

T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM VE
ANJİYOTENSİN II TİP 1 RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMLERİNİN YAVAŞ KORONER AKIM İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DENİZ ŞELECI KURU

TEZ SORUMLUSU

Doç. Dr. HARUN EVRENGÜL

DENİZLİ, 2007

T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM VE
ANJİYOTENSİN II TİP 1 RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMLERİNİN YAVAŞ KORONER AKIM İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DENİZ ŞELECI KURU

TEZ SORUMLUSU

Doç. Dr. HARUN EVRENGÜL

DENİZLİ, 2007

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


Başkan

Prof.Dr. Mustafa KILIÇ



Üye

Prof.Dr.Ender SEMİZ



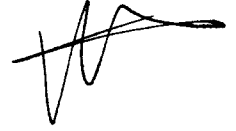
Üye

Prof.Dr.Ali KESKİN



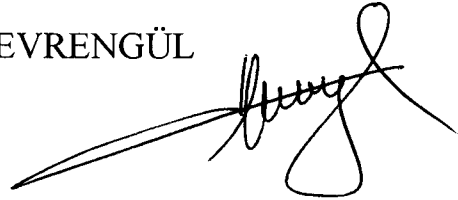
Üye

Doç.Dr.H.Asuman KAFTAN



Üye

Doç.Dr.Harun EVRENGÜL



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

...../...../2007

DEKAN

Prof. Dr. Hüseyin BAGCI
Dekan



İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	IV
KISALTMALAR ÇİZELGESİ	V
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
I-) ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI	2
a- ATEROSKLEROZ	
a-1) TANIM	
a-2) ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ	
b- KORONER ARTER HASTALIĞI (KAH)	
II-) YAVAŞ KORONER AKIM (YKA)	8
a- TANIM	
b- KORONER KAN AKIMI VE DİRENCİN REGÜLASYONU	
c- PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR	
c-1) KORONER ARTERLERİN TIKAYICI HASTALIĞI	
c-2) KÜÇÜK DAMAR DİSFONKSİYONU	
c-3) DİLATE KORONAROPATİ	
c-4) VAZODİLATOR VE VAZOKONSTRİKTÖR FAKTÖRLER ARASINDAKİ DENGESİZLİK	
c-5) TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU	
c-6) İNFLAMASYON	
d- TIMI AKIM DERECELENDİRMESİ VE TIMI KARE SAYISI	
III-) RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ (RAS) BİLEŞENLERİ VE GENLERİ	19
a- DOLAŞIMDA BULUNAN RAS BİLEŞENLERİ	
b- LOKAL RAS BİLEŞENLERİ	
IV-) ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) POLİMORFİZMİ	23
a- ADE GENİ	
b- ADE DÜZEYLERİNİN GENETİK KONTROLÜ	

c- ADE I/D POLİMORFİZMİ ve KARDİYOASKÜLER HASTALIKLAR	
c-1) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve HİPERTANSİYON	
c-2) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve ATEROSKLEROZ	
c-3) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve KORONER KALP HASTALIĞI	
c-4) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve MİYOKARDİYAL HASTALIKLAR	
c-5) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve DİYABETİK NEFROPATİ	
V-) ANJİYOTENSİN (AT) II RESEPTÖR POLİMORFİZMİ	29
a- AT II RESEPTÖRLERİ	
b- AT II TİP 1 RESEPTÖR (AT ₁ R) GEN POLİMORFİZMLERİ	
c- AT ₁ R A1166C POLİMORFİZMİ ve KARDİYOASKÜLER HASTALIKLAR	
c-1) AT ₁ R A1166C POLİMORFİZMİ ve HİPERTANSİYON	
c-2) AT ₁ R A1166C POLİMORFİZMİ ve MİYOKARDİYAL HASTALIKLAR	
c-3) AT ₁ R A1166C POLİMORFİZMİ ve ATEROSKLEROTİK KOMPLİKASYONLAR	
c-4) AT ₁ R A1166C POLİMORFİZMİ ve NEFROPATİ	
GEREÇ VE YÖNTEM	34
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	37
BULGULAR	38
TARTIŞMA	48
SONUÇ	57
ÖZET	58
SUMMARY	59
KAYNAKLAR	60

TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO	SAYFA
Tablo – 1: Yavaş koroner akım olan ve olmayan olguların demografik ve temel klinik verileri, koroner arterlerde akım hızı (TIMI kare sayıları) ve ADE, AT-II gen polimorfizm tiplerinin ve bu tipleri bulundurmalarına göre alt grupların dağılımı.	39
Tablo – 2: ADE ve AT reseptör A1166C gen polimorfizm tipleri ve farklı genotipleri bir arada bulunduran polimorfizm gruplarında her bir koroner arterdeki ve ortalama TIMI kare sayıları.	42

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil - 1: YKA olan ve olmayan hastalarda ADE gen I/D polimorfizm tiplerinin dağılımı.	40
Şekil - 2: ADE genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.	41
Şekil - 3: : YKA olan ve olmayan hastalarda AT tip 1 reseptör gen A/C polimorfizm tiplerinin dağılımı	41
Şekil - 4: AT reseptör genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.	43
Şekil – 5: YKA olan ve olmayan hastalarda ID+DD ve II genotiplerini taşıyan olguların dağılımı.	44
Şekil – 6: ID+DD ve II genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.	44
Şekil – 7: YKA olan ve olmayan hastalarda AC+CC ve AA genotiplerini taşıyan olguların dağılımı.	45
Şekil - 8: AC+CC ve AA genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.	46
Şekil - 9: ADE/AT polimorfizm alt gruplarının yavaş ve normal koroner akıma sahip olgularda dağılımı.	47
Şekil - 10: ADE/AT polimorfizm alt gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.	47

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

KISALTMA AÇIKLAMA

A	Adenin
ADE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
AMİ	Akut miyokard infarktüsü
AT	Anjiyotensin
AT₁R	Anjiyotensin II tip 1 reseptörü
AT₂R	Anjiyotensin II tip 2 reseptörü
BP	Base pair (Baz çifti)
C	Cytosine (Sitozin)
cLAD	Corrected LAD (Düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı)
CX	Sirkumfleks arter
D	Delesyon
EDRF	Endothelium derived relaxing factor (Endotel kökenli gevşetici faktör)
ET-1	Endotelin-1
FFR	Fractional flow reserve (Fraksiyonel akım rezervi)
GMP	Guanozin monofosfat
HT	Hipertansiyon
I	İnsersiyon
ICAM	Intercellular adhesion molecule (İntersellüler adezyon molekülü)
IGFII	Insulin like growth factor II (İnsülin benzeri büyüme faktörü II)
IL-1	İnterlökin-1
IVUS	İntravasküler ultrason
İMK	İntima media kalınlığı
KAH	Koroner arter hastalığı
kb	Kilo baz
LAD	Left anterior descending artery (Sol ön inen arter)
LDL	Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

M6P	Mannoz 6 fosfat
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1 (Monosit kemoatraktan protein-1)
M-CSF	Macrophage colony stimulating factor (Makrofaj koloni uyarıcı faktör)
NO	Nitrik oksid
PCR	Polymerase chain reaction
RAS	Renin anjiyotensin aistemi
RCA	Right coronary artery (Sağ koroner arter)
RFLP	Restriction fragment length polymorphism
RnBP	Renin bağlayıcı protein
sADE	Somatik anjiyotensin dönüştürücü enzim
SPECT	Single photon emission computed tomography
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
tADE	Testiküler anjiyotensin dönüştürücü enzim
TFC	TIMI frame count (TIMI kare sayısı)
TFG	TIMI flow grading (TIMI akım derecelendirmesi)
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNF	Tümör nekrozis faktör
VCAM	Vascular cell adhesion molecule (Damarsal hücre adezyon molekülü)
YKA	Yavaş koroner akım

GİRİŞ

Tipik göğüs ağrısı yakınması ile başvurup, öncelikli olarak akut koroner sendrom kliniği ve miyokard iskemisi düşünülen hastaların belli bir kısmında, yapılan koroner anjiyografide koroner arterlerde tıkaçıcı aterosklerotik lezyon saptanamamaktadır. Klinisyenlerin bu hastalarla ilgili yaşadıkları en önemli sorun, göğüs ağrısının nedeninin saptanması ve buna yönelik uygun tedavi planının yapılmasıdır. İlk kez 1972'de Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum yavaş koroner akım (YKA) olarak adlandırılmıştır. Bugüne kadar YKA'ya neden olabilecek etyolojik faktörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmakla birlikte bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardiyovasküler hastalıkların çoğunun, birden fazla faktörün birbiriyle etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı bilinmektedir. YKA etyopatogenezi ile ilgili yapılmış çalışmalarla, çok çeşitli faktörlerin bu fenomenin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir.

YKA'ya neden olabilecek etyolojik faktörler arasında endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, mikrovasküler disfonksiyon, koroner arterlerin dilatasyonu, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik ve inflamasyon yer almaktadır. Mikrovasküler endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi, bunlar içinde en yaygın olarak kabul gören nedenlerdir. Buna göre YKA'nın, erken evre aterosklerozun bir biçimi olduğu düşünülmekte ve bu görüş gittikçe daha fazla desteklenmektedir.

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) genleri ve bu genlerin polimorfizmlerinin, ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hastalık süreçleri ile olan ilişkileri, yapılan çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur. Aterosklerozun erken evre bir biçimi olduğu düşünülen YKA ile RAS gen polimorfizmleri arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışmada, anjiyotensin dönüştürücü enzim insersiyon/delesyon (ADE I/D) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT₁R) A1166C polimorfizm tiplerinin, YKA gelişimi üzerine olan etkisi incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

I-) ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI

a- ATEROSKLEROZ

a-1) TANIM

Ateroskleroz, kronik bir inflamatuvar hastalıktır (1). Batılı ülkelerde ölüm ve ciddi morbiditenin en önemli nedeni olan aterosklerozun, yakın bir gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci sebebi olacağı öngörülmektedir (2). Ateroskleroz aort, karotis ve ilyak arterler gibi elastik arterlerin ve koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müküler arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterler de etkilenebilir. Damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybıyla karakterize olan ve 'arteriyoskleroz' olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur (3).

Günümüzde, aterosklerozun, dört farklı kavram ile tanımlanabilen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Framingham çalışmasının bir alt grubunda, 5209 hasta 10 yıl boyunca izlenmiş ve periferik damar hastalığı olan hastaların akut miyokard infarktüsü (AMİ) veya inme geçirme olasılıklarının daha fazla olduğu, benzer şekilde AMİ geçirmiş olanların inme veya periferik damar hastalığı geçirme olasılıklarının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu gözlemler neticesinde "aterosklerozun yaygın bir hastalık olduğu" kavramı kabul görmüştür (4, 5).

Tüm vücutta lezyonların farklı gelişim evrelerinde olması, "aterosklerozun heterojen ve çok biçimli bir hastalık olduğu" kavramının ortaya konmasına neden olmuştur (5).

Arteriyosklerozun ileri evrelerinde iki tip lezyon ayırt edilebilmektedir: I) Yüksek miktarda kollajen içeren kalın ve dirençli bir dokuyla korunan, küçük ve santral lipid çekirdeğine sahip, inflamasyon özellikleri göstermeyen, stabil veya fibröz plak. Bu lezyonlar genelde damarı ciddi bir şekilde tıkarlar ve arteriyografi ile kolaylıkla görülürler. II) Az miktarda kollajen, büyük oranda makrofaj ve T-lenfositlerden oluşan zayıf ve ince fibröz kapsülün örttüğü genelde eksantrik, büyük

lipid çekirdeğe sahip, ciddi inflamatuvar reaksiyon gösteren yüksek riskli, anstabil veya hassas plak. Bu lezyonlar damarda nadiren ciddi daralmaya yol açarlar ve genelde anjiyografik olarak saptanamazlar. Bu plaklar kolay rüptüre olmakta ve akut koroner sendromların çoğundan sorumlu tutulmaktadır. Bu noktadan hareketle, “plağın büyüklüğünden ziyade yapısı önemlidir” kavramı ortaya konulmuştur. Falk ve arkadaşları (6) tarafından yapılmış bir metaanalize göre, %70 hatta %50’den daha az oranda tıkaçıcılığa sahip, genelde semptoma yol açmayan, anjiyografik olarak kolay fark edilip ciddiyetleri tayin edilemeyen yüksek riskli plakların, akut koroner sendromların %86’sından sorumlu olduğu saptanmıştır.

Aterosklerozda, serum kolesterol düzeyinin yüksekliği, arteriyel hipertansiyon, sigara, obezite, sedanter yaşam gibi klasik risk faktörleri önemli rol oynar. Ayrıca hiperhomosisteinemi, lipoprotein A, çeşitli bakteri ve virüsler, genetik faktörler, serumda bulunan bazı inflamatuvar belirteçler ve protrombotik faktörler gibi bazı yeni risk faktörleri de bu sürece değişen oranlarda katkıda bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında “aterosklerozun inflamatuvar, immünolojik, poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olduğu” kavramı ileri sürülmüştür (7, 8).

a-2) ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Aterosklerotik süreci hangi olayın ya da olaylar dizisinin başlattığı net olarak bilinmemekle birlikte, bugüne kadar geliştirilmiş olan hipotezler içinde en yaygın olarak kabul edileni Ross tarafından ortaya atılmış olan “hasara tepki” hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin tetikleyicisi endotel disfonksiyonudur (9).

Endotel hücrelerinin, damarların iç duvarını kaplamanın ötesinde önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Endotel hücreleri çok çeşitli aktif moleküller salgırlar. Sağlıklı endotel, molekül ve hücrelerin alttaki interstisyuma serbest olarak geçişlerine karşı önemli bir bariyer ve dinamik bir endokrin organdır. Endotel-bağımlı vazodilatasyona aracılık eder, lökosit adezyon ve göçünü, trombosit adezyon ve agregasyonunu ve damarsal düz kas hücresi proliferasyon ve göçünü aktif olarak engeller. Ayrıca koagülasyonu önler, fibrinolizi sağlar ve aktif olarak immün ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol alır (10).

Endotel disfonksiyonu ya da aktivasyonu, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein; LDL), sigaraya bağlı oluşan serbest radikaller, hipertansiyon, diyabet, genetik değişiklikler, plazma homosistein konsantrasyonunun artması ve enfeksiyöz mikroorganizmalar gibi çeşitli uyarılara verilen yanıtla oluşabilir. Endotelial homeostazın bozulmasıyla, endotelin geçirgenliği, vazokonstriksiyon, koagülasyon etkilenir ve inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar tetiklenir. Nitrik oksid (NO) aktivitesinin azalması, endotel disfonksiyonunun en erken ve önemli belirteçlerinden birisidir. Bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1), damar tonusunun regülasyonunda NO ile hassas bir denge içindedir. ET-1'in aterosklerozda rol oynayabileceği ve ET reseptörlerinin insan aterosklerotik plaklarında artmış ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir (10).

Aterojenik uyarı başladıktan kısa bir süre sonra endotel hücrelerinin yüzeyinde çeşitli adezyon molekülleri [selektinler, interselüler adezyon molekülleri (ICAM), damarsal hücre adezyon molekülleri (VCAM)] belirmeye başlar. Bu adezyon molekülleri lökositlerin endotel hücrelerine daha kolay tutunmasını sağlar. Endotel hücrelerine tutunduktan sonra lökositler, çeşitli kemoatraktan moleküller [örn., monositlerin göçü için monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)] yardımıyla intimaya göç etmeye başlarlar. İntima içine geçtikten sonra monositler makrofajlara dönüşür ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) etkisiyle yüzeylerinde çöpçü reseptörler belirir. M-CSF aracılığıyla lipidler hücre içine alınır ve monositler çoğalıp, farklılaşarak makrofaj köpük hücrelerine dönüşürler. Endotel hücreleri altına yerleşen makrofaj köpük hücreleri ve T hücrelerinden oluşan bu karakteristik lezyon, aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen yağlı çizgidir (10).

Yağlı çizgi içindeki T hücreleri aktive olurlar ve damar duvarının kendi hücreleriyle birlikte çeşitli sitokinler (tümör nekrozis faktör- β , γ -interferon), fibrojenik mediatörler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bunlar düz kas hücre göçü ve proliferasyonunun gerçekleşmesine aracılık ederler ve etraflarında yoğun bir ekstraselüler matriks oluşmasını sağlarlar. Medya tabakasındaki düz kas hücreleri inflamatuvar uyarıya yanıt olarak, özelleşmiş enzimleri vasıtasıyla elastin ve kollajeni yıkar. Böylece düz kas hücreleri internal elastik laminayı aşarak intima altına göç ederler (11). Aynı zamanda bu düz kas hücreleri, daha fazla monosit toplanmasını sağlayan faktörler salgırlar (10).

Plağın makrofaj-lipid içeriği, T lenfositler ve fibromusküler içerik (düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks); subintimal bölgeye hücre göçü, hücre proliferasyonu ve fibröz doku yapımıyla beliren bir kısır döngüye girerler. Bu süreç sonunda intimal kalınlaşma ve ara lezyonlar oluşur ve aterom yeniden yaplanır. Salgılanan kemoatraktan maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar (9). Sonuçta, ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz başlıkla karakterize fibröz plak oluşur. Nekrotik çekirdek, lipid içeriğini plağa boşaltarak apoptoz ve nekroza uğrayan makrofajlardan oluşmaktadır. Fibröz başlıkta ise medyadan intimaya göç eden düz kas hücreleri, kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur (12).

