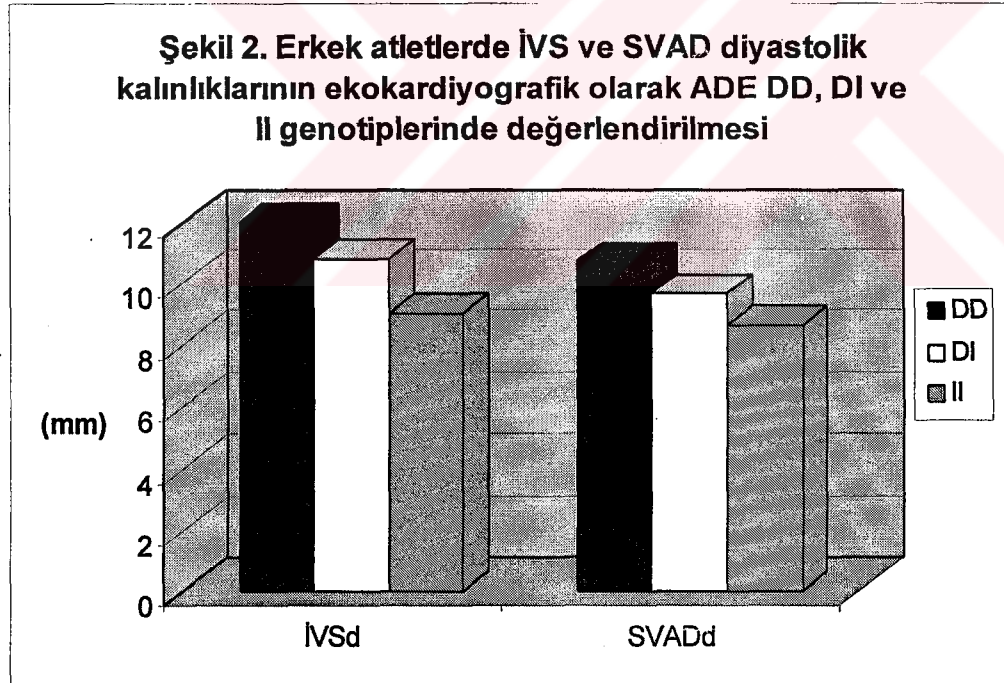
	DD Tipi (n= 13)	DI Tipi (n=16)	II Tipi (n=11)	p değeri
Diyastolik volüm (ml)	144,71±29,6	133,61±25,7	132,17±23,3	AD
Sistolik volüm (ml)	48,28±13,1	42,42±7,8	41,04±5,9	AD
Atım volümü (ml)	96,24±17,7	92,59±20,8	89,08±15,1	AD
Atım volümü indeksi(ml/m ²)	51,54±9,8	50,43±8,8	47,18±7,2	AD
Kalp debisi (L/dk)	6,48±0,8	6,29±1,2	5,76±1,0	AD
KDİ (L/ dk/m ²)	3,69±0,4	3,45±0,4	3,31±0,7	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	36,38±4,0	37,41±1,8	39,67±2,6	0,05
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	66,49±2,8	67,01±2,1	69,23±2,6	0,05
MPİ	0,62±0,1	0,59±0,1	0,56±0,1	AD

KDİ:Kalp Debi İndeksi, MPİ: Miyokard Performans İndeksi, AD: Anlamli değil.

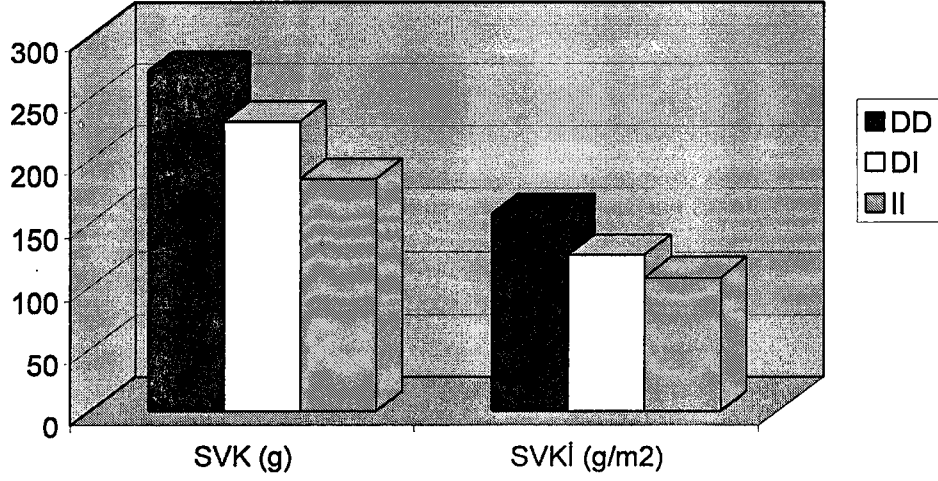
Tablo 4. Erkek atletlerde ADE gen polimorfizm tiplerine göre sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

	DD Tipi (n= 13)	DI Tipi (n=16)	II Tipi (n=11)	p değeri
Mitral E-velosite (m/sn)	0,92±0,1	0,82±0,1	0,876±0,1	AD
Mitral A-velosite (m/sn)	0,50±0,1	0,52±0,1	0,50±0,7	AD
E /A	1,88±0,5	1,62±0,4	1,74±0,2	AD
İVRZ (msn)	79,23±11,1	81,87±7,5	77,72±8,8	AD
DZ (msn)	196,92±31,5	199,37±26,7	200,90±18,7	AD
VPR	61,00±14,2	64,00±7,8	61,81±8,6	AD

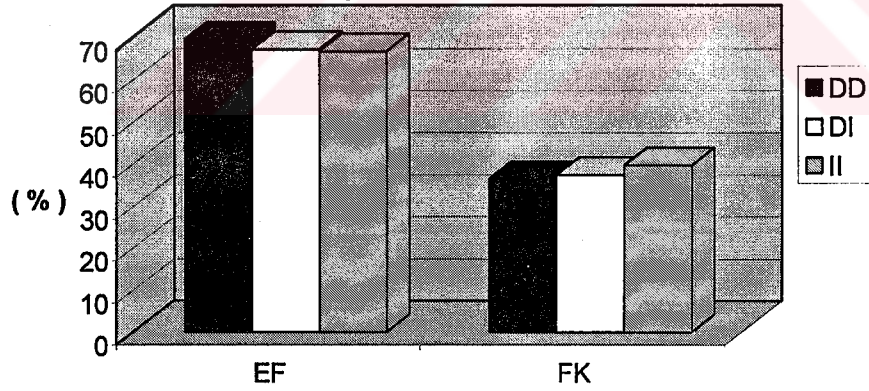
İVRZ: İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı, DZ: Deselerasyon Zamanı, VPR: Velosite Propagation (mitral akım yayılım hızı), AD: Anlamlı Değil.



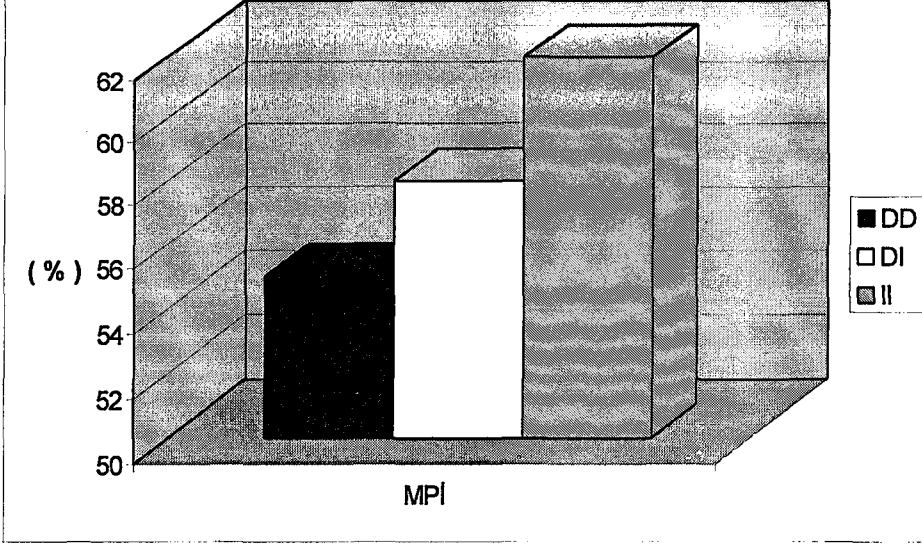
Şekil 3. Erkek atletlerde SVK ve SVKİ'nin ekokardiyografik olarak ADE DD, DI ve II genotiplerinde değerlendirilmesi



Şekil 4. Erkek atletlerde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının ADE DD, DI ve II genotiplerinde ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

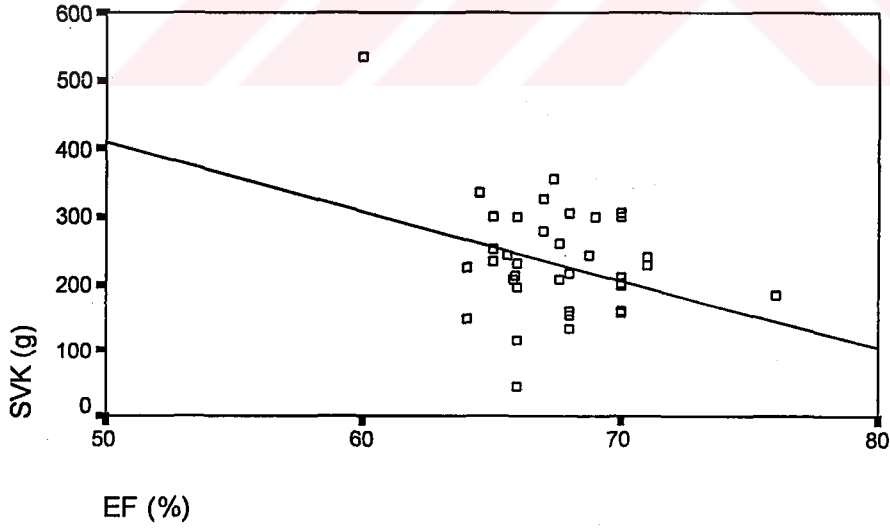


Şekil 5. Erkek atletlerde sol ventrikül global fonksiyonunun ekokardiyografik olarak ADE DD, DI ve II genotiplerinde değerlendirilmesi



Şekil 6. Erkek atletlerde SVK ile EF arasındaki korelasyon

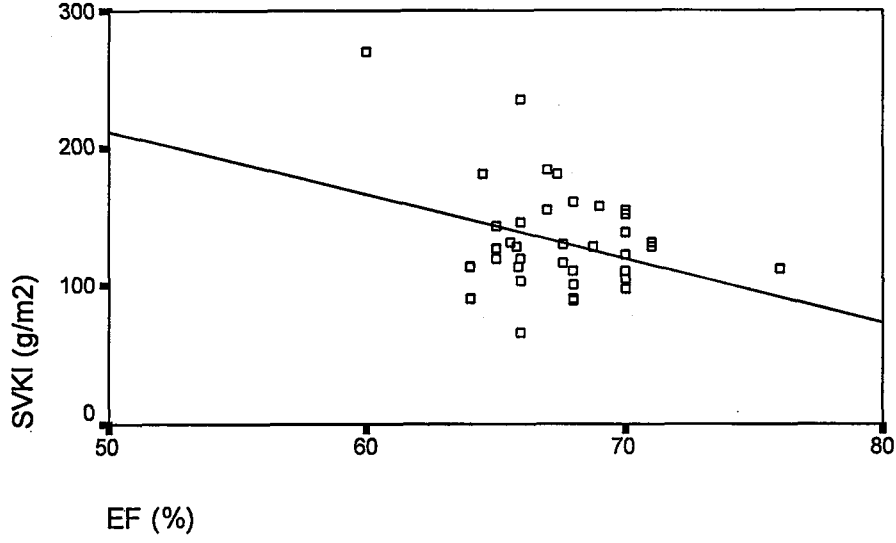
$r = -0,329$, $p=0,038$



Sekil 7. Erkek atletlerde SVKI ile EF arasindaki

korelasyon

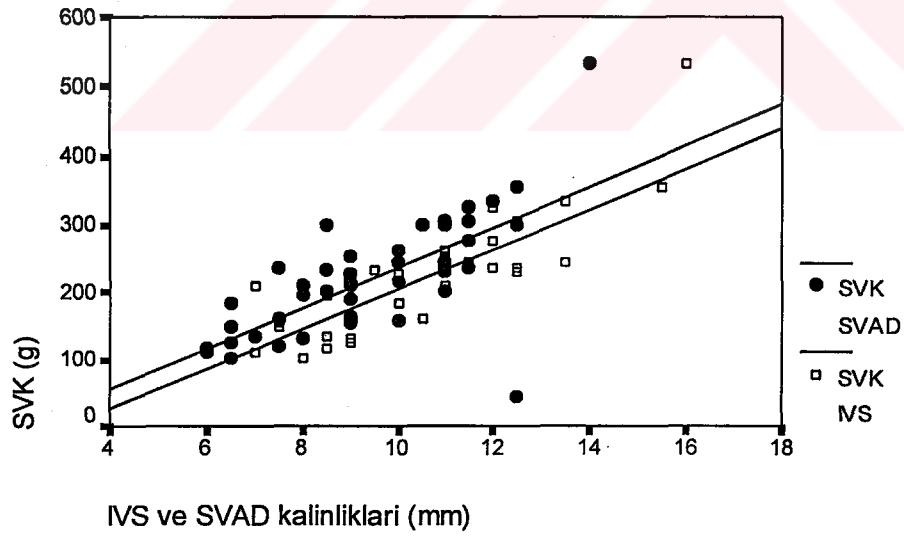
$r = -0,315, p=0,048$



Sekil 8. Erkek atletlerde SVK ile IVS ve SVAD

diyastolik kalinliklarinin korelasyonu

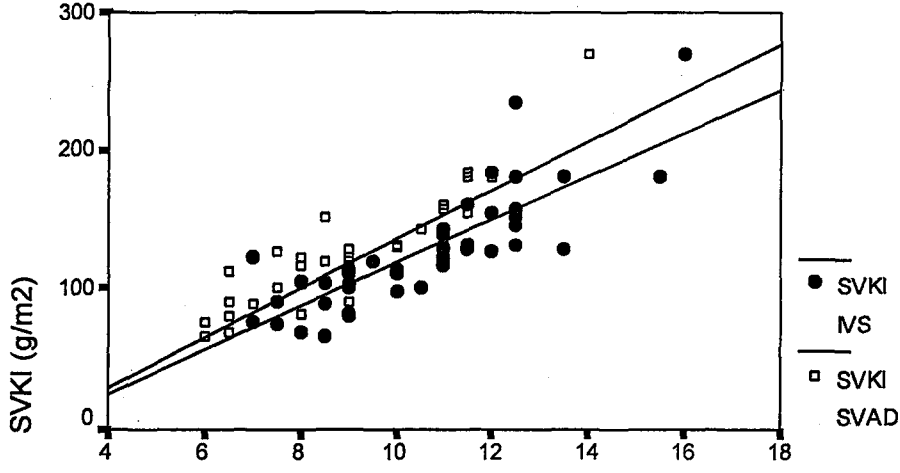
IVS ($r=0,726, p<0,001$), SVAD ($r=0,609, p<0,001$)