Plaklar, lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz doku yanı sıra hematoma, hemoraji ve/veya trombotik birikintiler de içeren komplike lezyonlar olarak tanımlanır. Komplike lezyonlar genellikle bir fibröz plağın rüptürü sonucunda oluşur. Muhtemel başka bir neden ise, adventisyal *vasa vasorumdan* plağa ulaşan kılcal damarlardan kaynaklanan kanamadır. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlardan kaynaklanmaktadır (3).

Bu süreci kategorize etmek amacıyla, ateroskleroz lezyonlarının ilerleme sürecindeki morfolojik ve fizyolojik değişikliklerle klinik sonuçlar bütünleştirilerek 1995 yılında Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) tarafından lezyonlar sekiz farklı tipe ayrılmıştır (13).

Tip I lezyonlar en erken evrede görülen lezyonlardır; küçük lipid birikintileri ve seyrek makrofaj kökenli köpük hücreleri ile karakterizedirler. Tip II lezyonlarda makrofaj kökenli köpük hücreleri daha fazla sayıda bulunur ve klasik olarak yağlı çizgi olarak tanımlanan lezyon içinde organize olurlar. Daha ileri evrelerdeki lezyonların, tip II lezyonların bir alt grubu olan tip IIa lezyonlardan kaynaklandığı genel olarak kabul görmektedir. Tip III lezyon patolojik olarak aterosklerotik plak veya ateromun ilk olarak fark edildiği evredir ve bu lezyonların varlığının, ileride ortaya çıkabilecek klinik hastalığı öngördüğüne inanılmaktadır. Tip IV lezyonlarda ekstraselüler lipid miktarı artmıştır. Bu evrede orijinal lümen volümünü korumak

amacıyla yeniden şekillenen damarın dış konturu oval hale gelir ve bu nedenle bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Klinik olarak genellikle sessiz olmalarına rağmen bu lezyonların, aniden rüptüre olarak semptomatik hale gelme potansiyelleri vardır. Tip V lezyonlar, tip IV lezyonlardaki lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokunun artışı ile karakterizedir ve plak rüptürlerinin çoğu bu tip lezyonlarda ortaya çıkmaktadır. Tip VI lezyonlar, trombotik birikintiler veya kanama ihtiva eden plaklardır. Tip VI lezyonların oluşmasındaki en önemli neden plak rüptürüdür ve subendotelial fibröz dokuda yırtılmalar, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak görülmektedir. AMİ ve kararsız angina gibi klinik olayların ortaya çıkması, birkaç istisnaıyla, bir tip VI lezyona bağlıdır. Tip VII ve tip VIII lezyonlar, çok az miktarda lipid içeren ya da hiç lipid içeriği olmayan, kalsiyum birikintileri (tip VII lezyonlar) veya baskın olarak kollajenden (tip VIII lezyonlar) oluşan ileri evredeki plaklardır (3).

b- KORONER ARTER HASTALIĞI (KAH)

KAH; bir veya birden fazla koroner arterde, aterosklerotik tıkaçıcı lezyon nedeni ile (damar çapının %50'den fazlası), koroner kan akımının miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılayamaması ve bu lezyona bağlı olabilecek (iskemi, nekroz) komplikasyonların tümüdür. (13, 14).

KAH'ın görülme sıklığı ve buna bağlı ölüm oranları, yaşa, cinse, diğer risk faktörlerine, toplumlara, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Koroner arterleri daraltan temel etyolojik neden olan aterosklerozun oluşumunda, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, genetik faktörler, sigara içimi gibi risk faktörleri çok önemli rol oynamaktadır. Yaşın ilerlemesi KAH'ın temel nedeni olan ateroskleroz oluşumunu hızlandıran önemli risk faktörlerindedir. Kırk yaştan önce KAH daha az görülmektedir. 40 yaştan sonra ateroskleroz oluşumu ve buna bağlı KAH görülme sıklığı, yaşın artmasına paralel olarak artmaktadır. KAH'ın en sık görüldüğü yaş, erkeklerde 50-60, kadınlarda ise 60-70 arasındadır (15, 16).

KAH'ın görülme sıklığı bakımından cinsler arasında da farklılıklar vardır. KAH, erkekleri daha fazla etkiler. Cinsiyetin erkek olması bir risk faktörüdür. Kırk

yaştan önce KAH'ın erkek/kadın oranı 8/1'dir. 40-60 yaş arası bu oran 4/1'dir. Yetmiş yaştan sonra ise kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir (16, 17).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine dayanılarak yayınlanan Türkiye Kalp Raporu-2000'e göre ülkemizde yaklaşık 1,6 milyon kalp hastası olduğu ve yılda tahmini 130.000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (18). Bu raporda 2010 yılına gelindiğinde koroner ve serebrovasküler damar hastalığının morbidite ve mortalitesinin yaklaşık iki kat artacağı ve yalnızca koroner nedeni ölümlerin yılda 250.000'i aşacağı öngörülmüştür.

Koroner arter hastalığı başlığı altında toplanan klinik tabloların patolojileri, fizyolojileri, etyolojileri, klinik bulguları, laboratuvar bulguları ve tedavi yöntemleri çoğunlukla ortaktır. Bu nedenle bunları tip ve derecelerine göre kesin çizgilerle birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bu hastalıkların patolojilerindeki iskemi, nekroz, fibrozis ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu her zaman alışlagelen bu sırayla ortaya çıkmayabilir. Hastalık bu patolojik bulgulardan herhangi biri ile ortaya çıkabilir. KAH'ın klinik şekilleri birbirine dönüşebilir. Genel hatları ile tanımlamak gerekirse koroner arter hastalığının klinik tipleri şu şekilde sıralanabilir:

- Latent koroner kalp hastalığı (asemptomatik koroner kalp hastalığı)
- Ani ölüm
- Kararlı (stabil) angina pectoris
- Variant (Prinzmetal) angina
- Sessiz miyokard iskemisi
- Metabolik sendrom
- Kararsız (anstabil) angina pectoris
- Akut miyokard infarktüsü
- Koroner arter hastalığına bağlı kalp yetersizliği
- Koroner arter hastalığına bağlı aritmiler

Koroner arter hastalığı kliniği ve seyri, arterlerdeki lezyon veya lezyonların yeri, sayısı ve ciddiyeti ile değişkenlik gösterebilir.

II-) YAVAŞ KORONER AKIM

a- TANIM

Anjinal yakınmalarla başvurup öncelikli olarak miyokard iskemisi düşünülen fakat yapılan koroner anjiyografide koroner arterleri normal olarak saptanan hastalarda, göğüs ağrısının nedeninin saptanması ve buna yönelik tedavinin planlanması klinisyenlerin sık karşılaştığı bir sorundur. İlk kez 1972'de Tambe ve arkadaşları (ark.) (19) tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum yavaş koroner akım (YKA) olarak adlandırılmıştır. YKA, özellikle akut koroner sendrom ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık yüzde birinde gözlenmektedir. *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI)-III çalışmasında, kararsız anjina ile başvuran anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olan hastaların %4'ünde, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılar opak madde ilerleyişinin yavaş olduğu saptanmıştır (20).

Bu fenomen ile sıkça karşılaşılmasına rağmen altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamıştır. YKA tanımını ilk olarak yapan Tambe ve ark. (19), bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. İlerleyen yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar sadece bu mekanizmayı desteklemekle kalmamış farklı patofizyolojik mekanizmaların da ortaya atılmasına sebep olmuştur. Küçük damarları tutan skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir (21). Tebbe ve ark. (22), transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide YKA tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioller direnç artışına bağlamışlardır. Ancak Van Lierde ve ark. (23), YKA olan bir hastada koroner arter ektazisi ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır. Mangieri ve ark. (24), tespit ettikleri 20 YKA hastasından yaptıkları LV endomiyokardiyum biyopsisi sonucunda lümen boyutlarında azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipiridamol ile tüm etkilenen

damarlarda akımın normale döndüğünü görmüşlerdir. Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, YKA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir (25). Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak YKA'nın, yine patogeneğinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür (26). Fakat her iki fenomen klinik özellikleri açısından birbirinden belirgin bir şekilde ayrıldığı için daha sonra bu fikir tartışmalı hale gelmiştir. YKA'lı hastalar sıklıkla sigara içen erkekler iken, sendrom X hastaları sıklıkla post menopozal kadınlardır. YKA'lı hastalarda genel olarak istirahat anjinası vardır. Ayrıca YKA hastalarında hem istirahat EKG'si anormallikleri hem de pozitif egzersiz testi daha sık olarak görülür. Bu hastaların %30-75'inde miyokard perfüzyon sintigrafisi geri dönüşlü perfüzyon anormallikleri gösterir (27).

Tıkaçıcı epikardiyal koroner arter hastalığı olmadığı halde miyokardiyal iskemi bulgularının klinik olarak gözlenmesi, koroner dolaşımında ortaya çıkabilecek değişikliklere dikkati çeken çeşitli varsayımların ortaya atılmasına neden olmuştur. Bu değişikliklerin ortaya konabilmesi ve hastalığın altında yatan patogenetik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için koroner dolaşım fiziyojisi ayrıntılı olarak incelenmelidir.

b- KORONER KAN AKIMI VE DİRENCİN REGÜLASYONU

Miyokard iskemisinin ortaya çıkmasına neden olan temel mekanizma, miyokardın oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizliktir. Miyokardın oksijen ihtiyacının majör belirleyicileri kalp hızı, miyokardın kontraktilitesi ve duvar gerilimidir. Miyokardiyal oksijen sunumu ise hemoglobinin miyokard hücrelerine oksijen taşıma kapasitesi ve koroner kan akımı tarafından sağlanır. Dolayısıyla, koroner kan akımını belirleyici ve düzenleyici faktörlerin incelenmesi, miyokard iskemisinin klinik şekillerinin anlaşılabilmesi için gereklidir.

Toplam koroner direncin yaklaşık %75'i arteriyel sistem tarafından oluşturulmaktadır. Koroner arteriyel direnç damarları; iletim damarları (R1), prearteriyoler damarlar (R2) ve arteriyoler damarlar ile intramiyokardiyal kapiller damarlardan (R3) oluşur. İnsanlarda, normal epikardiyal koroner arterlerin çapı 0.3

ile 5 mm arasında değişir ve bu damarlar kan akımına karşı direnç oluşturmamaktadırlar. Aterosklerotik tıkanıklıklar oluşmadıkça, büyük epikardiyal damar direnci (R1) önemsiz sayılabilir. Damar duvarı büyük oranda müküler medya tabakası tarafından oluşturulur. Bu tabaka aort basıncındaki değişikliklere yanıt verir ve akım aracılı endotel bağımlı vazodilatörlere, dolaşımdaki vazoaktif maddelere ve sinir uyarılarına göre koroner tonusu ayarlar. Epikardiyal arterler ektramural yerleşimleri nedeniyle, miyokardiyal metabolitlerden etkilenmemektedirler (40).

Prekapiller arteriyoller (R2), epikardiyal damarlar ile miyokardiyal kapillerleri birbirine bağlayan direnç damarlarıdır ve koroner kan akımının en önemli kontrolü bu seviyede gerçekleşmektedir. Prekapiller arteriyoller (100-500 µm çaplı), total koroner direncin yaklaşık %25-35'inden sorumludurlar. Miyojenik oteregülasyonun ve *shear stress* ile ilişkili akıma bağlı vazodilatasyonun etkisi altındadırlar (40).

Distal prekapiller arteriyoller damarlar (<100 µm; R3), koroner direncin %40-50'sinden sorumludur ve bu seviyede koroner akım esas olarak metabolik kontrol altındadır (40).

Koroner vasküler direnç, çeşitli kontrol mekanizmaları tarafından düzenlenmektedir. Bunlar miyokardiyal metabolizma (metabolik kontrol), endotelyal kontrol, oteregülasyon, miyojenik kontrol, ekstravasküler baskılayıcı güçler ve nöral kontrolü içermektedir. Bu kontrol mekanizmaları hastalık durumlarında zarar görererek miyokardiyal iskeminin oluşmasına katkıda bulunabilir (40).

Endotelyal kontrol:

Endotel, endotel kökenli gevşetici faktör [*endothelium-derived relaxing factor* (EDRF)], NO, prostasiklin ve endotel kökenli hiperpolarizan faktör gibi güçlü vazodilatörlerin yanı sıra ET-1 gibi vazokonstriktör maddeler de üretir. Normal koşullarda çeşitli sistemik, nörohumoral ve mekanik uyarılara endotel, vazodilatör yanıt verir. Endotelyal disfonksiyonu olan hastalarda ise vasküler yanıt, uygunsuz vazokonstriksiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. Endotel bağımlı vazodilatasyon büyük arterlerde olduğu kadar, küçük direnç damarlarında da dilatasyonu kontrol eden önemli bir mekanizmadır. Direnç damarlarındaki endotelyal disfonksiyon, metabolik stresin arttığı durumlarda koroner kan akımının artmasını engelleyen

önemli bir faktördür. Bazı kardiyak sendrom X vakalarında, koroner direnç damarlarının endotel bağımlı dilatasyonunun bozulduğu bildirilmektedir. Endotel bağımlı dilatasyonun kaybı aterosklerozun erken evrelerinde oluşmaktadır ve ateroskleroza yol açan risk faktörleriyle ilişkilidir.

Endotel bağımlı vazodilatörlerden birisi olan NO, endotel hücrelerinde NO sentaz aktivitesiyle L arjininden üretilmektedir. NO, düz kas hücreleri içine geçer, hücre içi guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfatı (GMP) artırır ve hücre içi kalsiyumu düşürür. ET-1 ise güçlü vazokonstriktör aktiviteye sahiptir ve düz kas proliferasyonu, vasküler yeniden şekillenme, lökosit adezyon ve kümelenmesini uyarır (40).

Otoregülasyon:

Kalbin, sistemik basınçtaki değişikliklere rağmen miyokardiyal perfüzyonu sabit düzeylerde koruyabilme yeteneğidir. İnsanlarda 130 ile 40 mmHg arasındaki ortalama aort basıncı değerlerinde, bu mekanizma ile koroner perfüzyon belli bir düzeyde sağlanır. Aort basıncı bu değerlerin altında ya da üstünde seyrederse, koroner kan akımı da orantılı olarak azalır ya da artar. Bu mekanizma ile istirahat sırasında miyokardiyal iskemi oluşması engellenir. Stenoz distalinde perfüzyon basıncının azalması, direnç damarlarının otoregülatuar dilatasyonu ile kompanse edilmediği zaman iskemi oluşur. Kronik hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi, özellikle subendokardiyumda otoregülasyon aralığının daralmasına neden olur (40).

Metabolik kontrol:

Adenozin, koroner kan akımının ve lokal metabolik regülasyonun başlıca mediyatörüdür ve adenin nükleotidlerinin yıkımıyla oluşur. Adenozin, güçlü bir koroner dilatördür ve oksijen sunumu ile ihtiyaç arasında dengesizlik olduğu koşullarda üretimi artar. Koroner kan akımının diğer metabolik düzenleyicileri arasında NO, vazodilatör prostaglandinler ve ATP duyarlı potasyum kanalları sayılabilir (40).

Nöral ve nörohumeral kontrol:

Epikardiyal arterler ve koroner arteriyoller, sempatik ve parasempatik lifler tarafından inerve edilirler ve yaygın adrenerjik ve muskarinik reseptör dağılımına sahiptirler. Adrenerjik ve kolinerjik uyarının modülasyonunda asetilkolin ve norepinefrin dışında, adrenerjik ve kolinerjik olmayan nörotransmitterler saptanmıştır. Bu nörotransmitterler arasında pürinler (ATP), aminler (serotonin ve dopamin) ve peptidler (nöropeptid Y, kalsitonin gen ilişkili peptid, substans P ve vazoaaktif intestinal peptid) bulunmaktadır. Sempatik sinir stimülasyonu sırasında salgılanan nöropeptid Y, mikrovasküler konstriksiyon yaparak iskemiye neden olur. Kalsitonin gen ilişkili peptid ve substans P'nin intrakoroner infüzyonu, endotel kökenli gevşetici faktör salınmasına neden olarak, epikardiyal damarlarda nitratlar tarafından oluşturulana eşdeğer doz bağımlı vazodilatasyona yol açar.

Adrenerjik sistem stimülasyonunun etkisi, alfa ve beta reseptör aktivasyonunun net sonucuna bağlıdır. Normal koşullarda alfa reseptör aracılı vazokonstriksiyon, beta₁ reseptör aracılı vazodilatasyon tarafından dengelenir. Alfa adrenerjik vazokonstriksiyon metabolik regülasyon ile yarışma halindedir. Beta reseptör aktivasyonu, epikardiyal iletim arterlerindeki beta₁ reseptörler ve direnç arteriyollerindeki beta₂ reseptörler aracılığıyla koroner vazodilatasyona yol açar (40).

Miyojenik kontrol:

Arteriyoller düz kas, lümen içi basınç artışına kontraksiyon ile yanıt verir. Bunun sonucunda oluşan direnç artışı, yüksek perfüzyon basıncına rağmen kan akımını normale döndürmeye çalışır. Bu düzenleyici mekanizma miyojenik kontrol olarak bilinir. Miyojenik yanıtlar koroner direnç arterlerinde görülmesine rağmen, bunların otopregülasyona katkısı göreceli olarak azdır (40).

c- PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Yapılan histopatolojik çalışmalar, YKA'lı hastalarda luminal çap kaybı ve kapiller ve endotelial hasar olduğunu ortaya çıkarmıştır. YKA'nın patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da öne sürülen çeşitli hipotezler mevcuttur.

c-1) KORONER ARTERLERİN TIKAYICI HASTALIĞI

Koroner arterlerin tıkalı hastalığı, YKA'ya neden olan etyolojik faktörlerden birisi olarak öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre, YKA fenomeni aterosklerozun erken evresinin bir formu olabilir (24).