Sekil 9. Erkek atletlerde SVKI ile IVS ve SVAD

diyastolik kalinliklarının korelasyonu

IVS ve SVAD için $r=0,807$, $p<0,001$



F-) TARTIŞMA

Kardiyak hipertrofi genellikle kalp üzerinde bir yüklenmeyi takiben oluşur. Bu süreçte mekanik, nöral ve endokrin faktörler önemlidir. Bununla birlikte her bir bireyin iş yüklenmesine cevabı değişkendir ve bunda genetik faktörler rol oynamaktadır. Görünüş olarak sağlıklı yüksek antrenmanlı atletlerin kalbinin yapısal karakteristikleri, normal bireylerinkinden bariz olarak farklıdır. Yaşa bakılmaksızın, egzersiz eğitimi kalbin boyutlarında artış izler ve bu hipertrofi artmış iş yüküne normal biyolojik cevap olarak görülür. Egzersizin süresi kalbin boyut ve yapısını etkiler. Kısa süreli egzersiz, submaksimal kalp cevabında ve maksimal VO₂'de bir iyileşme olsa bile, kardiyak boyutlarda değişikliklerle ilişkili değildir (18,19). Uzamış dayanıklılık çalışmasını sol ventrikül genişlemesi izler ki bu egzersiz eğitim programının kesilmesinden sonra eğitim öncesi seviyeye geriler. Bu gerileme bariz olarak herhangi bir zararlı etki ile ilişkili değildir (115). Değişik egzersiz formlarına kalbin yapısal cevabı bakımından bireyler arasında bariz farklılık vardır. Atlet kalpleri arasında yapısal ve boyut farklılıkların spesifik egzersiz taleplerini yansıttığı açıktır (116).

Egzersiz eğitimine cevap olarak meydana gelen fonksiyonel hipertrofi kronik hastalık durumlarına sekonder olarak meydana gelen patolojik hipertrofidan farklıdır. Egzersizle ilişkili kardiyak hipertrofiye, genellikle kronik patolojik basınç yükünde görülen sol ventrikülün zayıflaması eşlik etmez. Seçkin atletlerin kalpleri sedanter kontrol bireylerin kalbinden daha geniş olmalarına rağmen, boyut genellikle vücut ölçüsüne veya artmış diyastol sonu volümüne göre normalin üst sınırındadır. Şu anda, spesifik egzersiz eğitim formunun normal kalbe zararlı olacağını gösterecek zorlayıcı bilimsel bulgu yoktur. Aksine, atletlerin kardiyak fonksiyonel kapasitesi atım hacmi ve maksimal kardiyak debi yönünden sağlıklı sedanter bireylerinkinden çok daha büyüktür (119).

Birçok faktör antrenmanla görülen kronik adaptasyona katkıda bulunur. Artmış bir parasempatik tonus bradikardiyi uyarır, ki bu ventriküler dilatasyonla sonuçlanan diyastolik doluş zamanını uzatır. Antrenmanlı bireylerde, aerobik eğitime cevap olarak artan bir plazma volümüne atfedilen bir ön yük artışı vardır (68). Bazı çalışmalar dayanıklılık eğitiminin sol ventrikülün artmış kompliyansı ile sonuçlandığını göstermiştir. Bu muhtemelen artmış erken diyastolik doluş ve egzersiz sırasında artmış zirve miyokardiyal uzamadan dolaydır. Bu bulgular, zirve kısalma ve relaksasyon hızlarının azaldığı basınç aşırı yük durumlarındakinin zıttıdır (69).

Fizik kondisyonlu hayvanların kalbinde, miyokard liflerinde oluşan yapısal ve biyokimyasal değişiklikler gösterilmiştir. Kardiyak miyozitlerin respiratuvar kapasitesini arttıran pürivat kinaz ve laktat dehidrogenaz aktivitesinde bir artış olduğu ve mitokondri ile miyofibriller sayısının yanı sıra miyokardiyal hücrelerinin büyüklüğünün arttığı saptanmıştır. İlave olarak, sarkolemma ve sarkoplazmik retikulumda değişiklikler kaydedilmiştir. Bu hücresel değişikliklerin, hücre içi kalsiyumun kullanımı ile ilişkili olduğu ve ilgili değişikliklerin kondisyonlu kalbin diyastolik fonksiyonlarındaki iyileşmeyi sağladığı belirtilmiştir (70).

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), en sık hipertansiyonda olduğu gibi sol ventriküler basınç yüklenmesinin sonucunda yaygın olarak oluşur; ancak hafif derecede artmış arteriyel basıncı olan hastalarda hipertrofinin derecesi uniform değildir ve sınırları normalden ciddiye kadar değişir. Bunun yanı sıra normal kan basıncına sahip kişilerde de SVH saptanmıştır. Bu hipertrofinin gelişimine diğer hemodinamik faktörler katkıda bulunabilir. SVH'nin, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ise iyi bilinmektedir (70,85,115).

Kardiyak büyümenin düzenlenmesinde anjiyotensin II (AT II) ve bradikinin gibi nöroendokrin faktörlerin ilişkisi ortaya konulmuştur. Deneysel çalışmalarda bradikininin antiproliferatif etkisi varken AT II'nin kardiyak protein sentezini uyardığı gösterilmiştir. AT II spesifik anjiyotensin II reseptörleri (tip I ve II) aracılığıyla kardiyak kontraktiletiyi düzenler, hücreler arası iletişimi sağlar ve impulsları uyarır. Ek olarak, AT II ventriküler yeniden şekillenmeyi (remodeling), büyümeyi ve apoptozisi düzenler. Geçen 10 yılda, kalpte ve diğer organlarda yerleşik olan lokal renin anjiyotensin sistemi (RAS) kavramı dokuda gösterilen RAS kaskadı tarafından desteklenmiştir. Anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve AT II üretiminde kilit enzim olan AT II'nin tip 1 reseptörü gibi RAS bileşenlerinin, miyokardiyal büyümeye katkıda buldukları gösterilmiştir (140).

Basınç yüklenmesine bağlı SVH olan hastalarda ADE aktivitesinin ve ADE haberci (messenger) RNA'nın kardiyak ekspresyonununun arttığı gösterilmiştir. RAS sisteminin ADE inhibisyonu veya ATR blokerleriyle blokajının SVH'ni geriletmediği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (141,142). AT II'nin vazokonstriksiyon, koroner arter konstrüksiyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu gibi esas etkilerine ilave olarak, zararlı etkilerini açıklayan çok sayıda bilinen mekanizma vardır. Bunlar; infarkt geçirmemiş bölgelerde hipertrofinin indüklenmesi, miyokard hücreleri üzerine direkt toksik etki, ventrikül dilatasyonu ve yeniden şekillenme (remodeling), fibroblast proliferasyonu ile düz kas hiperplazisinin stimülasyonu, endotel disfonksiyonu, sol ventrikül ard-yükünün artması, diyastolik relaksasyonun bozulması gibi indirekt delillerdir ve yine ADE inhibisyonu ile ilgili çalışmalardan elde edilmiştir

(141,142). ADE inhibitörleriyle tedavi sonrasında SVH' nde görülen gerilemenin, diğer antihipertansiflerle elde edilen gerilemeden çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir (3).

ADE gen polimorfizminin (I/D) sistemik ve lokal RAS ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. D aleli varlığının yüksek plazma ADE aktivitesi ve DD genotipi varlığının yüksek doku ADE varlığıyla birlikteliği gösterilmiştir. ADE DD genotipine sahip kişilerin yüksek kardiyak ADE ve AT II konsantrasyonlarına sahip oldukları ve lokal RAS aktivitesinin etkilerinin dolaşımdaki RAS'ın etkilerinden daha önemli olabileceği belirtilmektedir (142).

Schunkert ve ark. bir beyaz ırk popülasyonunda ADE genotipi ile SVH arasındaki bağlantıyı araştırmışlar ve kadınlarda değil ama normotansif erkeklerde DD genotipinin SVH oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (48). DD genotipiyle SVH arasındaki pozitif ilişki Iwai ve ark. tarafından da doğrulandı, fakat cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı (49). Prasad ve ark. sol ventrikül kitlesi (SVK) üzerinde hipertansiyonun etkisinin sadece D aleli varlığında ortaya çıktığını ileri sürdüler (143). ADE DD genotipiyle SVK arasındaki ilişki bir çok çalışma tarafından doğrulanırken (48,49,143,144), negatif gözlemler de bildirilmiştir. En önemlisi, Lindpaintner ve ark. Framingham kalp çalışmasında ADE genotipi ile SVK arasında bağlantı saptamadılar (145).

Adams ve ark. nın yaptığı çalışmada familial etkilerin SVK'ni kısmen belirlediği görülmüştür (146). Verhaaren ve ark.nın çalışmasında SVK'ndeki değişkenliğin %60'ın üzerinde oranda genetik faktörler tarafından etkilendiği sonucuna varılmıştır. İlginç olarak ADE DD genotipi ve SVK arasındaki güçlü ilişki kan basıncı normal değerlerdeyken elde edilmiştir (147).

Çalışmamızda İVS ve SVAD diyastolik çapları ile SVK ve SVKİ'ni, en yüksekten en düşük değere doğru sırasıyla DD, DI ve II ADE genotiplerinde anlamlı olarak farklı saptadık. İVS ve SVAD diyastolik kalınlık farkları, DD ile II grupları (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$) ve DI ile II grupları arasındaydı (her ikisi için $p<0,05$); DD ile DI arasındaki fark ise anlamlı değildi ($p>0,05$). SVK ise her bir grup arasında anlamlı fark oluşturdu ve bu fark DD ile II arasında en belirgindi ($p<0,01$). Hem DD ile DI ve hem de DI ile II grupları arasındaki anlamlılık hafif düzeydeydi ($p<0,05$). SVKİ ise yine DD ile II grupları arasında en belirgindi ($p<0,01$) ve DD ile DI arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); DI ile II grupları arasında ($p<0,05$) düzeyinde anlamlı bir fark bulundu. ADE DD genotipine sahip sağlıklı erkek atletlerde SVK ve SVKİ'nin arttığı, İVS ve SVAD kalınlıkları belirgin olarak artmasa bile ADE DI ve II genotip gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

DD genotipli hastaların kalpleri, ID ve II genotipli bireylerin her ikisinden daha fazla ağırdır. Kardiyak kas kitlesi için ADE genotip hipertansiyon ve yaş gibi epigenetik faktörlerden daha az etkili bulunmuştur. Her üç ADE genotipinde dolaşımdaki ADE aktivitesi farklıdır. Bu farklı ADE aktivitesi, farklı AT II konsantrasyonları ve SVK'nde genetik varyasyonlar ile sonuçlanır. Bununla birlikte, SVH ve ADE polimorfizmi arasında uyumsuzluk vardır. Bu uyumsuzlukta çeşitli nedenler öne sürülmüştür. Birincisi, ADE genotipleri ve kalp ağırlığı arasındaki uyumsuzluktur. İkincisi de kalp ağırlığının ve kitle indeksinin otopsi dışında tam olarak ölçme yolu yoktur. SVK, genellikle ekokardiyografi veya anjiyografi ile indirekt olarak belirlenebilmektedir. Hipertansiyon öyküsü kalp ağırlığının en önemli prediktörüdür. Kardiyak miyositlerden AT II salınımına yol açan hemodinamik stimülasyon miyokardiyal reseptörleri aktive eder miyokardiyal hipertrofiyi tetikler. Hipertansif DD genotipli bireylerle II genotipli bireyler arasında SVK açısından belirgin bir farklılık olduğu, ancak normotansif grupta istatistiksel olarak farkın olmadığı gösterilmiştir. Genotip tarafından gözlenen kalp ağırlığındaki bu farklılık kan basıncı tarafından belirgin şekilde etkilenmiştir. SVK üzerine ADE genotipinin etkisi, fiziksel antrenman, hemodiyaliz ve miyokardiyal iskemi gibi stimulanlar tarafından arttırılmış görünmektedir (148).

Yapılan çalışmalarda iskemik ve idiopatik kardiyomiyopati (KMP)' li hastalarda ADE DD genotipinin daha sık görüldüğü saptanmıştır (47). Lechin ve ark. hipertrofik KMP'li, Anderson ve ark. da dilate KMP'li hastaların, ADE DD genotip varlığında diğer ADE genotiplerine kıyasla, daha fazla SVK indeksine sahip olduklarını gösterdiler (149,150). ADE DD genotipinin postinfarkt hastalarda %5 daha düşük EF ile alakalı olduğu gösterilmiştir. Bu da ADE polimorfizminin sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkisinin, infarkt geçirilip geçirilmediğiyle ve koroner anatomi ile ilgili olduğu sonucunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda, kalp debisi (KD) ve KD indeksi (KDI) her üç ADE genotip grupları arasında anlamlı fark oluşturmazken; EF ve FK, en düşükten en yüksek değerlere olmak üzere sırasıyla DD, DI ve II gruplarında anlamlı olarak farklı olduğunu saptadık. Bu fark, hem EF ve hem de FK için DD ile II grupları (her ikisi için $p < 0,05$) ve DI ile II grupları (her ikisi için $p < 0,05$) arasındaydı ve DD ile DI grupları arasındaki farklılık, her iki sistolik fonksiyon için de anlamlı değildi ($p > 0,05$). Her üç ADE genotip gruplarında sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri ve global fonksiyonunu yansıtan MPI ise anlamlı bir fark oluşturmadı.