Bugüne kadar yapılmış bir çok çalışma sonucunda, anjiyografik olarak normal saptanan damarlarda yaygın aterosklerozun var olabileceği bilinmektedir (28). Bir çok intravasküler ultrason (IVUS) çalışmasında, anjiyografik olarak normal olan koroner arterlerde yaygın ateroskleroz saptanmıştır. IVUS kullanılarak yapılan bir çalışmada, YKA saptanan çoğu hastanın epikardiyal damarları boyunca yoğun kalsifikasyon olduğu gösterilmiştir (29).

Bunun ötesinde makro ve mikrovasküler hastalığın bir arada bulunabileceği bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat hastalık sürecinde, kalbin makrovasküler ve mikrovasküler yataklarından hangisinin daha ön planda etkilendiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Pekdemir ve ark. (30) YKA'lı hastalarda, IVUS ile koroner anatomiye değerlendirerek ve fraksiyonel akım rezerviyle [*fractional flow reserve (FFR)*] de epikardiyal direnci ölçerek, epikardiyal damarlardaki hasarın ciddiyetini araştırmışlardır. FFR, epikardiyal damar boyunca akıma karşı oluşan direncin bir göstergesidir ve distal koroner basıncın proksimal basınca oranı olarak tanımlanır. Adenozin ile indüklenen maksimal hiperemide, FFR mikrovasküler yataktan bağımsızdır. Eğer, normal epikardiyal arterlerde olması gerektiği gibi arter boyunca direnç yoksa, basınçta düşme gözlenmez ve FFR bire yaklaşır. Bu çalışmada YKA'lı hastalarda, distal koroner basınçta, anlamlı derecede daha düşük FFR değerinin saptanmasına yol açacak derecede azalma olduğu gözlenmiştir. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile FFR arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte, miyokard perfüzyon sintigrafisinde perfüzyon defektleri saptanan hastalardaki FFR değerleri, daha da yüksek epikardiyal dirence işaret edecek şekilde, anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. IVUS ile epikardiyal arterlerde yaygın intimal kalınlaşma ve kalsifikasyon izlenmiş ve intimal kalınlaşma ile FFR arasında da negatif korelasyon ortaya konmuştur (30). FFR değerlerinin azalmasının, IVUS ile gösterilen yaygın aterosklerotik hastalık neticesinde epikardiyal koroner arterlerdeki direnç artışına bağlı olduğu kabul edilmiştir.

Aterosklerozun erken evresinde veya yoğun koroner hastalık risk faktörleri varlığında, anjiyografik aterosklerotik hastalık ortaya çıkmadan önce, farmakolojik veya fizikel stres varlığında koroner direnç arteriyollerinin vazodilatasyon kapasitesi bozulmaktadır. YKA'lı hastalardaki anormal akım paterni, koroner arterler için fiziksel bir stres oluşturarak endotel hasarına ve yaygın aterosklerotik hastalığa neden olabilir (28).

c-2) KÜÇÜK DAMAR DİSFONKSİYONU

Küçük damar disfonksiyonu, YKA tanımı ilk olarak yapıldığından bu yana patogeneizde yer almaktadır (19). YKA'lı hastalardan alınan ventrikül biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi sonucunda küçük damarların hasarlandığı belirlenmiştir. Mosseri ve ark. (31), YKA saptanan altı hastanın sağ ventriküllerinden aldıkları biyopsi örneklerinde miyokardiyal hipertrofi, yama tarzında fibrozis ve küçük koroner arterlerde anormallikler tespit etmişlerdir. Fakat bu hastaların çoğunda, bu değişikliklere neden olabilecek eşlik eden başka hastalıkların olduğu belirtilmiştir. Daha sonra, başka kardiyak ya da sistemik hastalığı olmayan, daha homojen bir YKA hasta grubunda sol ventrikül endomiyokardiyal biyopsi örnekleri histopatolojik olarak incelendiğinde; hücre ödemine bağlı endotel kalınlaşması, kapiller hasar ve küçük damar çaplarında azalma gibi küçük damar hasarını gösteren bulgular elde edilmiştir. Elektron mikroskopisinde düzensiz nükleer morfoloji, nükleolemmada çentiklenmeler ve piknozis izlenmiştir(24).

Bu yapısal değişiklikler, bu hastaların çoğunun akut başvuru nedenini açıklayamamaktadır. Klinik ve anjiyografik değişkenlikler, koroner mikrovasküler direncin önemli bir dinamik bileşeninin olduğu anlamını taşımaktadır. Ayrıca, YKA'lı hastaların sadece üçte biri tekrarlanan anjiyografide YKA kriterlerini sağlamıştır (32). Mikrovasküler tonustaki bu dinamik artışın, semptomların tekrarlamasıyla sonuçlanan mikrovasküler spazma bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu dinamik yanıtın mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, nöropeptid-Y, ET-1, tromboksan-A2 gibi çeşitli otakoidlerin aralıklı salınımının koroner vazokonstrksiyona neden olduğu düşünülmektedir (27, 32).

YKA patogenezinin açıklanması için invaziv hemodinamik ve metabolik parametreler de incelenmiş fakat belli bir mekanizma öne sürülemediği görülmüştür.

Kontrollerle kıyaslandığında YKA'lı hastalarda, benzer miyokardiyal oksijen ihtiyacı için istirahat koroner sinüs oksijen saturasyonu daha düşük bulunmuştur (32). Bu bulgu YKA ile uyumlu olarak, istirahat koroner perfüzyonundaki gecikmeye bağlı olarak miyokarda çekilen oksijen miktarının daha fazla olduğunu göstermektedir. Gecikmiş perfüzyonun, istirahat sırasında ya da stres halinde miyokardiyal iskemiye yol açıp açmadığı araştırılması gereken bir konudur. Yaymacı ve ark. (33), YKA'lı hastalarda stresle indüklenen miyokardiyal iskemi varlığını araştırmışlardır. İskeminin iki metabolik belirteci olan koroner arteriyovenöz oksijen içeriği farkı ve laktat üretimini ölçü olarak kullanmışlardır. Hastaların çoğunda *atrial pacing* ile anjinal yakınmalar ortaya çıkmasına rağmen, sadece %17'sinde metabolik iskemi bulguları saptanmıştır. Böylelikle, metabolik parametrelerle ortaya konulduğu üzere, YKA'lı hastaların çoğunda anjina pektorisin miyokardiyal iskemiden kaynaklanmadığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, metabolik iskemi bulguları gösteren hastaların çoğunda *single photon emission computed tomography* (SPECT) ile, YKA saptanan damar ile anatomik olarak uyumlu olan perfüzyon defekti saptanmıştır. YKA'lı hastalar arasındaki bu farklılıklar, kendi başına mikrovasküler fonksiyonun bir göstergesi olan koroner akım rezervindeki değişikliklerle açıklanabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, brakial arterde akım aracılı vazodilatasyon ölçüm metoduyla YKA'da endotel disfonksiyonu bulguları olduğu gösterilmiştir. Akım aracılı vazodilatasyonun endotelial NO salınımına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. YKA'lı hastalarda, düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile akım aracılı dilatasyon yüzdesi arasında güçlü ve ters bir ilişki saptanmış olması bu hastalarda endotelial NO aktivitesinin bozulmuş olduğunun bir göstergesi olarak öne sürülmüştür (27).

c-3) DİLATE KORONAROPATİ

Yavaş akımın daha çok ektatik ve anevrizmal şekilde dilate olmuş koroner arterlerde saptandığını öne süren bu görüşe göre koroner arter çapı arttıkça, bununla orantılı bir şekilde kan akımı da bozulmaktadır. Bu hipotez, bir tüpün içindeki akıma karşı oluşan direncin, tüpün boyutları ve içindeki sıvının viskozitesine bağlı olduğunu belirten *Hagen-Poiseuille* eşitliği ile uyumludur. Fakat, YKA ile damar çapı arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli çalışma yapılmamıştır. Bunun ötesinde diğer

reolojik faktörlerin, kan viskozitesinin, fibrinojen düzeyinin ve hiperlipideminin önemi yeterli düzeyde araştırılmamıştır.

Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada, koroner ektazi saptanan hastaların koroner akım hızları, tıkaçıcı koroner arter hastalığı olanlara ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur (34).

c-4) VAZODİLATÖR ve VAZOKONSTRİKTÖR FAKTÖRLER ARASINDAKİ DENGESİZLİK

ET-1 ve NO, stres (hızlı *atrial pacing*, egzersiz) karşısında verilen vazodilatör yanıtı ayarlayan önemli moleküllerdir. Normal koroner akıma sahip kontrollere kıyasla, YKA'lı hastalarda ET-1 ve NO salınımları arasındaki dengesizliğe, yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarla dikkat çekilmiştir. Yapılan bir çalışmada, normal ve yavaş koroner akıma sahip gruplarda, çalışma başlangıcında ve *pacing* sonrasında ölçülen arteriyel ve koroner sinüs NO düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aksine, YKA'lı hastalarda bazal plazma ET-1 düzeyleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, YKA'lı hastalarda hızlı *atrial pacing*, koroner sinüs ET-1 düzeylerinde anlamlı olarak daha fazla bir yükselmeye yol açmıştır. Bunun da ötesinde, YKA'lı hastalarda, koroner sinüs ET-1 düzeyleri femoral arter ET-1 düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha fazla artmıştır. IVUS kullanılarak, ET-1 düzeyleri ile koroner intimal kalınlık arasında korelasyon olduğu da belirtilmiştir (29). Bu bulgular ışığında YKA fenomeninin, plak oluşumunun en erken evrelerinde bile vasküler tonusun ayarlanmasının bozulmasına neden olan güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1'in salınımindaki dengesizlikten kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

c-5) TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU

Trombosit fonksiyon bozukluğunun YKA patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Gökçe ve ark. (35), YKA'lı hastalarda, kontrol grubuna göre trombosit kümelenmesinin anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

c-6) İNFLAMASYON

İnflamasyonun, aterosklerozun başlangıç, gelişim ve ilerlemesinde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar ve dolayısıyla aterosklerozun bir inflamatuvar hastalık olduğunu destekleyen bulgular günümüzde giderek artmaktadır. Farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilen aterosklerozun her evresinde, bir inflamatuvar sürecin rol oynadığı bugün yaygın olarak kabul görmektedir (28).

İnflamasyonun, bir çok kardiyovasküler olayda payı olduğu ve KAH'ın farklı klinik biçimleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yakın geçmişte yapılmış olan bazı çalışmalar sonucunda inflamasyon, YKA'ya neden olabilecek mekanizmalar arasında sayılmaktadır. ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin, YKA'lı hastalarda endotel aktivasyonu ya da inflamasyonun muhtemel belirteçleri olup olmadıkları araştırılmıştır. YKA'lı hastaların serum ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri, normal koroner akım paternine sahip kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama TIMI kare sayısı, ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleriyle anlamlı bir şekilde korele olarak tespit edilmiştir (36). Bu veriler ışığında, YKA'lı hastalarda artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin, endotelial aktivasyon ve inflamasyonun belirteci olabileceği ve YKA'ya neden olan faktörler arasında sayılabileceği öne sürülmüştür.

d- TIMI AKIM DERECELENDİRMESİ ve TIMI KARE SAYISI

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi başlangıçta, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırken, 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirmesi [*TIMI flow grading* (TFG)] ile trombolitik tedavi verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (37). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır. Derecelendirme şu şekildedir:

TIMI 0: Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok

TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon; kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi esnasında distaldeki tüm koroner yatağa ulaşamaz.

TIMI 2: Parsiyel perfüzyon; kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.

TIMI-3: Komplet perfüzyon; distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuktur.

Ancak, görsel ve subjektif değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazla olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı [*the TIMI frame count (TFC)*] kavramı geliştirilmiştir (38). Daha sonra, Gibson ve ark. (39), objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir. Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (*cine-frame*) olarak hesaplanmıştır. İlk kare, arter orijinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise, her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Söz konusu distal nokta, sol ön inen arter (LAD) için büyük olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı nokta olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde LAD'nin RCA ve Cx'e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı [*corrected LAD (cLAD)*] elde edilmiştir. Koroner arteri normal olan 78 hastadan elde edilen verilere göre LAD 36.2 ± 2.6 , Cx 22.2 ± 4.1 , RCA 20.4 ± 3.0 kare uzunluğunda saptanmıştır (39). Bu verilere göre, yapılan araştırmalarda bu değerlerin belirlenmiş standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen patolojiye sahip olmayanlar YKA hastaları olarak sınıflandırılmıştır.

III-) RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ (RAS) BİLEŞENLERİ VE GENLERİ

RAS sadece kan basıncının, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi için gerekli bir sistem olmakla kalmaz, aynı zamanda esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve progresif renal yetmezlik gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde de önemli rol oynar. RAS'ın son ürünü olan anjiyotensin (AT) II, hem güçlü bir vazokonstriktördür hem de hücre proliferasyonuna ve ekstraselüler matriks protein sentez ve birikimine aracılık eden bir maddedir. Bu etkileriyle RAS, çeşitli organ sistemlerinde progresif fibrotik hastalık süreçlerine katkıda bulunur. Bu noktadan hareketle, RAS bileşenleri olan renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), AT II ve AT II reseptörleriyle çeşitli hastalık süreçleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla bir çok çalışma yürütülmüştür. Aynı zamanda ADE, anjiyotensinojen ve AT II tip 1 reseptörünü kodlayan genlerin klonlanması sonucunda çeşitli polimorfizmler saptanmıştır (41).

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 kilo baz (kb) uzunluğundadır ve 10 ekzon ve 9 intron içerir (42, 43). Anjiyotensinojen geni kromozom 1q42-43 üzerinde lokalizedir, yaklaşık 13 kb uzunluğundadır ve 5 ekzon, 4 intron içerir (44, 45). Birinci ve beşinci ekzonlar sırasıyla, mRNA'nın transle olmamış 5' ve 3' kısımlarını kodlar. ADE geni kromozom 17q23 üzerinde lokalize, 21 kb uzunluğunda, 26 ekzon ve 25 intron içerir (46). ADE mRNA'sının iki major türü bulunmaktadır; 4.3 kb'lık endotelyal tip mRNA (transkripsiyon ekzon 13 hariç 1' den 26' ya kadar olan ekzonları kapsar) ve 3 kb'lık testiküler tip ADE mRNA (transkripsiyon 13' ten 26' ya kadar olan ekzonları kapsar). Ekzon 26, ADE proteinin, fonksiyonel olarak önemli, membrana bağlanan kısmını kodlar. Endotelyal tip ADE mRNA sadece endotelyal hücrelerde değil, aynı zamanda epitelyal hücrelerde de bulunur. Anjiyotensin II reseptörü tip 1 geni kromozom 3, tip 2 geni kromozom X üzerine lokalizedir (47, 48).

a- DOLAŞIMDA BULUNAN RAS BİLEŞENLERİ

RAS, bir endokrin sistem gibi görev yapar. Renin geni primer olarak, reninin sentez ve depo edilip dolaşıma verildiği böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinde bulunur. Tuz ve sıvı kaybı olduğunda veya sempatik aktiviteyle renin, bu hücrelerden salgılanır. Dolaşımda bulunan renin, karaciğer tarafından sentezlenen bir inaktif peptid olan anjiyotensinojenin AT I'e dönüşünü katalize eder. Renin aktivitesiyle oluşan AT I vazoinaktif bir dekapeptittir. RAS yolunun anahtar reaksiyonu AT I'in AT II'ye dönüşümüdür. 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-lösin dipeptidini ayırır ve vazoaaktif oktapeptid AT II oluşur. Oluşan AT II, sistemin etkin bir vazokonstriktörüdür. AT II aynı zamanda, adrenal korteksi etkileyerek aldosteron salınmasına neden olur. Aldosteron, böbreklerdeki tübülleri uyararak daha fazla su ve sodyum geri emilimine yol açar. Bu etkiler sonucunda kandaki sıvı miktarı artar ve kan basıncı yükselir. AT II, volüm ekspansiyonu veya jukstaglomerüler hücreler üzerine direkt etkiyle renin üretimi üzerine negatif geri bildirim (*feedback*) uygular. AT II aynı zamanda, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerini uyararak hücre büyümesi ve proliferasyonuna aracılık eder. Bunların ötesinde AT II, NO biyoyararlanımını azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Bu bulgular, AT II'nin kardiyovasküler patofizyolojideki önemine işaret etmektedir.

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) (45, 49).

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 mediatörüdür. AT II tip 1 reseptör ve AT II tip 2 reseptörün ikisi de transmembran reseptörleridir. Membranı enine kesen yedi parça ihtiva ederler ve guanil nükleotid bağlayıcı proteine (G-protein) kenetlidirler. 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 dilatasyonu ile sonuçlanan hücre büyümesi ve proliferasyonunu içerir. AT II tip 2 reseptör hem atriyal hem de ventriküler miyokardiyumda olduğu kadar adrenal medulla ve uterus da baskın reseptör gibi görünmektedir (50).

b- LOKAL RAS BİLEŞENLERİ

ADE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin faydalı kardiyak ve vasküler etkileri, kısmen de olsa bu ilaçların kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsızdır. Dolayısıyla AT II sadece dolaşımda değil, aynı zamanda kalp, damar duvarı, beyin, böbrek gibi organlarda lokal olarak da üretilmektedir. Vücutta ADE'nin büyük kısmı (%90-99) dokularda, geri kalan %1-10'u dolaşımda bulunmaktadır (51).