Dayanıklı atletlerde, SVK kontrol grubundan ortalama %45 daha büyüktür. Montgomery ve ark. fiziksel aktivitenin, ADE DD genotipinin kardiyak kitle üzerindeki etkisini güçlü şekilde ortaya koyan veriler bildirdiler. Bu çalışmada, genç sağlıklı olguları ağır egzersiz protokolünden önce ve sonra incelediler. Sadece ADE D alelini taşıyan katılımcılar,

artmış beyin natriüretik peptid düzeyleriyle, EKO ve EKG ile ölçülen artmış SVK' ne sahiptiler (48).

Anabolik steroid kullanan izometrik eğitimli atletlerde, diyastolik doluş ölçümlerinin belirgin olarak anormal olduğu saptanmıştır. Bu durum anabolik steroidlerin artmış miyokardiyal kalınlaşmaya yol açarak normal fizyolojik hipertrofiyi değıştirdiğini göstermektedir (118). Bizim olgularımızdan hiçbirisi anabolik steroid ya da herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı. Dolayısıyla bu gurup ilaçların olgularımızdaki kardiyak ağırlık üzerine etkilerinin olmadığını söyleyebiliriz.



G-) SONUÇ

ADE DD genotipine sahip sağlıklı erkek atletlerde SVK ve SVKİ'nin arttığı sonucuna varılmıştır. IVS ve SVAD diyastolik kalınlıkları DD ile II grupları ve DI ile II grupları arasında anlamlı fark oluşturdu. DD ile DI arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. SVK ise her bir ADE gen grupları arasında anlamlı fark oluştururken, en belirgin fark DD ile II grupları arasında saptandı. SVKI ise en belirgin olarak yine DD ile II grupları arasında farklı olarak gözlemlendi. DD ile DI ADE gen grupları arasında SVKİ anlamlı fark oluşturmazken DI ile II grupları arasında anlamlı olarak farklıydı.

ADE gen polimorfizm tiplerine göre SV diyastolik fonksiyonları ile sol ventrikül global (sistolik ve diyastolik) fonksiyonunu yansıtan MPI değeri normal sınırlar içerisinde olup her üç grup arasında anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlendi.

Hem SVK ve hem de SVKİ'nin, EF ile anlamlı negatif korelasyon göstermesine rağmen, FK ile korele olmadığı; ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının üç ADE genotip grubunda da normal sınırlarda olmak üzere en düşükten en yükseğe doğru, sırasıyla DD, DI ve II gruplarında anlamlı fark oluşturduğu gösterildi.

Sonuç olarak, erkek atletlerde ADE gen polimorfizminin DD genotipinin, sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi üzerine DI ve özellikle II genotiplerinden daha güçlü etkisinin olduğu söylenebilir.

H-) ÖZET

ERKEK ATLETLERDE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN POLİMORFİZMİ İLE SOL VENTRİKÜL KİTLESİ VE SİSTOLİK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Atlet kalbinin önemli bir özelliği adaptif sol ventrikül hipertrofisidir. Bununla beraber aynı derecede efor yapan atletlerin sol ventrikül kitleleri arasında büyük farklılıklar gözlenir. Bu durum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizmi ile ilişkili olabilir. ADE, kardiyak büyümeye neden olan anjiyotensin II'nin oluşumunda kilit enzimdir. Sıklık sırasına göre ADE genotipleri ID (%46), DD (%36) ve II (%18) olmak üzere üç türdür ve en yüksek ADE düzeyi DD genotipinde saptanmıştır. Atlet kalbinin gelişimine ADE gen polimorfizminin etkisi ise tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda, erkek atletlerde anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi ile sol ventrikül kitlesi ve sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Uzun mesafe koşucusu 40 sağlıklı erkek atletlerde, polymerase chain reaction (PCR) metoduyla ADE geninin 16. intronundaki I ve D alelleri araştırıldı. Olgular fizik muayenenin yanısıra tam bir ekokardiyografik incelemeye alındılar. M-mod teknikle sol ventrikül kitlesi (SVK) ve bunun beden yüzeyine bölünmesiyle SVK indeksi (SVKİ) hesaplandı; interventriküler septum (IVS) ile sol ventrikül arka duvar (SVAD) diyastolik kalınlıkları ve sol ventrikül diyastol sonu (SVDS) ile sistol sonu (SVSS) çapları ölçüldü. İki boyutlu EKO ile Simpson metodu kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) hesaplandı. Olgular ADE gen polimorfizmi tiplerine göre DD (n=13), DI (n=16) ve II (n=11) olmak üzere üç gruba ayrıldı ve ortalama yaşları sırasıyla 22,62±1,12, 23,69±2,46 ve 23,50±1,40 olup anlamlı fark oluşturmadı. Olguların ADE gen polimorfizmi tiplerine göre diğer temel nitelikleri (kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, bel çevresi, beden kitle indeksi) de anlamlı olarak farklı değildi.

Bulgular: En yüksekten en düşüğe doğru, sırasıyla DD, DI ve II ADE genotiplerinde, IVS diyastolik kalınlığı (mm) (12,00±2,10, 10,78±1,79 ve 9,05±1,71); SVAD diyastolik kalınlığı (mm) (10,69±2,12, 9,66±1,69 ve 8,64±0,90); SVK (g) (302,46±101,25, 231,89±53,89 ve 184,97±44,37) ve SVKİ (g/m²) (157,30±50,00, 125,28±27,13 ve 107,53±18,20) değerleri ile anlamlı olarak fark oluşturdu. Sol ventrikül boyutlarının diğer ölçümlerinde ise üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Kalp debisi (KD) ve KD indeksi

(KDI), her üç ADE genotip grupları arasında anlamlı fark oluşturmazken; en düşükten en yükseğe doğru, sırasıyla DD, DI ve II gruplarında, EF (%) (66,49±2,82, 67,01±2,13 ve 69,23±2,59) ve FK (%) (36,38±3,98, 37,41±1,81 ve 39,67±2,60) değerleri ile anlamlı olarak farklı saptandı (p<0,05). Her üç ADE genotip gruplarında sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri ile sol ventrikül global fonksiyonunu yansıtan miyokardiyal performans indeksi ise anlamlı fark göstermedi. SVK ve SVKİ ile EF arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken (sırasıyla r = -0,329, p=0,038 ve r = -0,315, p=0,048); gerek SVK ve gerekse SVKİ, FK ile anlamlı korelasyon göstermedi (p>0,05).

Sonuç: ADE DD genotipine sahip sağlıklı erkek atletlerde SVK ve SVKİ artmakta, İVS ve SVAD kalınlıkları artmasa bile ADE DI ve II genotipleri gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla olmaktadır. Hem SVK ve hem de SVKİ, EF ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken, FK ile korele değildir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ise en düşükten en yükseğe doğru, sırasıyla DD, DI ve II gruplarında, anlamlı fark oluşturmaktadır. Erkek atletlerde ADE gen polimorfizminin DD genotipinin, sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi üzerine DI ve özellikle II genotiplerinden daha güçlü etkisinin olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi, atlet sporcu, sol ventrikül kitlesi, sistolik fonksiyonlar

I-) SUMMARY

THE RELATION BETWEEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) GENE POLYMORPHISM AND LEFT VENTRICULAR MASS AND SYSTOLIC FUNCTIONS IN MALE ATHLETES

Background: An important characteristic of an athlete's heart is adaptive left ventricular hypertrophy. In addition there is a big difference between left ventricular masses among athletes of same physical activity. This may be explained by ACE gene polymorphism. ACE is a key enzyme in A II production which causes cardiac hypertrophy. There are three genotypes of ACE which include ID, DD, II frequency of % 46, %36., %18 respectively. And the highest plasma level of ACE was found in DD genotype. The effect of ACE gene polymorphism on cardiac growth is not known. In our study we aimed to investigate the relation between ACE gene polymorphism and left ventricle mass (LVM) and systolic functions in male athletes.

Methods: We searched I and D alleles on ACE gene's 16th introne by PCR method in 40 healthy long distance runners. We performed physical examination and echocardiographic evaluation on these cases. We calculated LVM and LVM index by M-Mode echo, we also measured diastolic interventricular septum thickness (IVS), posterior wall thickness (LVPW) and left ventricle end diastolic, end systolic diameters. We calculated ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) by 2D echo with simpson method. We divided cases into DD (n=13), DI (n=16), II (n=11) according to ACE gene polymorphism types and the mean ages were 22,62±1,12, 23,69±2,46 and 23,50±1,40, respectively which didn't show any statistical significance. There was also no statistical significance among other physical findings (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, waist circumference, body mass index) in ACE gene polymorphism types.

Results: In DD, DI, II ACE genotype groups IVS diastolic thickness (12,00±2,10, 10,78±1,79 and 9,05±1,71); LVPW diastolic thickness (mm) (10,69±2,12, 9,66±1,69 ve 8,64±0,90); LVM (g) (302,46±101,25, 231,89±53,89 and 184,97±44,37) and LVM Index (g/m²) (157,30±50,00, 125,28±27,13 and 107,53±18,20) values were found to be significantly different statistically. Other measurements of left ventricle diameters didn't show

any statistical difference among the groups, While cardiac output, cardiac index values were not significantly different, EF (%) ($66,49 \pm 2,82$, $67,01 \pm 2,13$ and $69,23 \pm 2,59$) and FS (%) ($36,38 \pm 3,98$, $37,41 \pm 1,81$ and $39,67 \pm 2,60$) values were found to be significantly different statistically ($p < 0,05$). In all three groups LV diastolic function parameters and myocardial performance index were similar. There was significant negative correlation between LVM, LVMI and EF ($r = -0,329$, $p = 0,038$ and $r = -0,315$, $p = 0,048$, respectively) . however there was no correlation between LVM, LVM index, and FS ($p > 0,05$).

Conclusion: While there was significant negative correlation between both LVM, LVM index and EF, FS didn't show correlation. LV systolic function showed significant difference in DD, DI, II genotypes in increasing order. In male athletes ACE gene DD genotype may have more effect on LV hypertrophy than DI and especially II genotypes.

Key words: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism, athlete, left ventricle mass, systolic functions.

J-) KAYNAKLAR

1. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;1456-1462.
2. Ford LE. Heart size. *Circ Res.* 1976;39:297-303.
3. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J* 1997;134:514-527.
4. Casala PN, Milner M, Devereux RB, Zullo G, Harshfield G, Pickering TG, Spitzer MC, Laragh Jh. Value of echocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Circulation* 1985;72:130.
5. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:1336-1347.
6. Davis GK, Roberts DH. Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade. *Pharmacol Ther* 1997;75:43-50.
7. Regitz-Zagrosek V, Friedel N, Heymann A, Bauer P, Neuss M, Rolfs A, Steffen C, Hildebrandt A, Hetzer R, Fleck E. Regulation, chamber localization, and subtype distribution of angiotensin II receptors in human hearts. *Circulation* 1995;91:1461-1471.
8. Rigat B, Hubert C, Athenc-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.
9. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. 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.
10. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Matullo G, Colajanni E. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998;97:147-154.
11. Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, Harwood D, Ellingsen D, Barnhart E, Philips Dj, Hooper WC. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Tromb Haemost* 1998;80:869-873.

12. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Athenc-Gelas F. Angiotensin I converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993; 290:33-40.
13. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene T, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Relationship between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43:384-388.
14. Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Takano M, Kadomatsu S, Tanimoto H, Tanegashima M, Hayashi I, Fushimi T, Hasegawa A. Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Nephron* 1997; 75:310-314.
15. Sasaki M, Oki T, Luchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, Fukuda K, Abe M, Ito S. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens* 1996; 14:1403-1408.
16. Ohmichi N, Iwai N, Uchida Y, Shichiri G, Nakamura Y, Kinoshita M. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype. *Am J Hypertens* 1997; 10:951-955.
17. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92:1387-1388.
18. Ricci G, Lajoie D, Petitclerc R. Left ventricular size following endurance, sprint and strenght training. *Med Sci Sports Exerc* 1981;13:303-309.
19. Thompson PD, et al. Cardiac dimensions and performance after either ar mor leg endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:244-249.
20. Cohen-Haguenaer O, Soubrier F, Van Cong N, Serero S, Turleau C, Jegou C, Gross MS, Corvol P, Frezal J. Regional mapping of the human renin gene to 1q32 by in situ hybridisation. *Ann Genet* 1989; 32:16-20.
21. Hadman JA, Mort YJ, Catanzaro DF, Tallam JT, Baxter JD, Morris BJ, Shine J. Primary structure of human renin gene. *DNA* 1984; 3:457-468.
22. Mattei MG, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Roeckel N, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 1989;51:1041-1045.

23. Szpirer C, Riviere M, Szpirer J, Levan G, Guo DF, Iwai N, Inagami T. Chromosomal assignment of human and rat hypertension candidate genes: type I angiotensin II receptor genes and the SA gene. *J Hypertens* 1993;11:919-925.
24. Sawa H, Tokuchi F, Mochizuki N, Endo Y, Furuta Y, Shinohara T, Takada A, Kawaguchi H, Yasuda H, Nagashima K. Expression of the angiotensinogen gene and localization of its protein in the human heart. *Circulation* 1992;86:138-146.
25. Paul M, Wagner J, Dzau VJ: Gene expression of the renin-angiotensin system in human tissues. Quantitative analysis by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1993;91:2058-2064.
26. Morgan K, Wharton J, Webb JC, Keogh BE, Smith PL, Taylor KM, Oakley CM, Polak JM, Cleland JG. Co-expression of renin-angiotensin system component genes in human atrial tissue. *J Hypertens* 1994;12:11-19.
27. Jan Danser AH, Schalekamp MADH. Is there an internal cardiac renin-angiotensin system? *Heart* 1996;76(Suppl 3):28-32.
28. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:651-657.
29. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990;265:22348-22357.
30. Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91:1269-1281.
31. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovo R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C: Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1988;43:774-780.
32. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F: PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP 1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992;20:1433.
33. Shanmugam V, Sell KW, Saha BK: Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 1993;3:120-121.
34. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, Trent RJ. Elite endurance athletes and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 1998;103:48-50.