Renin ve anjiyotensin, hem normal hem de patolojik koşullar altında, bilateral nefrektomi sonrasında kardiyak ve vasküler dokulardan büyük oranda kaybolmaktadır (52). Bunun ötesinde, izole kalp preparatları, önce renin içeren bir solüsyonla kanlandırılmadıysa, anjiyotensin salgılamamaktadır (53). Kardiyak dokuda renin mRNA düzeyleri düşük saptanmış ya da hiç tespit edilmemiştir. Kardiyak ve vasküler hücre kültürlerinde, ortama renin veya prorenin salgılanması saptanmamıştır (52, 54). Aynı zamanda, kalpte AT I ve II'nin çoğu lokal olarak sentezlenmektedir (55). Bu bulgular ışığında, dokuların dolaşımda bulunan renin ve/veya prorenini alabildikleri ve lokal olarak prorenini aktive ederek renin üretebildikleri ileri sürülmüştür. Renin ve proreninin dolaşımdan dokulara geçişi, interstisyel aralığa difüzyon ve/veya (pro)renin reseptörlerine bağlanma yoluyla olabilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda üç çeşit renin bağlayıcı protein

(RnBP)/reseptör tanımlanmıştır. Bunlardan ilki, reninin AT I üretim etkisini >%80 azaltan bir hücre içi RnBP'dir. İkincisi mannoz 6-fosfat insülin benzeri büyüme faktörü II (M6P/IGFII) reseptörüdür. Bu reseptör, renin ve prorenini bağlayarak hücre içine almakla kalmaz, aynı zamanda prorenini hücre içinde aktive eder. Üçüncüsü ise bir yüksek afiniteli (pro)renin reseptörüdür ve renin, bu reseptöre bağlandığında, çözülmüş haldeki renine kıyasla artmış katalitik aktivite gösterir (51).

Yapılan çalışmalar sonucunda, fizyolojik koşullarda AT II üretiminin hücre içinde yapıldığı görüşünden uzaklaşmıştır. Doku AT üretimi, ya interstisyel sıvıda ya da hücre yüzeyinde ekstraselüler olarak yapılmaktadır. Anjiyotensinojenin, hücre zarı bağımlı renin tarafından yıkılıyor olması, AT'nin hücre yüzeyinde üretilmekte olduğunu desteklemektedir. Hücre dışında üretilmesi, AT II'nin otokrin ve/veya parakrin bir hormon olduğuna işaret etmektedir. AT reseptörü-AT II kompleksinin hücre içine alınmasıyla, AT II hücre içi etkilerini göstermektedir (51).

İn vitro ve moleküler-biyolojik çalışmalar, anjiyotensinojen ve AT I yıkımını sağlayan çok sayıda alternatif enzimin varlığını göstermiştir. Bu enzimler arasında katepsin D, ADE2 ve kimaz sayılabilir. Bu enzimlerin in vivo olarak AT II üretimindeki önemleri ise henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Buna neden olarak, bu enzimlerin bir kısmının hücre içi yerleşimli olması (katepsin D, kimaz) veya bir kısmının AT II üretimini sağlayamıyor olması (ADE2) gösterilmiştir (51). Nefrektomiden sonra, plazma ve doku anjiyotensinojen düzeylerinde normal olarak yükselme görülürken, plazma ve dokularda AT I ve II'nin saptanamamış olması, RAS dışı anjiyotensinojen dönüştürücü enzimlerin in vivo rolünü desteklememiştir (56). Öte yandan, ADE inhibisyonu sonucunda renin ve AT I düzeyleri arttığında, plazma ve dokuda AT II düzeylerinin artışında kimaz yolu esas olarak önemli olabilir. Bununla birlikte, bu fenomenin farklı açıklamaları da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle, kullanılan ADE inhibitörü dozu, yeterli ADE inhibisyonu sağlayacak kadar yüksek seçilmemiş olabilir. İkinci olarak, AT II'nin renin salgılanmasını baskılamadığı koşullarda, renin ve AT I seviyelerinde ortaya çıkan artış, ADE inhibisyonun üstesinden gelebilir. Üçüncü olarak, kronik ADE inhibisyonu sonucunda ve kardiyovasküler hastalıkların seyrinde ADE apregülasyonunun ortaya çıktığı bilinmektedir. Son olarak, AT II ölçüm metodlarının uygulanması kolay değildir ve gerekli önlemler alınmadığı takdirde AT II düzeyleri

yanlış olarak ölçülebilir (51). Tüm bu faktörler de göz önüne alınarak yapılacak yeni araştırmalarla, RAS dışı enzimler yoluyla AT oluşumunun önemi daha net olarak ortaya konulabilmelidir.

IV-) ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) POLİMORFİZMİ

a- ADE GENİ

ADE geni, kromozom 17'nin uzun kolu üzerinde bulunmaktadır (17q23). 21 kilo baz (kb) uzunluğundadır ve 26 ekzon ve 25 intron içerir. Çoğu tek nükleotid polimorfizmi olan 160'tan fazla ADE gen polimorfizmi tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerin sadece 34 tanesi kodlayan bölgelerde bulunmaktadır; 18 tanesi *missens* mutasyonudur (49).

ADE geni, iki ADE izoformunu kodlar: molekül kütlesi 170 kDa olan ve somatik dokularda bulunan somatik form (sADE); molekül kütlesi 100 kDa olan ve testislerde germinal hücrelerde bulunan testiküler form (tADE). Bu iki form, farklı iki destekleyici (*promoter*)'den başlama sonucu oluşur. Somatik ADE transkripsiyonu, birinci ekzonun 5' ucunda bulunan bir destekleyiciden başlar ve bütün ekzonların transkripsiyonuna yol açar. Olgun sADE mRNA'sında, ekzon 13 hariç, 1'den 26'ya kadar olan ekzonlar transkripsiyona uğramıştır. Testiküler ADE transkripsiyonu ise, intron 12 içinde, 91 baz çiftinden [*base pair* (bp)] oluşan bir parça olan özel bir destekleyiciden başlar; germinal mRNA 13 ile 26 arasındaki ekzonları içerir. sADE'nin iki aktif bölgesi (N ve C uçları) varken tADE'nin, sADE'nin C ucuyla analog olan tek bir aktif bölgesi vardır. tADE'nin fonksiyonu detaylı olarak bilinmemekle birlikte erkek üreme sisteminde rol almaktadır (57).

ADE2, ADE'nin bir homologudur ve ADE2 geni X kromozomunun kısa kolunda (Xp22) bulunur ve 18 ekzon içerir (58). ADE2, AT I (1-10)'i AT 1-9'a çevirir; AT 1-9 ise ADE yardımıyla AT 1-7'ye dönüőtürülür. Aynı zamanda ADE2, AT II (1-8)'yi doğrudan AT 1-7'ye dönüőtürür (49). İn vitro çalışmalarda, ADE2'nin AT II için gösterdiği katalitik etkinliğin, AT I için gösterdiği etkinlikten 400 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Böylece ADE2'nin esas rolünün, kuvvetli bir vazokonstriktör olan AT II'yi, bir vazodilatör olan AT 1-7'ye çevirmek olduğu ileri sürülmüştür (59). AT 1-7 vazodilatör, hücre büyümesi ve çoğalmasını engelleyici

özellikleri dolayısıyla kalbi koruyucu bir peptid olarak bilinmektedir (60). Fakat ADE2'nin vücuttaki dağılımı, ADE ile kıyaslandığında oldukça kısıtlıdır. İnsanlarda ADE2 transkriptleri kalp, böbrek ve testislerde saptanmıştır (58).

b- ADE DÜZEYLERİNİN GENETİK KONTROLÜ

Plazma ADE düzeyleri, belli bir bireyde tekrarlanan ölçümlerde sabit değerlerde saptanmış fakat, kişiler arasında büyük farklılıklar gözlenmiştir. Bu gözlem sonucunda, plazma ADE düzeylerinin, muhtemelen genetik kökenli kontrol mekanizmaları tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (49). 1988'de Cambien ve ark. (61), 87 sağlıklı çekirdek ailede yaptıkları analiz (Nancy çalışması) neticesinde, babalar, anneler ve çocuklardaki ADE düzeylerindeki değişikliklerin sırasıyla %29, %29 ve %75'inden bir genin sorumlu olduğunu göstermişlerdir. 1990'da Rigat ve ark. (62), ADE geninin 16. intronunda 287-bp uzunluğundaki bir DNA dizisinin varlığı (insersiyon, I) ya da yokluğu (delesyon, D) ile karakterize bir polimorfizm bulmuşlardır. DD genotipine sahip bireylerde ortalama ADE aktivite düzeyleri, II genotipine sahip bireylere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla saptanmıştır. Bu çalışma grubunda I/D polimorfizmi, ADE düzeylerinde gözlenen değişkenliğin yaklaşık yarısından (%47) sorumlu tutulmuştur (62). Daha sonra yapılan çalışmalarla, I/D polimorfizminin sadece plazma ADE düzeyleriyle değil, aynı zamanda doku ADE düzeyleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (63).

1997 yılında yayınlanan bir meta analizde, toplam 49959 bireyde D aleli prevalansı %54 saptanmıştır. DD, ID ve II genotip sıklıkları sırasıyla %30.5, %47 ve %22.5 olarak belirtilmiştir. Ayrıca ırkın, D ve I alel sıklıklarının esas belirleyicilerinden biri olduğu tespit edilmiştir. Beyaz ırkta D aleli prevalansı %56.2 iken, bu değer siyah ırkta daha yüksek (%60.3; $p<0.001$), Asyalılarda ise daha düşük (%39.1; $p<0.001$) bulunmuştur (73).

ADE I/D polimorfizmi ilk olarak, *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) analizi ile tespit edilmiştir (62). Polimorfizmin, polimeraz zincir reaksiyonu [*polymerase chain reaction* (PCR)] yöntemiyle gösterilmesi, ilk olarak Rigat ve ark. (64) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, Shanmugam ve ark. (65) tarafından yürütülen çalışmalarda, PCR yöntemiyle ID heterozigotlarının yanlış tiplendirilebileceği gösterilmiştir. Daha kısa olan D alelinin öncelikli olarak

amplifikasyonu, ID genotiplerinin yaklaşık %4-5'inin DD olarak yanlış sınıflandırılmasına yol açabilmektedir. 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 tasarlanmıştır. Bu doğrulayıcı insersiyon-spesifik PCR metodu ile, ADE polimorfizmi sınıflamasında daha kesin sonuçlar alınabilmektedir (65). Standart ve doğrulayıcı PCR metodlarının birlikte kullanılması, ADE DD genotipinin hastalıklarla olan ilişkisini araştıran çok sayıda çalışmada kullanılmıştır.

ADE polimorfizminin fizyolojik önemi, onun plazma ADE düzeyleri ile olan ilişkisi üzerinden anlaşılmıştır. Bu noktadan hareketle bir çok araştırmacı, ADE genindeki fonksiyonel polimorfizmleri bulabilmek için, gen içindeki diğer değişkenlerle plazma ADE düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, ADE geninin fonksiyonel polimorfizmlerinin özellikleri ve yerleşimleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bu polimorfizmlerin çoğunun I/D polimorfizmiyle sıkı bir şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, I/D polimorfizmiyle bağlantılı olan fonksiyonel polimorfizmler, patofizyolojik durumlarla, renin-anjiyotensin ve kinin-kallikrin sistemleri üzerinden ilişkilidir (49).

c- ADE I/D POLİMORFİZMİ ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

c-1) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve HİPERTANSİYON (HT)

Jeunemaitre ve ark. (66), ADE lokusu ve esansiyel HT arasında bağlantıyı destekleyecek herhangi bir kanıt bulamamışlardır. Benzer şekilde, *Dutch Hypertension and Offspring* çalışmasında, Schmidt ve ark. (67), yüksek veya düşük kan basıncına sahip ratlarla onların yavrularında, I/D polimorfizmiyle kan basıncı durumu arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Benzer bulgular, daha sonra yapılan pek çok çalışmada tekrarlanmıştır (68-70). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda D aleli ile kan basıncı yüksekliği arasında pozitif bir ilişki ortaya konmuştur (71, 72). Bu konuyla ilgili ilk meta analiz, Staessen ve ark. (73) tarafından yayınlanmıştır. DD genotipine sahip bireylerde, II genotiplilere kıyasla HT riskinde %10 artış saptanmakla birlikte bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. Irk, etnik köken, ortalama yaş ve genotipleme metoduna göre alt gruplarda sensitivite analizi

yapılmıştır. Kadınlarda ve Asyalılarda, D aleli ile HT arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, diğer tüm alt gruplarda benzer ilişki bulunamamıştır (73).

Agerholm-Larsen ve ark. (74) tarafından yayınlanan, beyaz ırklılarla sınırlı ve toplam 19 çalışma içeren başka bir meta analiz sonucunda da kan basıncının genotip tarafından etkilenmediği ortaya konulmuştur. 2005 yılında yayınlanan HT genetiğiyle ilgili bir derlemede sunulan 26 yeni çalışmadan 12 tanesinde pozitif, 14 tanesinde ise negatif sonuç saptanmıştır (75).

c-2) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve ATEROSKLEROZ

ADE I/D polimorfizmi ile ateroskleroz arasındaki ilişki, karotis intima media kalınlığı (İMK) ölçümü kullanılarak yapılmış olan çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Ekim 2002'den bu yana yayınlanmış olan 23 makaleden toplam 9833 bireyi içeren bir meta analizde, D aleli ile karotis İMK arasında pozitif ilişki saptandığı bildirilmiştir (76). Bu meta analizde, toplam sonuçlar beyaz ırk ile Asyalılar arasında uyumlu bulunurken; bu ilişki yüksek riskli popülasyonlarda (örn., serebrovasküler hastalık, diyabet veya HT gibi alta yatan hastalığı olanlar) daha kuvvetli olarak saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak, karotis İMK değerleriyle ilgili olarak, kardiyovasküler risk faktörleriyle ADE polimorfizmi arasında muhtemel bir etkileşim olduğu ileri sürülmüştür. ADE genotipi ve ateroskleroz arasındaki ilişki, koroner ateroskleroz ölçüsü olarak koroner kalsifikasyon kullanılarak ve aortik aterosklerozun otopsi ölçümleri kullanılarak da araştırılmış; fakat sonuçlar uyumsuz bulunmuştur (77, 78). Genel olarak, diğer (genetik veya çevresel) kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan bireylerde, D aleli ile ateroskleroz arasında ılımlı bir pozitif ilişki olması beklenmektedir.

c-3) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve KORONER KALP HASTALIĞI

D aleli ile miyokard infarktüsü (Mİ) arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren ilk çalışma, 1992 yılında Cambien ve ark. (79) tarafından yayınlanmıştır. ECTIM çalışmasında, Mİ geçirmiş erkek hastalarda DD genotipi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık olarak saptanmıştır (80). Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarla, D alelinin koroner kalp hastalığı, inme, diğer aterosklerotik belirtiler için de risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

Agerholm-Larsen ve ark. (82) tarafından yapılan bir çalışmada ise, Mİ geçirme veya iskemik kalp hastalığının herhangi başka bir belirtisi arasında genotipler arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Aynı araştırma grubu tarafından 3 yıl sonra, 5 tanesi büyük (n>600) olmak üzere toplam 22 çalışmayı kapsayan bir meta analiz yayınlanmıştır (74). Bahsedilen kendi çalışmaları da büyük çalışmalardan birisi olarak bu meta analize dahil edilmiştir. Meta analizin sonucunda, DD genotipi ile Mİ geçirme riski arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bunun üzerine Agerholm-Larsen ve ark., küçük çalışmaların Mİ geçirme riski üzerinde daha belirgin etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada da, küçük ve büyük çalışmalar arasındaki bu fark ortaya konmuştur (83). Küçük ve büyük çalışmalar arasında genotip sıklıkları bakımından ortaya konan bu fark, ADE polimorfizminin belli alt gruplarda önemli olması ile ilişkilendirilmiştir. Genel popülasyonu temsil eden, büyük ve göreceli olarak daha düşük risk taşıyan hasta gruplarında D aleli ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki saptanmazken, küçük ve dolayısıyla daha seçilmiş, daha yüksek risk taşıyan hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda genelde bu ilişki saptanmıştır. Dolayısıyla D aleli, koroner kalp hastalığı ile ilişkisi bakımından, genel popülasyonda değil, fakat belli hasta gruplarında klinik olarak önemli olabilir. Bu bulgular, DD genotipine sahip bireylerde, büyük olasılıkla sadece başka risk faktörlerine uzun süre maruz kalma nedeniyle sistemik kompensatuar mekanizmalarda bozulma olduğunda kardiyovasküler hastalıkların oluştuğu görüşüyle uyumludur (49, 81).

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde gen-gen etkileşimlerinin de önemli olabileceği belirtilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, koroner kalp hastalığı riskinde ADE I/D ve anjiyotensin II tip 1 reseptör A1166C polimorfizmlerinin sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır (81).

Katzov ve ark. (84), sadece I/D polimorfizmini genotiplendirme yerine, ADE genindeki çok sayıdaki tek nükleotid polimorfizmini kullanarak yaptıkları analiz sonucunda, sadece I/D polimorfizmini tiplendirerek saptanamayacak çok sayıda önemli fenotip ilişkisi bulmuşlardır. Bu çalışma ile, Mİ gibi kompleks hastalıkların genetik yönünün daha iyi anlaşılabilmesi için genotiplerin daha ileri sınıflandırılmasının önemi vurgulanmıştır.

c-4) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve MİYOKARDİYAL HASTALIKLAR

Yapılmış olan bazı çalışmalarda D aleli, elektrokardiyografik veya ekokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi (SVH), hipertrofik kardiyomiyopati ve idiyopatik veya iskemik dilate kardiyomiyopati riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (81). Bununla birlikte, bir meta analizde bu hastalıklar ile D aleli arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (73).