35. Ishigami T, Iwamoto T, Tamura K, Yamaguchi S, Iwasawa K, Uchino K, Umemura S, Ishii M. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic differences of ACE genotype Am J Hypertens 1995;8:95-97.
36. Morris BJ. Hypothesis: an angiotensin converting enzyme genotype, present in one in three Caucasians, is associated with increased mortality rate. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23:1-10.
37. Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, Cohen D. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. Nat Genet 1994;6:29-32.
38. Ehlers MRW, Riordan JF. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. Biochemistry 1989;28:5311-5313.
39. McGeer EG, Singh EA. Angiotensin-converting enzyme in cortical tissue in Alzheimer's and some other neurological diseases. Dementia 1992;3:299-303.
40. Jorgensen JOL, Christiansen JS. Brave new senescence: GH therapy in adults. Lancet 1993;341:1247.
41. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Richard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992;359:641-644.
42. Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales F, Evans A, Arveiler D, Cambou JP, Luc G, Rakotavao R, Ducimetiere P, Soubrier F, Alhenc-Gelas F. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. Circulation 1994;90:669-676.
43. Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K. 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;90:2199-2202.
44. Beohar N, Damaraju S, Prather A, Yu QT, Raizner A, Kleiman NS, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin I-converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. J Invest Med 1995;43:275-280.
45. Kamitani A, Raguki H, Higaki J, Ohishi M, Shi SJ, Takami S, Nakata Y, Higashino Y, Fujii K, Mikami H, Miki T, Ogihara T: Enhanced predictability of myocardial

infarction in Japanese by combined genotype analysis. *Hypertension* 1995;25:950-953.

46. Schuster H, Wienker TF, Stremmler U, Noll B, Steinmetz A, Luft FC. An angiotensin-converting enzyme gene variant is associated with acute myocardial infarction in women but not in men. *Am J Cardiol* 1995, 76:601-603.
47. Jop H, van Berlo, Yigal M, Pinto. Polymorphisms in the RAS and cardiac function *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003;1451:1-12.
48. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-1638.
49. 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;90:2622-2628.
50. Schmidt S, Van Hooft IMS, Grobbee DE, Ganten D, 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;11:345-348.
51. Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel J-M. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992;1:72-75.
52. Nakano Y, Oshima T, Watanabe M, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and acute response to captopril in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1064-1068.
53. Zee RYL, Lou YK, Morris BJ. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;184:9-15.
54. Dilley A, Austin H, Hooper WC, Latty C, Ribeiro MJ, Wenger NK, Silva V, Rawlins P, Evatt B. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population. *Am J Epidemiol* 1998;147:1-6.
55. Schmidt S, Ritz E: Genetics of the renin-angiotensin system and renal disease: a progress report. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:146-151.
56. Yoshida H, Ichikawa I, Sakai O. Role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in progressive loss of renal function in chronic renal diseases. *Contrib Nephrol* 1996;118:249-253.

57. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA, : for the Benestent Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
58. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. For the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
59. Amant C, Bauters C, Bodart J-C, Lablanche J-M, Grollier G, Danchin N, Hamon M, Richard F, Helbecque N, McFadden EP, Amouyel P, Bertrand ME. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation* 1997;96:56-60.
60. Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon M. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-1254.
61. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Vado A, Colajanni E, Matullo G, Piazza A, Uslenghi E, Ambrose J. The pattern (focal/diffuse) of angiographic in-stent restenosis is associated to the I/D polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene. *Circulation* 1997;98:I-87.
62. Daemen MJAP, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991;68:450-456.
63. Powell JS, Clozel JP, Muller RKM, Kuhn H, Hefti F, Hosang M, Baumgartner HR. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-188.
64. Ribichini T, Wijns W. Genetic markers for the prediction of in-stent restenosis. *Stent* 1999;2:8-15 .
65. Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* 1974;55:75-159.
66. Ehsani AA, Hagberg JM. Rapid changes in ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning and deconditioning. *Am J Cardiol* 1972;42:52-56.

-
67. Saltin B. Physiologic effects on physical conditioning. *Med Sci Sports* 1969;1:50-56.
 - ~~68. Convertino VA. Blood volume: Its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:1338-1348.~~
 69. Levt WC, Cerqueria MD, Abrass IB. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993;88:116-126.
 70. Froelicher V, Jensen D, Atwood JE. Cardiac rehabilitation: Evidence for improvement in myocardial perfusion and function. *Arch Phys Med Rehabil* 1980;61:517-522.
 71. Anversa P, Levicky V. Morphometry of exercise induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1983;52:57-64.
 72. Starnes JW, Bowles DK. Role of exercise in the cause and prevention of cardiac dysfunction. *Exerc Sport Sci Rev* 1995;23:349-373.
 73. Hermansen L, Watchlova M. Capillary density of skeletal muscle in well-trained and untrained men. *J Appl Physiol* 1971;30:860-863.
 74. Holloszy JO, Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu Rev Physiol* 1976;38:273-291.
 75. Williamson JW, Nobrega AC, Garcia JA. Cardiovascular responses at the onset of static exercise in patients with dual chamber pacemakers. *J Appl Physiol* 1995;79:1668-1672.
 76. Rowell LB. *Human Cardiovascular Control*. New York:Oxford University Press;1993:XV,500.
 77. Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: Chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 1990;69:407-418.
 78. Strange S, Secher NH, Pawelczyk JA, et al. Neural control of cardiovascular responses and of ventilation during dynamic exercise in man. *J physiol(lond)* 1993;470:693-704
 79. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963;57:26-50.
 80. Musch TI, Haidet GC, Ordway GA, et al. Training effects on regional blood flow response to maximal exercise in foxhounds. *J Appl Physiol* 1987;62:1724-1732.
 81. Thomas SN, Schroeder T, Secher NH, Mitchell JH. Cerebral blood flow during submaximal and maximal dynamic exercise in human. *J Appl Physiol* 1989;67:744-748.

82. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN Jr, Scherzer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation* 1991;83:1557-1561.
83. Bechuzza GR, Lenser MC, Hanson PG, Nagle FJ. Comparison of hemodynamic responses to static and dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1982;53:1589-1593.
84. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and normographic assesment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973;85:546-562.
85. Saltin B, Astrand PO. Maximal oxygen uptake in athletes. *J Appl Physiol* 1967;23:353-358.
86. Asmussen E. Similarities and dissimilarities between static and dynamic exercise. *Circ Res* 1981;48:I3-I10.
87. Hanson P, Nagle F. Isometric exercise: Cardiovascular responses in normal and cardiac populations. In: Hanson P. *Exercise and the heart: Cardiology Clinics*. Philadelphia:Saunders;1987:157.
88. Seals DR, Washburn RA, Hanson PG. Increased cardiovascular response to static contraction of large muscle groups. *J Appl Physiol* 1983;54:434-437.
89. Wescott W, Howeff B. Blood pressure response during weight training exercises. *NSCA J* 1983;5:67-71.
90. DeBusk RF, Valdez R. Cardiovascular responses to dynamic and static effort soon after myocardial infarction: Application to occupational work assesment. *Circulation* 1978;58:368-375.
91. Ghilarducci LE, Holly RG, Amsterdam EA. Effects of high resistance training in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:866-870.
92. Sparling PB, Cantwell JD, Dolan CM. Strenght training in a cardiac rehabilitation program: A six-month follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:148-152.
93. Bar-Or O, Shephard RJ. Cardiac debi of 10- to 13-year-old boys and girls during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1971;30:219-223.
94. Drinkwater BL. Women and exercise: Physiological aspects. *Exerc Sport Sci Rev* 1984;12:21-51.
95. Costill DL, Daniels J. Skletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes. *J Appl Physiol* 1976;40:149-154.
96. Astrand PO, Rodahl K. *Textbook of work physiology: Physiologicola basis of exercise*. New York: McGraw-Hill; 1986:756.