Kuznetsova ve ark. (85) tarafından yayınlanmış bir meta analizde, toplam 6638 vakada elektrokardiyografik veya ekokardiyografik SVH ile I/D polimorfizi arasındaki ilişki incelenmiştir. Meta analizde incelenen 28 çalışma birlikte değerlendirildiğinde, SVH ile D aleli arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Bununla birlikte, yapılan duyarlılık analizi sonucunda, tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda DD genotipi II genotipiyle kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek SVH riski ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi almayan hipertansif hastaların ayrıca analiz edildiği başka çalışmalarda da benzer olarak, sol ventrikül kütlesi ile D aleli arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bulgular, D aleli ile ilişkili artmış ADE aktivitesinin, neden olan patofizyolojik süreçler tedavi edilmediği takdirde SVH oluşumuna yol açabileceği hipotezini desteklemiştir (73, 85).

c-5) ADE I/D POLİMORFİZMİ ve DİYABETİK NEFROPATİ

ADE'nin RAS içindeki merkezi rolü nedeniyle, I/D polimorfizmiyle özellikle diyabette görülen mikrovasküler hastalıklar arasındaki ilişki, çok sayıda çalışma tarafından belirtilmiştir. Staessen ve ark. (73), 11 çalışma üzerinde yaptıkları analiz neticesinde I/D polimorfizmiyle diyabetik nefropati arasında bir ilişki tespit etmişlerdir. Etnik köken, yaş ve genotipleme yöntemine göre yapılan duyarlılık analizinde de, tüm alt gruplarda D aleli artmış diyabetik nefropati riskiyle ilişkili bulunmuştur (73).

1994 ile 2004 yılları arasında yayınlanmış çalışmalarla, toplam 14727 vakayı kapsayan bir meta analiz yapılmıştır. Bu meta analiz sonucunda da D aleli taşıyan bireylerde diyabetik nefropati gelişme riski, II genotipindekilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (86).

Huang ve ark. (87) tarafından yürütülen bir hayvan çalışmasında, 1, 2 veya 3 kopya ADE genine sahip farelerde diyabet oluşturulmuştur. On iki hafta içinde, 3 kopya ADE genine sahip diyabetik farelerde kan basıncı daha yüksek değerlerde saptanmış ve proteinüri gelişmiştir. Bu farelerde proteinüri, plazma ADE düzeyleri ile korele bulunmuştur. Bu çalışma ile, ADE düzeylerindeki ılımlı genetik yükselmenin nefropati gelişmesi için yeterli olduğu kanıtlanmıştır (87).

V-) ANJİYOTENSİN (AT) II RESEPTÖR POLİMORFİZMİ

a- AT II RESEPTÖRLERİ

Hücresele düzeyde AT II, yüksek afiniteye sahip hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Tip 1 (AT₁R) ve tip 2 (AT₂R) olmak üzere iki ana tipte AT II reseptörü tanımlanmıştır. AT II'nin renal ve kardiyovasküler hastalıklardaki moleküler, hücresele ve fizyolojik etkileri AT₁R aracılığıyla gerçekleşir (88).

Memelilerde AT_{1a}R ve AT_{1b}R olmak üzere iki tip AT₁R tanımlanmıştır. İnsanlarda ise sadece bir adet AT₁R geni saptanmıştır. Bu reseptör, G proteinine kenetli reseptör ailesinin bir üyesidir. AT₁R'nin AT II ile aktivasyonu, dokuya spesifik bir şekilde, G protein aracılı sinyal iletimine yol açar. Sinyal iletimi, fosfolipaz, kalsiyum ve protein kinaz C'yi içeren bir dizi hücre içi ikinci mesajcılar tarafından gerçekleşir (88).

b- AT II TİP 1 RESEPTÖR (AT₁R) GEN POLİMORFİZMLERİ

AT₁R geni üçüncü kromozomun uzun kolunda bulunur, 55 kb'den daha uzundur ve 5 ekzon ile 4 intron içerir. Kodlama bölgesi beşinci ekzonda iken, ilk dört ekzon 5' transle olmayan ekzonları kodlar. AT₁R geniyle ilgili çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır (88). Bonnardeaux ve ark. (89), tüm kodlayan bölgeyi (ekzon 5) ve 3' transle olmayan bölgeyi taramışlar ve ekzon 5 içindeki şu bölgelerde beş tane sık rastlanan polimorfizm tanımlamışlardır: +573, +1062, +1166, +1517, +1878. Sonradan, 5' transle olmayan bölgede -1424, -810, -521, -153 pozisyonlarında ve dördüncü ekzonda +55 pozisyonunda başka polimorfizmler de tanımlanmıştır.

Bu polimorfizmler içinde bugüne kadar en iyi değerlendirilmiş olanı A1166C polimorfizmidir. Bu polimorfizm, AT₁R geninin 3' transle olmayan bölgesinde

bulunan 1166 pozisyonunda, ya bir adenin (A) ya da bir sitozin (C) bazı bulunmasıyla ortaya çıkmaktadır. AT₁R A1166C polimorfizmi çeşitli çalışmalarda HT, SVH, koroner kalp hastalığı, Mİ ve diyabetik nefropati gibi bazı hastalık süreçleriyle ilişkili bulunmuştur (81).

C alel sıklığı, 13 çalışmada toplam 4332 hasta ile yapılan bir analiz sonucunda %25.7 olarak saptanmıştır. C aleli prevalansı (%28.8 vs. %9.2), CC homozigotluğu (%7.7 vs. %1.1) ve AC heterozigotluğu (%42.1 vs. %16.2), beyaz ırkta Asyalılara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.001) (90).

c- AT₁R A1166C POLİMORFİZMİ ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

c-1) AT₁R A1166C POLİMORFİZMİ ve HİPERTANSİYON

Beyaz ırkta HT ile ilgili yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 206 hipertansif hastada C aleli sıklığı, 298 normotansif bireye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%36 vs. %28; p<0.01) (89). Başka bir çalışmada, ailede HT öyküsü olan 108 hipertansif beyaz ırka mensup hastada C aleli ve CC genotipi sıklıkları, 84 normotensif kontrole kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (91). Doksan hipertansif Japon hastanın 89 normotensif kontrole karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da benzer şekilde C alel prevalansı hipertansif grupta daha yüksek bulunmuştur (%11.7 vs. %3.9; p<0.001) (92). Bunun yanında, 321 Japon hipertansif hasta ve 215 kontrolden oluşan bir başka çalışmada, C aleli ile HT arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Her iki grupta da C aleli sıklığı benzer bulunmakla birlikte, sistolik ve diyastolik kan basınçları da genotipler arasında farklı bulunmamıştır (93).

Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda da birbiriyle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Önceden tedavi almamış 125 hipertansif hastayla yapılan bir İtalyan çalışmasında, cinsiyet, yaş, vücut kütle indeksi, alkol alımı ve anjiyotensinojen genindeki M235T polimorfizmine göre ayarlamalar yapıldıktan sonra, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı C alel sayısı ile pozitif ve doğrusal olarak ilişkili bulunmuştur (94). Kuzey İtalya'da genel popülasyon içinden rastgele seçilen 212 vakayla yapılan başka bir çalışmada ise, klinikte ölçülen sistolik ve diyastolik kan

basıncı değerleri CC homozigotlarında, AC heterozigotları ve AA homozigotları ile kıyaslandığında, sırasıyla 11.3 mmHg (p=0.005) ve 4.2 mmHg (p=0.01) daha düşük saptanmıştır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri A1166C genotipleri arasında benzer saptanmıştır (95). Toplam 548 vakadan oluşan *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA) çalışmasında, CC homozigotluğu prevalansı sadece %5 bulunmuş ve hem kan basıncı değerleri hem de HT prevalansı ile A1166C polimorfizmi arasında ilişki tespit edilmemiştir (96).

ADE I/D ve AT₁R A1166C polimorfizmleri arasında, kan basıncı değişiklikleri üzerine olan etkileri bakımından, bağlantı mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte, önemli bir etkileşim olduğu saptanmıştır (81). Daha yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmayla da, sağlıklı normotansif bireylerde bu iki polimorfizm ile kan basıncı arasındaki ilişki doğrulanmıştır (97).

Yapılan çalışmalarla, A1166C polimorfizmi ile HT ilişkisinde etnik köken, yaş ve cinsiyete göre de farklılıklar olduğu ortaya konulmuştur. Bir çalışmada, Çinli hipertansif hastalarda kontrol grubuna kıyasla CC genotipi prevalansı daha yüksek saptanmışken, Japonlarda yapılan başka bir çalışmada A1166C genotip dağılımının hipertansif ve normotansif bireyler arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir (98, 99). Schmidt ve ark. (100) A1166C polimorfizmiyle HT arasında ilişki bulamamışlar fakat, tanı sırasında ileri yaşta olan hipertansif hastalarda C alel sıklığının azalma eğiliminde olduğunu gözlemlemişlerdir. Tiet ve ark. (70), kadın hipertansif hastalarda kontrol grubuna kıyasla, daha yüksek C alel prevalansı olduğunu göstermişler fakat, benzer bir farklılığı erkekler arasında saptayamamışlardır.

c-2) AT₁R A1166C POLİMORFİZMİ ve MİYOKARDİYAL HASTALIKLAR

Yapılan çeşitli çalışmalarda, A1166C polimorfizmi ile SVH ve hipertrofik veya dilate kardiyomiopati arasındaki ilişki araştırılmıştır. Diez ve ark., hipertansif kalp hastalığı olan bireylerde, AT₁R A1166C polimorfizminin, tip 1 kollajen sentezi ve miyokardiyal sertlik ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (101). Osterop ve ark. (102), hipertrofik kardiyomiopati hastalarda ADE I/D ve AT₁R A1166C polimorfizmlerinin SVH üzerine etkileri olup olmadığını araştırmışlar ve AT₁R genindeki C alelinin hipertrofi fenotipini ayarladığı sonucuna varmışlardır. Takami

ve ark. (93) ise, hipertrofik kardiyomyopatisi olmayan normotansif bireylerde, C aleli ile sol ventrikül kütle indeksi arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlar, Hamon ve ark. ve Ishanov ve ark. tarafından bulunan sonuçlarla uyumlu değil iken, Andersson ve ark. (103) ADE DD ve AT₁R CC veya AC genotiplerine sahip hastalarda daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ve artmış sol ventrikül kütlesi olduğunu göstermişlerdir. Hamon ve ark. (104) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları da, AT₁R CC genotipine sahip bireylerde ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin, A aleli taşıyan bireylerdeki değerlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.

c-3) AT₁R A1166C POLİMORFİZMİ ve ATEROSKLEROTİK KOMPLİKASYONLAR

Koroner kalp hastalığı veya Mİ riski üzerinde, ADE I/D ve AT₁R A1166C polimorfizmlerinin sinerjik etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada 613 Mİ hastası ve 723 kontrol izlenmiş ve ADE DD genotipine sahip vakalardan aynı zamanda CC genotipini taşıyanlarda odds oranı, C aleli taşımayanlara ya da AC heterozigotlarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (105). Kuzey İspanya'da beyaz ırkta yapılan bir başka çalışmaya, 50 yaşından küçük, MI ya da kararsız angina öyküsü olan 181 hasta ile aynı homojen popülasyondan seçilen 240 kontrol dahil edilmiştir. DD genotipine sahip hastalardan aynı zamanda CC homozigotluğu olanlarda koroner kalp hastalığı için odds oranı, A alel taşıyıcılarına kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (106). Daha sonra yapılmış bir İtalyan çalışması için, Mİ ya da angina pectoris öyküsü olan ve anjiyografik olarak dökümanente edilmiş koroner arter darlığı (>%75) olan 205 hasta ve 209 kontrol seçilmiştir. Koroner kalp hastalığı için ADE DD, AT₁R CC ve her iki genotiple ilişkili odds oranları sırasıyla 1.81 (p=0.01), 2.61 (p=0.01) ve 4.02 (p<0.0001) olarak tespit edilmiştir (107).

ADE D ve AT₁R C alellerinin bu sinerjik etkisi, malin ventriküler aritmileri olan koroner kalp hastalarında ve implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör ile tedavi edilmiş malin ventriküler aritmi öyküsü olan hastalarda da gözlenmiştir (108). AT₁R C aleli koroner aterom, koroner arter stenozu oluşumu ve beyindeki lakun sayısı ile da ilişkili bulunmuştur (81).

Benetos ve ark. (109) bir Fransız popülasyonunda, hipertansif hastalarda C alelinin daha yüksek atım dalga hızı (pulse wave velocity) değerleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca C aleli, antihipertansif ilaç tedavisiyle atım dalga hızında elde edilen değişimin derecesiyle de ilişkili bulunmuştur. Bir ADE inhibitörü olan perindopril ile atım dalga hızı, C aleli taşıyıcılarında AA homozigotlarına kıyasla daha fazla düşürülmüştür. Fakat bir kalsiyum kanal blokeri (nitrendipin), atım dalga hızını sadece AA homozigotlarında düşürmüştür (110). Bununla birlikte, Girerd ve ark. (111) bir Fransız popülasyonunda, radyal ve karotis arterlerin duvar kalınlığı ile A1166C polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir. Ayrıca bugüne kadar yapılmış olan tüm çalışmalar gözden geçirildiğinde, AT₁R gen polimorfizmleriyle Mİ de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki konusunda sonuçların birbirleriyle uyumsuz olduğu görülmektedir.

c-4) AT₁R A1166C POLİMORFİZMİ ve NEFROPATİ

AT₁R A1166C polimorfizminin nefropati ile ilişkisini araştırmak üzere bugüne kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbiriyle uyumlu değildir. Aşkar albuminüri saptanan ve insülin bağımlı olmayan diyabet hastası 114 kadınla yapılan bir çalışmada, C alelinin böbrek yetmezliği riskinin artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Benzer şekilde, insülin bağımlı diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada, kötü glisemik kontrol ile AT₁R A1166C polimorfizminin, diyabetik nefropati gelişim riski üzerinde sinerjik etkileri olduğu ileri sürülmüştür (113). Bu ilişki, daha sonra yapılan bazı çalışmalar tarafından doğrulanmamış olmakla birlikte, daha yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarla C alelinin böbrek fonksiyonlarında daha hızlı kötüleşmeyle alakalı olduğu saptanmıştır (114, 115).

RAS genleri ve bu genlerin polimorfizmlerinin, ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hastalık süreçleri ile olan ilişkileri, yapılan çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur. Aterosklerozun, gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen bir kardiyovasküler hastalık olan YKA ile RAS gen polimorfizmleri arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada, anjiyotensin dönüştürücü enzim insersiyon/delesyon (ADE I/D) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT₁R) A1166C polimorfizm tiplerinin, YKA gelişimi üzerine olan etkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGULAR:

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Aralık 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma grubunu oluşturan olgular 2004 ve 2005 yıllarında Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalına koroner anjiyografi için başvuran hastalar arasından seçildi. Yapılan koroner anjiyografi sonucunda koroner arterleri normal olan 44 YKA'lı olgu hasta grubunu (Grup 1) oluşturdu (26 erkek, 18 kadın; ortalama yaş 55.5 ± 10.4 yıl). Aynı yaş grubu ve risk profiline sahip ancak koroner arterleri ve koroner akım paternleri normal olan 43 olgu da kontrol grubunu (Grup 2) oluşturdu (21 erkek, 22 kadın; ortalama yaş 53.9 ± 11.0 yıl). Toplam seksen yedi kişilik çalışma grubunun 47'si erkek, 40'ı kadın olgulardan oluşuyordu ve ortalama yaşları 54.7 ± 10.7 yıldır. Koroner anjiyografiden önce olguların her birinden detaylı anamnez alındı ve koroner arter hastalığı risk faktörleri saptandı. Yapılan fizik muayeneden sonra laboratuvar testleri tamamlandı. Tüm vakaların %55'inde kararlı angina pectoris vardı. Yapılan efor testi bu olgularda pozitif saptandı. Diğer olgularda ise yakınmalar atipik karakterde olmakla birlikte bunlarda da treadmill egzersiz testi pozitif. Çalışma grubuna alınan hiçbir olgunun kararsız anginası yoktu.

Koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü, sol ventrikül disfonksiyonu ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmiş vakalar çalışma dışında tutuldu. Ayrıca kontrol edilmemiş hipertansiyonu, renal disfonksiyonu, bağı dokusu hastalıkları ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Koroner vazospazm tespit edilen, koroner ektazisi bulunan ve koroner anjiyografi sırasında TIMI kare sayımını etkileyebilecek herhangi bir hemodinamik değişiklik yaşayan hastalar da çalışma dışında tutuldu.

YAVAŞ KORONER AKIM TESPİTİ VE TIMI KARE SAYISI:

Koroner anjiyografi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı kateter laboratuvarında, standart Judkins tekniği kullanılarak femoral arter yolu ile yapıldı. Tüm hastalarda sol ve sağ oblik düzlemlerde, kraniyal ve kaudal açılarla alınan pozlarla koroner arterler görüntülendi. Yine tüm hastalarda yapılan sol

ventrikülografi sırasında sol ventrikülden ve aorttan basınç ölçümleri yapıldı. Kontrast ajan olarak Iohexol (Omnipaque, Nycomed İrlanda, Cork, İrlanda) kullanıldı ve her bir çekim sırasında yaklaşık 6 ila 8 mL manuel olarak kontrast ajan enjeksiyonu yapıldı. Koroner anjiyografi tek bir operatör tarafından ve benzer kateterizasyon gereçleri kullanılarak yapıldı.

Koroner akım hızları, ilk olarak Gibson ve ark. tarafından açıklanan TIMI kare sayısı yöntemi ile tespit edildi (39). Çalışmaya alınan tüm olguların koroner arter akım hızları her bir major koroner arter için ayrı ayrı belirlendi. LAD ve CX için sağ anterior oblik projeksiyon ve kaudal açılanma esnasında alınan görüntü, RCA için ise sol anterior oblik projeksiyon ve kraniyel açılanma sırasında kaydedilen görüntü kullanıldı.

LAD, diğer major epikardiyal arterlerden genellikle daha uzundur ve bu damar için saptanan TIMI kare sayısı da sıklıkla diğer koroner arterlerden daha fazladır. Çalışmamızda, bu damara ait düzeltilmiş TIMI kare sayısı kullanıldı. LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısının tespiti amacı ile LAD için belirlenen TIMI kare sayısı 1.7'ye bölündü (39).

Her olgu için ortamala TIMI kare sayısı hesaplandı. Bu amaçla LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı ve CX ile RCA için tespit edilen TIMI kare sayıları toplanarak üçe bölündü. Her üç arter için TIMI kare sayısı tespiti ve bunların ortalamalarının alınarak ortalama TIMI kare sayısı hesaplanması işini iki kardiyolog üstlendi. Birbirinden bağımsız yapılan bu değerlendirmeler sırasında yaşanan bir uyumsuzluk durumunda üçüncü bir kardiyolog tarafından yeniden değerlendirme yapıldı ve olgular için nihai ortalama TIMI kare sayıları belirlendi.

Her bir koroner arter için literatürde bildirilmiş olan yavaş ve normal koroner akım paterni sınırları LAD için 36.2 ± 2.6 kare, CX için 22.2 ± 4.1 kare ve RCA için 20.4 ± 3 kare idi (39). Bu çalışmada da bu değerlerin üzerindeki TIMI kare sayıları yavaş koroner akım olarak sınıflandırıldı.

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) VE ANJİYOTENSİN II TİP 1 RESEPTÖR (AT₁R) GENOTİP TAYİNİ:

ADE I ve D alel sıklıklarının belirlenmesi için, YKA saptanan hasta grubundan ve kontrol grubundan alınan toplam 87 DNA örneği analiz edildi ve ADE DD (n=29), ID (n=34) ve II (n=24) genotipleri tayin edildi.

Genomik DNA, olguların tümünden alınan periferik kan örneklerinin standart fenol/kloroform yöntemiyle ayrıştırılmasıyla elde edildi (116). ADE geninin on altıncı intronundaki I ve D alellerinin tespit edilmesi için PCR metodu kullanıldı (64). İlk olarak Rigat ve ark. tarafından açıklanmış olduğu gibi PCR uygulaması, upstream primer olarak 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTCT-3', downstream primer olarak da 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3' kullanılarak yapıldı. DNA çoğaltma işlemi 35 siklus boyunca, sırasıyla 94°C, 60°C ve 72°C ısı altında denatürasyon, yayılım ve yapışma işlemleri uygulanarak gerçekleştirildi. Çoğaltılan parçaların büyüklüğü, UVI jel dökümantasyon sisteminde %2 agaroz jel elektroforeziyle saptandı.

AT₁R A1166C polimorfizminin tespiti, PCR yöntemiyle ve Araújo ve ark. tarafından tarif edilmiş olan metod kullanılarak yapıldı (151). Bu işlem için 5'-AAT GCT TGT AGC CAA AGT CAC CT-3'; 5'-GGC TTT GCT TTG TCT TGT TG-3' primer çifti kullanıldı. Çoğaltılan ürün etidyum bromid ile boyanmış %1.5 agaroz jel içinde görünür hale getirildi. Bu çoğaltılmış ürünün on mikrolitresine, 3 ünite Dde I restriksiyon enzimi ile 37°C'de 5 saat boyunca parçalama işlemi uygulandı. Bu enzim, 5'- C ↓ TNAG -3'; 3'- GANT ↑ C -5' restriksiyon bölgesini tanımaktadır. Çalışılan AT₁R gen parçasında, mutant alelde bir restriksiyon bölgesi ortaya çıkmaktadır, çünkü A yerine C'nin geçmesi Dde I enzimi için başka bir tanıma bölgesi oluşturmaktadır. Bu nedenle, AT₁R geni A alelinin bu enzim için, 600 ve 256 bp'lik iki parça oluşturacak bir restriksiyon bölgesi bulunmaktadır. Mutant C alelinin ise 600, 146 ve 110 bp'lik üç parça ortaya çıkmasına sebep olan iki restriksiyon bölgesi bulunmaktadır. Restriksiyon ürünü, etidyum bromid ile boyanmış %2 agaroz jel içinde görüntülendi. PCR sonuçları birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından değerlendirildi. Jelin tekrarlanan değerlendirmelerinde gözlemci içi ve gözlemciler arası herhangi bir fark saptanmadı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.5 paket programı ile yapıldı. P değeri 0.05'in altında olduğunda fark anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlere ilişkin değerler ortalama \pm standart sapma, nitelik değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi. Parametrik test uygunluğu *Levene* testi ile doğrulandı. İki grubun sürekli değişkenler yönünden karşılaştırılmasında 'iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi' (*Student T test*), yüzdelerin karşılaştırılmasında ise 'Yates düzeltmeli Ki kare testi' (*Continuity Correction*) kullanıldı.

ADE açısından olgular II, ID, DD genotiplerini taşımalarına göre üç gruba ve takiben I ve D alellerini bulundurmalarına göre iki gruba (ADE gen polimorfizm grupları; II ve ID/DD) ayrıldılar. AT tip 1 reseptörü açısından ise olgular benzer şekilde AA, AC, CC genotiplerini taşımalarına göre üç gruba, A ve C alellerini bulundurmalarına göre iki genotip grubuna (AT reseptör gen polimorfizm grupları; AA ve AC/CC) ayrıldılar.

ADE II, ID, DD genotipleri, AT reseptör AA, AC, CC genotipleri ile ADE gen, AT reseptör gen ve ADE/AT polimorfizm gruplarının her üç koroner arter için tespit edilen TIMI kare sayısı ve bunların ortalaması alınarak hesaplanan ortalama TIMI kare sayısı yönünden karşılaştırılması amacıyla 'tek yönlü varyans analizi' (*One Way ANOVA*) uygulandı.

YKA olan ve olmayan grupların, ADE II, ID, DD ve AT reseptör AA, AC, CC genotip sıklıkları açısından analizi *Pearson* Ki kare testi kullanılarak yapıldı. ADE II ve ID/DD ile AT reseptör AA ve AC/CC polimorfizm gruplarının YKA olan ve olmayan gruplardaki sıklığı, *Yates* düzeltmeli Ki kare testi kullanılarak kıyaslandı. ADE ve AT reseptör gen polimorfizmlerinin YKA üzerine olan kombine etkisinin incelenmesi amacıyla olgular, farklı genotip gruplarını bir arada bulundurmalarına göre II+AA; II+AC/CC ve AA+ID/DD; ID/DD+AC/CC olmak üzere üç gruba ayrıldı (ADE/AT polimorfizm grupları). YKA olan ve olmayan gruplarda ADE/AT polimorfizm gruplarının sıklığı da yine *Pearson* Ki kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

YKA olan ve olmayan gruplar, olguların demografik özellikleri ve temel klinik verileri açısından karşılaştırıldı (Tablo 1). Hipertansiyon dışındaki diğer majör kardiyovasküler risk faktörleri ve demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. YKA hasta grubu kontrollerle kıyaslandığında HT oranı anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı (Grup 1’de %75, Grup 2’de %53.5, $p<0.05$) (Tablo 1). Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tümü koroner anjiyografi sırasında sinüs ritmindeydiler ve işlem sırasında hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları benzerdi.

Yavaş koroner akıma sahip olgularda, her üç majör epikardiyal koroner arterdeki TIMI kare sayıları ve bunların ortalaması alınarak hesaplanan ortalama TIMI kare sayıları tablo 1’de gösterildiği gibi normal akıma sahip olgulara göre belirgin olarak daha fazlaydı.

YKA bulunan hasta grubu ile normal koroner akıma sahip kontroller, ADE II, ID ve DD genotip polimorfizm sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1, şekil 1). ADE genotip sıklıkları grup 1 ve 2’de sırasıyla; II için %27,3 ve %27,9, ID için %43,2 ve %34,9, DD için %29,5 ve %37,2 olarak hesaplandı ($p>0.05$). YKA hastalarında ID genotip sıklığı diğerlerine göre daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). II, ID ve DD genotiplerine sahip bireylerde, her üç epikardiyal koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayıları ile ortalama TIMI kare sayılarının dağılımı şekil 2 ve tablo 2’de gösterilmektedir. Yavaş ve normal akıma sahip gruplar kendi içinde incelendiğinde de, II, ID ve DD genotiplerini taşıyan bireylerde LAD, CX, RCA’daki TIMI kare sayıları ile ortalama TIMI kare sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 1: Yavaş koroner akım olan ve olmayan olguların demografik ve temel klinik verileri, koroner arterlerde akım hızı (TIMI kare sayıları) ve ADE, AT-II gen polimorfizm tiplerinin ve bu tipleri bulundurmalarına göre alt grupların dağılımı.

		YAVAŞ KORONER AKIM		
		Var (Grup I) (n=44)	Yok (Grup II) (n=43)	p değeri
Cinsiyet	[E/K (n)]	26/18	21/22	AD
Yaş	(yıl) (ort±ss)	55,5±10,4	54,0±11,0	AD
Hipertansiyon	n(%)	33 (75)	23 (53,5)	<0.05
Diyabet	n(%)	9 (20,5)	8 (14)	AD
Dislipidemi	n(%)	28 (63,6)	22 (51,2)	AD
Vücut kitle indeksi	(ort±ss)	29,7±3,7	28,7±3,5	AD
Metabolik sendrom	n(%)	26 (59,1)	21 (48,8)	AD
Sigara kullanım öyküsü	n(%)	26 (59,1)	10 (23,3)	AD
Alkol kullanımı	n(%)	6 (13,6)	9 (20,9)	AD
Ailede KAH öyküsü	n(%)	12 (27,3)	16 (37,2)	AD
Angina hikayesi	n(%)	11 (25)	9 (20,9)	AD
LAD	(ort±ss)	61,9±19,7	29,2±5,6	<0.001
LCX	(ort±ss)	37,0±10,9	21,2±3,4	<0.001
RCA	(ort±ss)	38,7±12,7	19,6±4,0	<0.001
ortTIMI	(ort±ss)	45,9±12,0	23,3±3,1	<0.001
ADE gen	II	12 (27,3)	12 (27,9)	AD
polimorfizm tipleri	ID	19 (43,2)	15 (34,9)	AD
n(%)	DD	13 (29,5)	16 (37,2)	AD
AT reseptör gen	AA	34 (77,3)	32 (74,4)	AD
polimorfizm tipleri	AC	8 (18,2)	10 (23,3)	AD
n(%)	CC	2 (4,5)	1 (2,3)	AD
ADE/AT	A	10 (22,7)	10 (23,3)	AD
polimorfizm grupları	B	26 (59,1)	24 (55,8)	AD
n(%)	C	8 (18,2)	9 (20,9)	AD

A: II+AA alelleri taşıyanlar

B: DD+AA, ID+AA, II+AC, II+CC alelleri taşıyanlar

C: DD+AC, DD+CC, ID+AC, ID+CC alelleri taşıyanlar

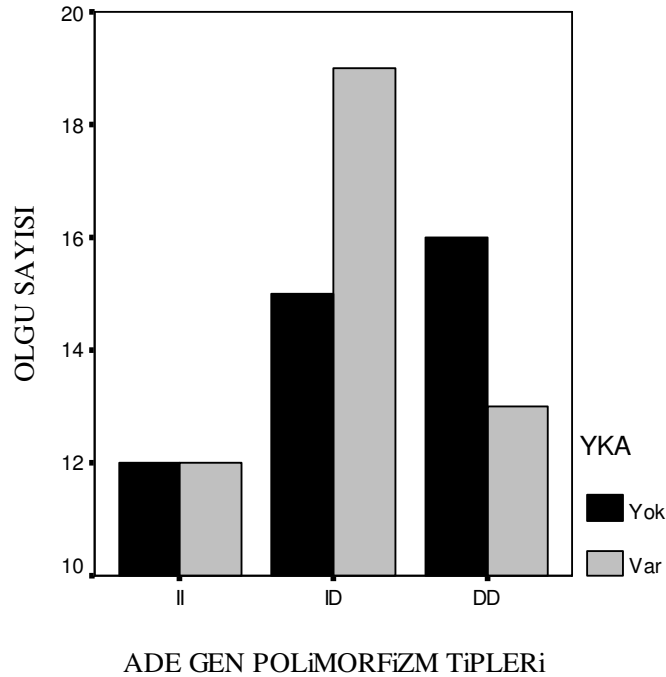
AD: Anlamlı Değil

ort: ortalama

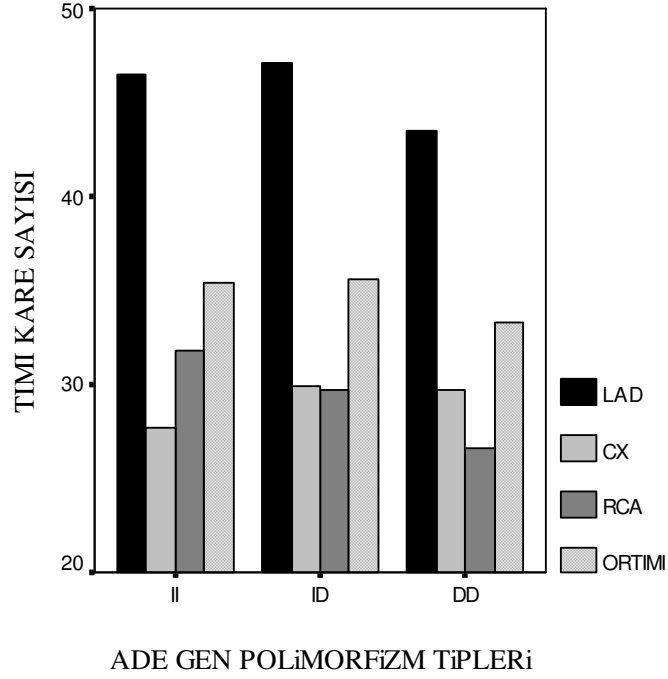
ss: standart sapma

n: olgu sayısı

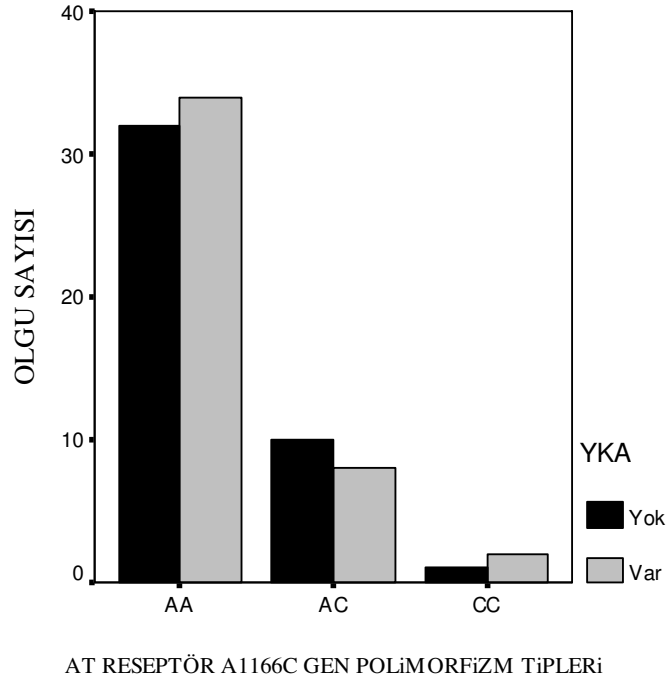
YKA olan ve olmayan gruplar, AT reseptör A1166C polimorfizm tiplerinin sıklığı açısından kıyaslandı. AA, AC ve CC genotip sıklıkları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1, şekil 3). AT reseptör genotip sıklıkları grup 1 ve 2’de sırasıyla; AA için %77,3 ve %74,4, AC için %18,2 ve %23,3, CC için %4,5 ve %2,3 olarak tespit edildi ($p>0.05$). AA genotipi her iki grupta en sık saptanan genotip iken CC genotipi çok az sayıda tespit edildi. Her iki grupta da AA ve AC genotip sıklıkları birbirine çok yakın değerlerde saptanmış olmakla birlikte, CC genotipine sahip bireylerde yavaş akım sıklığı normal akıma kıyasla yaklaşık olarak iki kat daha fazlaydı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). AA, AC ve CC genotiplerine sahip bireylerde, her üç epikardiyal koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayıları ile ortalama TIMI kare sayılarının dağılımı şekil 4 ve tablo 2’de gösterilmektedir. Yavaş ve normal akıma sahip gruplar kendi içinde incelendiğinde de, AA, AC ve CC genotiplerini taşıyan bireylerde LAD, CX, RCA’daki TIMI kare sayıları ile ortalama TIMI kare sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 1: YKA olan ve olmayan hastalarda ADE gen I/D polimorfizm tiplerinin dağılımı



Şekil 2: ADE genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları



Şekil 3: YKA olan ve olmayan hastalarda AT tip 1 reseptör gen A/C polimorfizm tiplerinin dağılımı

Tablo 2: ADE ve AT reseptör A1166C gen polimorfizm tipleri ve farklı genotipleri bir arada bulunduran polimorfizm gruplarında her bir koroner arterdeki ve ortalama TIMI kare sayıları.