-
97. Higginbotham Mb, Morris KG. Sex-related differences in the normal cardiac response to upright exercise. *Circulation* 1984;70:357-366.
 98. Lakatta EG. Do hypertension and aging have similiar effect on the myocardium? *Circulation* 1987; 75:169-177.
 99. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984;53:586-589.
 100. Nixon JV, Hallmark H. Ventricular performance in human hearts aged 61 to 73 years. *Am J Cardiol* 1985;56:932-937.
 101. Gerstenbilith G, Frederiksen J, Yin FC. Echocardiographic assesment of a normal adult aging population. *Circulation* 1977;56:273-278.
 102. Raven PB, Mitchell J. The effect of aging on the cardiovascular response to dynamic and static exercise. *Aging* 1980;12:269-296.
 103. Lakatta EG. Health, disease and cardiovascular aging. In: Committee on Aging Society, Institute of Medicine and National Research Council. Washington: National Academy Pres 1985:73-104.
 104. Bruce RA, Hornsten TR. Exercise stres testing in evaluation of patiens with ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1969;11:371-390.
 105. Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age associated reduction in VO2 max. *J Appl Physiol* 1988;65:1147-1151.
 106. Ehsani AA, Ogawa T, Miller TR. Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. *Circulation* 1991;83:96-103.
 107. Fleg JL, Tzankoff SP, Lakatta EG. Age-related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males. *J Appl Physiol* 1985;59:1033-1039.
 108. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2239-2244.
 109. Doree M, Galas S. The cyclin dependent protein kinases and the control of division *FASEB J* 1994;8:1114-1121.
 110. Peter M, Herskowitz I. Joining the complex: Cyclin dependent kinase inhibitory proteins and cell cycle. *Cell* 1994;79:181-184.
 111. Field LJ. Atrial natriuretic factor-SV40 T antigen transgenes produce tumors and cardiac arrhythmias in mice. *Science* 1988;239:1029-1033.
 112. Clark AJ. General physiology of hearts of cold-blooded vertebrates. In: Barcroft JS,

- ed. *Comparative Physiology of the heart*. New York: Macmillan; 1927:151.
113. Walsh RA. Cardiovascular effects of the aging process. *Am J Med*. 1987; 82:34-40.
114. Watkins H, Rosenzweig A. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1992;326:1108-1114.
115. DickHuth HH, Horstmann T, Staiger J. The long-term involution of physiological cardiomegaly and cardiac hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:244-249.
116. Maron BJ. Structural features of athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:190-203.
117. Douglas PS, Berman GO. Prevalence of multivalvular regurgitation in athletes. *Am J Cardiol* 1989;64:109-212.
118. Pearson AC, Schiff M, Mrosek D. Left ventricular diastolic function in weight lifters. *Am J Cardiol* 1986;58:1254-1259.
119. Pelliccia A, Çulasso F, Di Paolo FM. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med* 1999;130:23-31.
120. Zhender M, Meinertz T, Keul J, Just H. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: Clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J* 1990; 119:1378-1391.
121. Buttrick PM, Scheuer J. Exercise and the heart: Acute hemodynamics, conditioning training, the athlete's heart, and sudden death. In: Schlant RC, Alexander RW, eds. *Hurst's Heart*, 8th ed. New York: McGraw-Hill;1994:2057.
122. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
123. Chaturvedi N, McKeigue P M , Marmot M G ,Nihoyannopoulos P. A comparison of left ventricular abnormalities associated with glucose intolerance in African Caribbeans and Europeans in the UK. *Heart* 2001; 643-648.
124. Wyatt HL, Meerbaum S, Heng MK, et al. Cross-sectional echocardiography: II. Analysis of mathematic models for quantifying volume of formalin fixed left ventricle. *Circulation* 1980;61:1119-1125.
125. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60:760-766.
126. G.Murphy J, Rumberger A. John. Left Ventricular Systolic function In; G.Murphy J,

127. H. Feigenbaum, Echocardiography; Philadelphia; William & Wilkins ; 5. Edition; 1994:143-147.
128. Sahn DJ, DeMarcia A, Kisslo J, Weyman AE. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a Survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
129. Feigenbaum H: Echocardiographic examination of the left ventricle. *Circulation* 1975;51:1-7.
130. Rushmer RF. Cardiovascular dynamics, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1976:93.
131. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981; 45: 248-263.
132. Lundbäck S. Cardiac pumping and the function of the ventricular septum. *Acta Physiol Scand* 1986; suppl 550: 1-101.
133. Höglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons: An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1988; 224: 557-562.
134. Simonson JS, Schiller NB. Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 25-35.
135. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, Adamick R. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function *Am J Cardiol* 1991; 67: 222-224.
136. J. Schwartz C. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklarda yeni ufuklar; Dr.A. Oğuz çevirisiyle; İstanbul ; Bonus Ltd. Şti. 1998:20-27.
137. Balcı B., Şahin M, Karakelleoğlu Ş, Şenocak H, Ateşal S, Alp N; Plazma insülin düzeyi ile Koroner arter hastalığının angiografik ağırlığı arasındaki ilişki; *Türk. Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:617-621.
138. B. Corry D, S. Joolhar F., T. Hori M. and L. Tuck M. ; Decreased Erythrocyte Insulin binding in Hypertensive subjects with hyperinsulinemia; *AJH* 2002;15:296-301.
139. Ponez M, Solowiejczyk D, Harpel B, Mory Y, Schwartz E, Surrey S. Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood. *Hemoglobin* 1982;6:27-36.
140. Jouko Karjalainen, Urho M. Kujala, Anu Stolt, Matti Mantysaari. Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Endurance Athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34:2.

141. Riegger GAJ. Role of the renin-angiotensin system as a risk factor for control of morbidity and mortality in coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Therapy* 1996;10:613-615.
142. Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, Jeunemaitre X, Courbon D, Guize L, Gueronprez J-L, Ducimetiere P, Diebold B. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ACE I/D gene polymorphism. *Am J Cardiol* 1998;82:160-165.
143. Prasad N, O'Kane KP, Johnstone HA, Wheeldon NM, McMahon AD, Webb DJ, MacDonald TM. The relationship between blood pressure and left ventricular mass in essential hypertension is observed only in the presence of the angiotensin converting enzyme deletion allele. *Q J Med* 1994;87:659-662.
144. Hyo-Soo Kim , Myoung-Mook Lee , Byung-Hee Oh , Kwang-Il Kim , Ki-Hoon Han, Sue-Kyung Park PhD , Dae-Won Sohn , Keun-Young Yoo PhD , Young-Bae Park , Yun-Shik Choi , Young-Woo Lee . Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene on cardiac hypertrophy. *International Journal of Cardiology* 2000;72:151-161.
145. Klaus Lindpaintner, Minae Lee, Martin G.Larson. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996;334:1023-1028.
146. Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, et al. Heritability of cardiac size: an echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 1985;71:39-44.
147. Verhaaren HA, Schieken RM, Mosteller M, Hewitt JK, Eaves LJ, Nance WE. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am J Cardiol* 1991;68:661-668.
148. Ken-ichi Nakahara, Satoru Matsushita, Hiroko Matsuoka. Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Affects Heart Weight. *Circulation* 2000;101:148-151.
149. Lechin M, Qumones MA, Orman A. Angiotensin I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 92: 1208-1248
150. Andersson B, Sylen C. The DD genotype of the angiotensin-I converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 28:162-167.