		LAD (<i>ort±ss</i>)	LCX (<i>ort±ss</i>)	RCA (<i>ort±ss</i>)	OrtTIMI (<i>ort±ss</i>)
ADE gen polimorfizm tipleri	<i>II</i>	46,5±27,3	27,7±8,8	31,8±15,4	35,4±16,2
	<i>ID</i>	47,1±21,4	29,9±12,5	29,7±14,0	35,6±14,8
	<i>DD</i>	43,5±17,9	29,7±12,0	26,6±10,6	33,3±12,3
	<i>p değeri</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>
ADE gen polimorfizm grupları	<i>ID-DD</i>	45,5±19,8	29,7±8,8	28,3±12,6	34,5±13,7
	<i>II</i>	46,5±27,3	27,7±8,8	31,8±15,4	35,4±16,2
	<i>p değeri</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>
AT Reseptör A1166C gen polimorfizm tipleri	<i>AA</i>	47,1±23,0	29,8±11,4	30,0±14,2	35,6±15,0
	<i>AC</i>	40,9±18,8	27,6±12,0	26,3±10,7	31,6±12,5
	<i>CC</i>	45,7±12,1	27,3±5,1	31,0±6,1	34,7±7,5
	<i>p değeri</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>
AT Reseptör A1166C gen polimorfizm grupları	<i>AC-CC</i>	41,6±17,8	27,5±11,2	27,0±10,2	32,0±11,8
	<i>AA</i>	47,1±23,0	29,8±11,4	30,0±14,3	35,6±15,0
	<i>p değeri</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>
ADE/AT gen polimorfizm grupları	<i>A</i>	48,0±29,6	27,8±9,3	31,7±16,2	36,1±17,6
	<i>B</i>	46,1±19,3	29,6±12,0	29,5±13,4	35,1±13,6
	<i>C</i>	42,1±19,6	28,6±12,2	25,7±9,5	32,1±12,9
	<i>p değeri</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>	<i>AD</i>

A: II+AA alelleri taşıyanlar

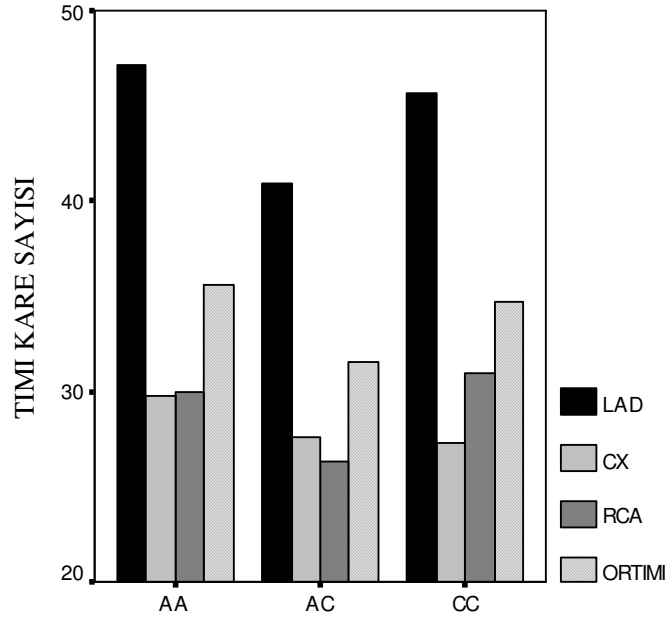
B: DD+AA, ID+AA, II+AC, II+CC alelleri taşıyanlar

C: DD+AC, DD+CC, ID+AC, ID+CC alelleri taşıyanlar

AD: Anlamlı Değil

ort: ortalama

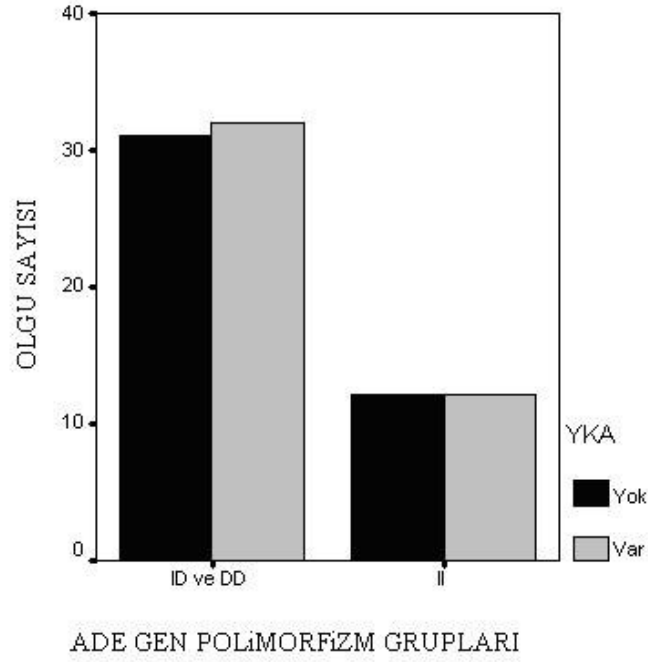
ss: standart sapma



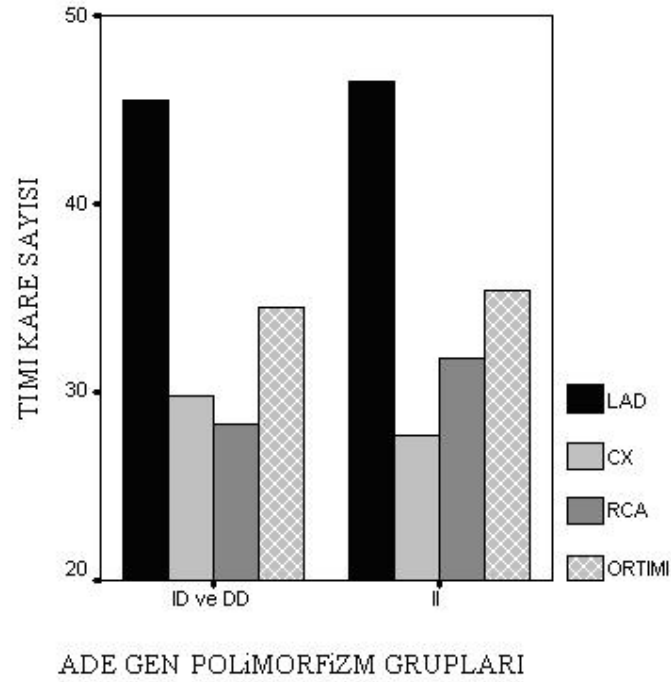
AT RESEPTÖR A1166C GEN POLİMORFİZM TİPLERİ

Şekil 4: AT reseptör genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.

Aterosklerotik süreçlerle ve istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiş olan C ve D alellerinin YKA ile olan ilişkisini ortaya koymak amacıyla, bu iki aleli bulunduran (ID+DD ve AC+CC) ve bulundurmeyen (II ve AA) genotipler yeniden gruplandırıldı. YKA olan hastaların %72.7'si (n=32) ID ve DD genotiplerini taşıırken, %27.3'ü (n=12) II genotipine sahip bulundu. Normal koroner akıma sahip kontrollerden ID ve DD genotiplerine sahip olanların oranı %72.1 (n=31) iken, II genotipine sahip bireylerin oranı %27.9 (n=12) olarak hesaplandı. YKA hastalarında ID ve DD genotiplerine sahip bireylerin oranı II genotipine sahip olanlardan daha fazla olmakla birlikte, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (şekil 5). Tanımlanan bu ADE polimorfizm gruplarında her üç epikardiyal koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayıları ile ortalama TIMI kare sayılarının dağılımı şekil 6 ve tablo 2'de gösterilmektedir.

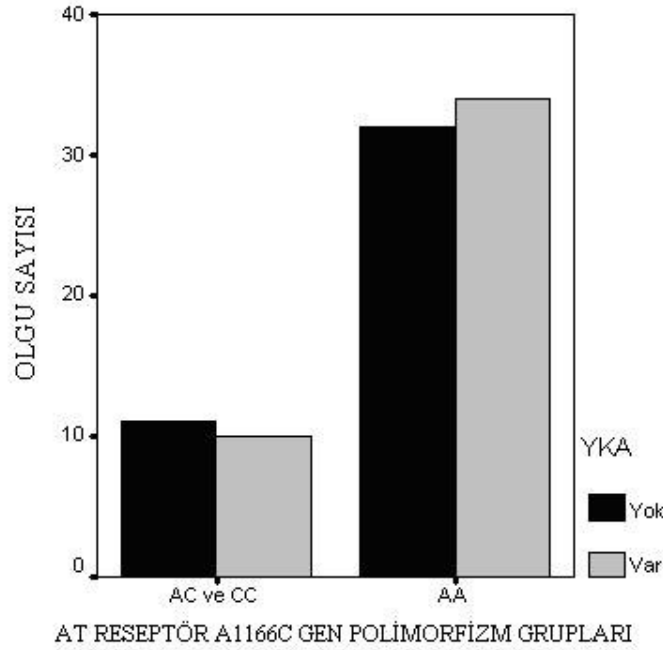


Şekil 5: YKA olan ve olmayan hastalarda ID+DD ve II genotiplerini taşıyan olguların dağılımı

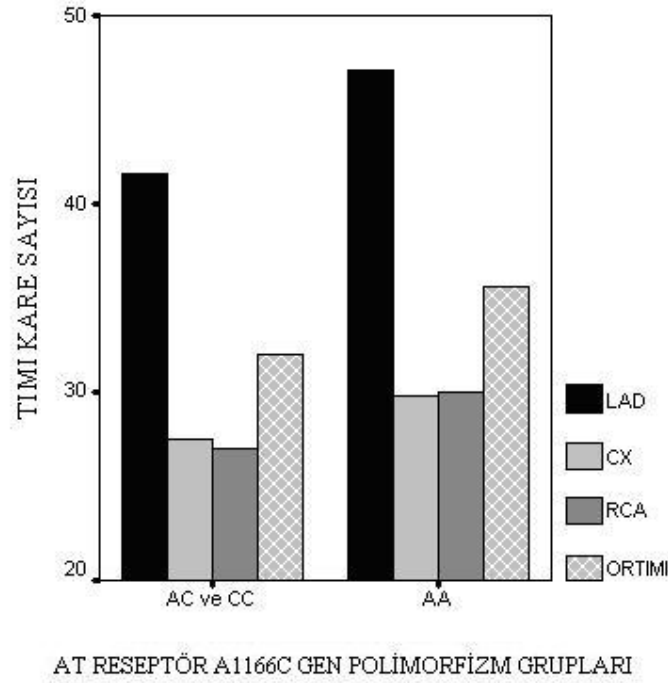


Şekil 6: ID+DD ve II genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.

YKA olan hastaların %22.7'sinde (n=10) AC ve CC, %77.3'ünde (n=34) AA genotipi; normal koroner akıma sahip kontrollerin %25.6'sında (n=11) AC ve CC, %74.4'ünde (n=32) AA genotipi saptandı (şekil 7). AA homozigotluk oranı her iki grupta da daha yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tanımlanan bu AT polimorfizm gruplarında her üç epikardiyal koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayıları ile ortalama TIMI kare sayılarının dağılımı şekil 8 ve tablo 2'de gösterilmektedir.

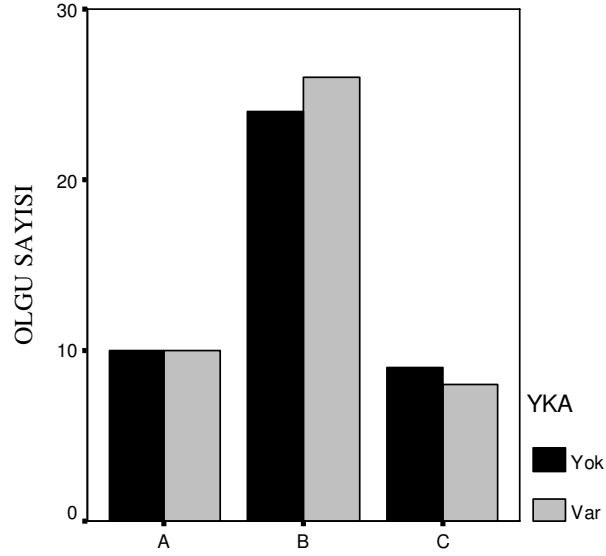


Şekil 7: YKA olan ve olmayan hastalarda AC+CC ve AA genotiplerini taşıyan olguların dağılımı



Şekil 8: AC+CC ve AA genotip gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.

ADE ve AT polimorfizm grupları, farklı genotip kombinasyonları oluşturacak şekilde karşılıklı olarak bir araya getirildi: II+AA genotiplerini taşıyanlar (grup A); II+AC, II+CC, AA+ID, AA+DD genotiplerini taşıyanlar (grup B); ID+AC, ID+CC, DD+AC, DD+CC genotiplerini taşıyanlar (grup C). YKA olan hastaların %22.7'sinde (n=10) A grubu, %59.1'inde (n=26) B grubu, %18.2'sinde (n=8) C grubu ADE/AT polimorfizm grubu tespit edildi. Normal koroner akıma sahip kontrollerin %23.3'ü (n=10) A grubu, %55.8'i (n=24) B grubu ve %20.9'u (n=9) C grubu olarak saptandı (Tablo 1, şekil 9). Yavaş akıma sahip hastalarda grup B polimorfizm tipi daha yüksek olmakla birlikte, grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Tanımlanan bu ADE/AT polimorfizm gruplarında her üç epikardiyal koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayıları ile ortalama TIMI kare sayılarının dağılımı şekil 10 ve tablo 2'de gösterilmektedir.



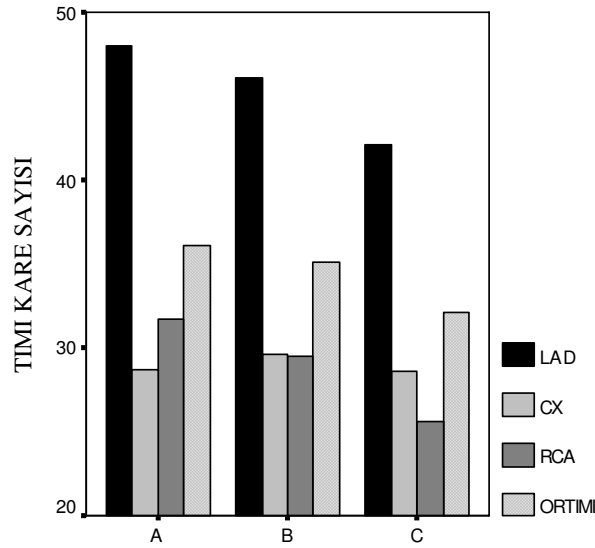
ADE/AT POLİMORFİZM GRUPLARI

Şekil 9: ADE/AT polimorfizm alt gruplarının yavaş ve normal koroner akıma sahip olgularda dağılımı

A=II+AA

B=II+AC, II+CC, AA+ID, AA+AD

C=ID+AC, ID+CC, DD+AC, DD+CC



ADE/AT POLİMORFİZM GRUPLARI

Şekil 10: ADE/AT polimorfizm alt gruplarında ortalama ve her üç koroner arterdeki TIMI kare sayıları.

A=II+AA

B=II+AC, II+CC, AA+ID, AA+AD

C=ID+AC, ID+CC, DD+AC, DD+CC

TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulgusu, YKA ile, ADE I/D ve AT II tip 1 reseptör A1166C gen polimorfizm tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmasıdır. Yapılmış bazı çalışmalar neticesinde çeşitli kardiyovasküler hastalık süreçleriyle ilişkili olduğu ortaya konmuş olan C ve D alellerini taşıyan genotipler ile bu alelleri bulundurmeyen genotiplere sahip olgular yeniden gruplandırılarak yapılan inceleme neticesinde de benzer şekilde, yavaş ve normal koroner akım paternine sahip olgular arasında, tanımlanan bu genotip grupları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı zamanda, tanımlanan bu ADE (II ve ID+DD) ve AT (AA ve AC+CC) polimorfizm grupları karşılıklı olarak bir araya getirilerek olgular farklı genotip taşıyıcılıklarına göre yeniden sınıflandırıldılar. Böylelikle genotipler arasındaki muhtemel etkileşim ortaya konmaya çalışıldı. Tanımlanan bu polimorfizm grupları açısından da yavaş ve normal akım paternine sahip olgular arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Literatür incelendiğinde, yavaş koroner akım fenomeni ile ADE I/D ve AT reseptör A1166C gen polimorfizm tipleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir yayına rastlanmamıştır.

YKA fenomeni selektif koroner anjiyografi sırasında epikardiyal koroner arterlerde opak maddenin ilerlemesinde gecikme ile karakterizedir. YKA'ya neden olan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, küçük damar disfonksiyonu, aterosklerozun erken fazının bir biçimi, dilate koronaropati, vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik ve inflamasyon YKA patogenezi ile ilişkilendirilmiştir.

YKA fenomenine yol açtığı düşünülen nedenler arasında üzerinde en fazla durulmuş olan, koroner mikrosirkülasyonda bozulma neticesinde ortaya çıkan küçük damar direncindeki anormal artıştır. Mangieri ve ark. (24), homojen bir hasta popülasyonunu temsil eden ve eşlik eden kardiyak veya sistemik hastalığı olmayan on YKA hastasının sol ventrikül biyopsi materyallerini incelemişlerdir. Sonuçta bu örneklerde hücre ödemine bağlı endotelial kalınlaşma, kapiller hasar ve lumen çapında azalma saptamışlardır. Aynı zamanda, altı hastada nitrogliserinin değil fakat dipiridamolün intrakoroner infüzyonunun yavaş akımı düzelttiğini gözlemlemişlerdir. Nitrogliserin 200 µm'den daha büyük çaplı koroner damarları, dipiridamol ise 200

um'den daha küçük çaplı damarları genişletmektedir. Yazarlar bu noktadan hareketle mikrovasküler dirençteki artışa mikrovasküler yapılardaki histopatolojik anormalliklerin neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Küçük koroner arterlerin tıkaçıcı hastalığı, YKA etyolojisinde öne sürülmüş unsurlardan bir diğeridir (31). Bu hipoteze göre YKA, aterosklerozun erken evresini temsil eden bir biçim olabilir. Yapılan bir çok IVUS çalışmasında, anjiyografik olarak normal olan koroner arterlerde yaygın ateroskleroz tespit edilmiştir. Pekdemir ve ark. (29) YKA'lı hastaların çoğunda, epikardiyal koroner arter boyunca longitudinal olarak uzanan masif kalsifikasyon varlığını göstermişlerdir. YKA'lı hastalarda epikardiyal koroner arter patolojisini araştırmak üzere Cin ve ark. (117) tarafından yapılan bir başka IVUS çalışmasında da benzer şekilde, hastaların epikardiyal koroner arterlerinde koroner anjiyografide luminal düzensizliğe neden olmayan yaygın intimal kalınlaşma, damar duvarı boyunca yaygın kalsifikasyonlar ve aterom tespit edilmiştir. Ayrıca koroner damarlar boyunca akım hız ölçümleri de yapmışlar ve proksimal ve distal segmentler arasında basınç gradiyenti olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak YKA'da gözlenen anormal akım paterninin, hem mikrovasküler sistemi hem de epikardiyal koroner arterleri tutan, yaygın aterosklerotik hastalığın bir biçimi ya da erken evresi olabileceğini belirtmişlerdir. Yakın zamanda sonlandırılmış bir çalışmada, koroner mikrovasküler fonksiyonun bir göstergesi olan koroner akım rezervinin, YKA'lı hastalarda bozulmuş olduğu gösterilmiş ve bunun KAH oluşmadan önce koroner aterosklerozun bir erken belirtisi olabileceği belirtilmiştir (118).

Koroner mikrovasküler endotelial disfonksiyon, YKA patogenezinde rolü olduğu belirlenmiş bir diğer faktördür (119). Homosistein, reaktif oksijen radikali üretimine ve bazal nitrik oksit düzeyinde azalmaya neden olarak endotelial disfonksiyona yol açmaktadır. Artmış plazma homosistein düzeyleriyle YKA arasında anlamlı ilişki olduğu, yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Erbay ve ark. (120) tarafından yapılan bir çalışmada, YKA hastalarının plazma homosistein düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kliniğimizde yapılmış ve yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, YKA hastalarında karotid intima-medya kalınlığı ve plazma homosistein düzeyleriyle olan ilişkisi araştırılmıştır. YKA hastalarında homosistein düzeyi ve karotid intima-medya kalınlığında anlamlı artış

tespit edilmiştir. Karotid intima-medya kalınlığı ölçümü, subklinik aterosklerozun tespitinde kullanılan yeni, invaziv olmayan bir yöntemdir. Artmış homosistein düzeyleri, mikrovasküler endotelial disfonksiyon ve karotid aterosklerozu ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, endotelial disfonksiyon yanında ateroskleroz varlığının da YKA patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (121).

Son yıllarda, kardiyovasküler hastalıklarda kronik inflamasyonun rolü daha kapsamlı olarak ortaya konmuştur. Yavaş akım fenomeni ile kronik inflamatuvar süreç arasındaki ilişki Turhan ve ark. (36) tarafından araştırılmıştır. Yaptıkları çalışmada YKA hastalarının dolaşımında, plazmada çözünmüş halde bulunan adezyon molekülleri ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgu, YKA hastalarının koroner dolaşımında endotelial aktivasyon ve inflamasyon varlığını desteklemiştir.

Yavaş akım fenomeninin etyopatogenezinin aydınlatmaya çalışan tüm bu çalışmalar ışığında bugün gelinen noktada, YKA'nın daha çok mikrovasküler düzeyde oluşan endotelial disfonksiyon ile karakterize olan, yaygın koroner aterosklerozun erken evresini temsil eden bir biçim olduğu görüşü kabul görmektedir. Aterosklerotik KAH için tanımlanmış risk faktörleri oldukça geniş bir şekilde araştırılmış olmasına rağmen, YKA'ya neden olan spesifik etyolojik faktörlerle ilgili literatürde henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların çoğunun, özellikle KAH'ın ortaya çıkmasında, ateroskleroz patogeneziyle ilişkili olan çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşiminin belirleyici olduğu bilinmektedir. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim patolojik süreçlerin ilerlemesini, hastalıkların klinik karakteristiklerini ve tedaviye yatkınlığı etkilemektedir. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan genetik faktörlerin tam olarak aydınlatılması, hastalıkların moleküler temellerinin açıklanmasını ve bu hastalıklar için yeni korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Bu noktadan hareketle, yavaş akım fenomeni ile ilişkili etyopatogenetik faktörler tespit edilmeye çalışılırken, muhtemel genetik faktörler de araştırılmalıdır. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi en yaygın olarak araştırılmış olan genetik faktörlerden birisi RAS polimorfizm tipleridir. Yaptığımız bu çalışmada, yavaş akım fenomeni ile ADE I/D ve AT tip 1 reseptör A1166C polimorfizm tipleri arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Serum ve doku ADE aktivitesi, ADE gen polimorfizmi tarafından belirlenir ve bu aktivite DD genotipinde belirgin olarak daha yüksektir (62). ADE, yüksek AT II ve düşük bradikinin düzeylerine neden olarak KAH riskini artırır (79). AT II, ateroskleroz gelişmesinde rolü olan makrofaj kaynaklı ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini artırır. Bunun ötesinde AT II, LDL kolesterol oksidasyonuna neden olur ve nötrofil, makrofaj ve T lenfositlerini uyarır (136). ADE, bradikinin-kallikrin sistemi yoluyla NO salınımını azaltarak endotel disfonksiyona neden olur (130).

ADE I/D ve AT tip 1 reseptör A1166C polimorfizm tiplerinin endotel fonksiyonları ve ateroskleroz gelişim ve ilerlemesi üzerine olan etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmış ve birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir IVUS çalışmasında, ADE DD genotipine sahip KAH hastalarında koroner lezyon kalsifikasyonunun insidans ve yaygınlığı anlamlı olarak daha fazla saptanmış ve I/D gen polimorfizminin aterosklerotik plak kalsifikasyonunun gelişim ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (122). Hipertansiyonu olan bir Çinli hasta popülasyonunda, DD genotipine sahip hastalarda karotis İMK, II ve ID genotiplerini taşıyan bireylere kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptanmış fakat sol ventrikül kitle indeksleri açısından farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda, DD genotipinin karotis arterlerde erken ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olabileceği ortaya konulmuştur (123). Bununla birlikte, bazı çalışmaların sonucunda ise ADE I/D polimorfizmi ile karotis İMK ve karotis aterosklerozu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (124-126). Yapılan bir çalışmada ise, D aleli kendi başına karotis İMK için önemli bir risk faktörü olarak saptanmamışken, sistolik kan basıncı ile etkileşimi incelendiğinde karotis İMK'yi etkilediği tespit edilmiştir. Bu çalışma ile, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan genetik faktörlerin etki mekanizmasının açıklanmasında risk faktörü-gen etkileşiminin önemli olabileceği ileri sürülmüştür (127).

Asemptomatik, yaşlı, hipertansif hastalarla yapılan bir çalışmada, ADE DD genotipini taşıyan olgularda endotel hücrelerinden kaynaklanan çeşitli faktörlerin (von willebrand faktör, trombomodulin) plazma düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve bu genotipe sahip bireylerde endotel hücre hasarının arttığı gösterilmiştir (128). Daha sonra yapılan bir başka çalışma ile, koroner aterosklerozu ve risk faktörleri olan hastalarda akut ADE inhibisyonu ile endotel bağımlı

dilatasyonda iyileşme olduğu, bunun yanı sıra D alelinin, risk faktörleri ve plazma ADE düzeylerinden bağımsız olarak, ADE inhibisyonu sonrasında görülen mikrovasküler endotelial disfonksiyondaki iyileşmenin belirleyicisi olduğu saptanmıştır (129). Daha sonra DD genotipinin, epikardiyal koroner arterlerdeki endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (130). Hipertansiyonu olan genç hastalarla yakın geçmişte yapılmış olan bir çalışmada ise, DD genotipi ile endotelial hasarı gösteren hemostatik bozukluklar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (131).

AT tip 1 reseptör A1166C polimorfizmiyle aterosklerotik süreçler ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen daha az sayıda çalışma mevcuttur. Koroner vazomotor yanıtı ortaya çıkarmak amacıyla kullanılan metilergonovin maleat verilen hastalardan CC genotipine sahip olanlarda aşırı konstriktör yanıt ortaya çıkmıştır (132). Kikuya ve ark. (133) bir Japon popülasyonunda yaptıkları çalışmada, A1166C polimorfizmi ile HT veya aterosklerozla ilişkili herhangi bir klinik parametre arasında ilişki saptayamamışlardır. Bir başka çalışmada D aleli, vasküler düz kas tonusu artışı ile ilişkili bulunmuş iken, AT tip 1 reseptör A/C polimorfizminin koroner vazomotor fonksiyonun belirleyici faktörlerinden olmadığı ve ADE genotipinin vasküler fenotip üzerindeki etkilerini değiştirmediği tespit edilmiştir (134). Öztürk ve ark. (135) tarafından yürütülmüş bir çalışmada, ilk kez anterior MI geçirmiş olan hastalarda renkli dopler ultrason kullanılarak karotis ve brakial arterlerdeki kan akım karakteristikleri ile AT tip 1 reseptör gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. AC ve CC genotipine sahip hastalarda AA genotipine sahip olanlara kıyasla, brakial ve karotis arterde ölçülen zirve sistolik hızların daha fazla olduğu gösterilmiştir.

ADE ve AT1R gen polimorfizmlerinin, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik süreçler üzerinde etkili olan genetik faktörlerden olduğu bugüne kadar yapılmış bir çok çalışmayla ortaya konmuştur. Bununla birlikte bazı çalışmalar neticesinde ise bu bulgulara zıt sonuçlar elde edilmiştir. Görece yeni bir fenomen olan YKA ile ilgili çeşitli etyolojik faktörler öne sürülmüştür, fakat bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte yapılan araştırmaların çoğu, YKA fenomeninin ortaya çıkmasında endotel fonksiyon bozukluğunun ve anjiyografik olarak tespit

edilemeyen yaygın aterosklerotik değişikliklerin rolü olduğunu desteklemektedir. Bugüne kadar YKA etyopatogenezinde genetik faktörlerin rolü araştırılmamıştır. Çalışmamızda, yavaş akım ile ADE I/D ve AT1R A/C polimorfizm tipleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. D ve C alellerini bulunduran genotipler ayrıca gruplandırıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, bahsedilen polimorfizm tipleri ile endotel hasarına yanıtla başlayan aterosklerotik süreçler arasında herhangi bir ilişki saptayamamış önceki çalışmalarını desteklemektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar genel olarak birden çok faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan ve seyreden, karmaşık hastalıklardır. Dolayısıyla etyolojik araştırma ve açıklamalar, tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Bugün artık, hastalık süreçlerinde tek tek genlerin değil ama gen kombinasyonlarının daha önemli olduğu bilinmekte ve yaygın kabul görmektedir. Çalışmamızda ADE ve AT1R gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamamış olmamız, farklı gen-gen ilişkilerinin göz önünde bulundurulmamış olmasından kaynaklanabilir. Genetik etkilerin ortaya çıkmasında çevrenin etkisi de yadsınamaz. Dolayısıyla, bu çalışmada inceleme konusu yapılmamış çeşitli çevresel faktörler de sonuçları etkilemiş olabilir.

Bugüne kadar ADE I/D polimorfizmi, çeşitli kardiyovasküler ve diğer kompleks hastalıklarla ilişkisi bağlamında araştırılmış olmakla birlikte, bu polimorfizmin kodlamayan bir bölgede bulunması, onu fonksiyonel bir varyant olmaktan uzaklaştırmaktadır. ADE I/D polimorfizminin fizyolojik önemi, onun plazma ADE düzeyleriyle olan ilişkisi üzerinden saptanmış olduğu için, gen içindeki diğer varyantlarla plazma ADE düzeyleri arasındaki ilişki kullanılarak fonksiyonel varyantlar tespit edilmiştir (49). Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar, fonksiyonel varyantların incelenmemiş olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca ADE geninin etkilerinin, bu gene yakın lokalizasyona sahip başka genler ile etkileşim neticesinde ortaya çıktığı bilinmektedir (49). Çalışmamızda, ADE geni fonksiyonları ile ilişkili olması muhtemel genler saptanıp, bu genlerle olan etkileşimi inceleme ve ortaya koyma imkanımız olmamıştır. Bu tür kompleks ilişkilerin hastalık süreçlerindeki öneminin gittikçe daha fazla önem kazandığı göz önünde bulundurulursa, çalışmamızın sonuçları bu faktörden de etkilenmiş olabilir.

Yapılan çalışmalarda, C aleli ve CC genotipi sıklıklarının genel popülasyon içinde oldukça az olduğu belirtilmiştir (135). Literatürle uyumlu olacak şekilde yaptığımız bu çalışmada da, her iki grupta CC genotipi sıklığı oldukça düşük saptanmıştır. Dolayısıyla, bu sonuçların doğrulanması için, bu konuyla ilgili daha fazla sayıda araştırma yapılması gerekmektedir.

Cambien ve ark. (79) ADE I/D polimorfizmi ile Mİ arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra yapılan başka bir çalışma ile akut koroner sendrom gelişiminde DD genotipinin bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (137). Önceki çalışmaların aksine bir başka çalışmada, ADE DD genotipi ile Mİ riski arasındaki ilişki düşük bulunmuş, benzer bir sonuç CC genotipi için saptanmamıştır (138). Bu çalışma ile iskemik kalp hastalığı patogeneğinde genotip-fenotip etkileşimlerinin karışık yapısı vurgulanmıştır. Rotterdam çalışmasında, sigara içen D aleli taşıyıcılarında kardiyovasküler mortalite riski artmış olarak saptanmış iken, ADE genotipi ile Mİ riski arasında ilişki bulunmamıştır (139). Postmenopozal kadınlarla yapılan bir çalışmada, hormon replasman tedavisi alanlarda, ADE I/D polimorfizmi ile akut koroner sendrom oluşması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Benzer bir ilişki AT II reseptör ve anjiyotensinojen polimorfizmleriyle gösterilememiştir (140). Rotterdam Koroner Kalsifikasyon Çalışmasında (*Rotterdam Coronary Calcification Study*) genel popülasyonda tomografi ile belirlenen koroner kalsifikasyon düzeyiyle ADE I/D polimorfizmi arasında ilişki bulunamamıştır (41). Akut anterior Mİ sonrası, AT tip 1 reseptör A1166C polimorfizminin akut Mİ gelişim riskini ya da biventriküler fonksiyonları etkilemediği tespit edilmiştir (141). Normal koroner arterlere sahip olgularda ADE ve AT1R genotiplerinin sol ventrikül hipertrofini etkilemediği, fakat CC genotipine sahip bireylerin ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (142).

ADE I/D ve AT1R A/C gen polimorfizmleriyle, başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bahsedildiği üzere çok çeşitli çalışmalarla araştırılmış olmakla birlikte birbiriyle çelişen, zıt sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlar arasındaki bu uyumsuzluklar büyük ölçüde, farklı popülasyonlardaki gen-çevre etkileşimlerine, farklı hasta seçim kriterlerine, popülasyonlar ve ırklar arası farklılıklara bağlanmaktadır. Yavaş koroner akım, henüz herhangi bir alt gruba dahil edilememiş, farklı bir kardiyovasküler hastalık

olarak düşünölmektedir. Literatürde, bu kardiyovasköler hastalık ile ADE I/D ve AT1R A/C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Diğer kardiyovasköler hastalıklarla gen polimorfizmleri arasında ilişki saptayamamış çalışmalara benzer şekilde, biz de çalışmamızda bu gen polimorfizmleri ile yavaş koroner akım arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. Bu sonuçlar üzerinde farklı gen-gen, gen-risk faktörleri ve gen-çevre etkileşimleri belirleyici olmuş olabilir. Anlamli bulunmamakla birlikte, YKA'lı hastalarda ID genotipi sıklığı diğerlerine göre daha fazla tespit edilmiştir. Ayrıca CC genotipi olguların çok az bir kısmında saptanmıştır ve yine anlamli olmamakla birlikte YKA'da CC genotipine sahip olan hastaların oranı normal akımı olanların yaklaşık iki katı bulunmuştur. Bu bulgular vaka sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla, elde ettiğimiz sonuçların, farklı popölasyonlarda yapılacak, daha fazla sayıda hasta içeren, daha geniş çaplı araştırmalarla kıyaslanması gerekmektedir.

Türkiye'de de kardiyovasköler hastalıklarla ADE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Akar ve ark. (143) İç Anadolu Bölgesi'nde yaşayan hastalarda D aleli ile KAH arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. İşbir ve ark. (144) benzer bir ilişkiyi batı bölgelerdeki hastalarda ortaya koymuşlardır. Fakat güney doğu ve batı bölgelerde yürütölen iki çalışmadan benzer sonuçlar elde edilmemiştir (145, 146). Türkiye'nin batı bölgelerinde yapılmış bir başka çalışmada ise, anjiyografik olarak KAH varlığı kanıtlanmış 209 hastada ADE gen polimorfizminin, konjestif kalp yetmezliği gelişiminde rolü olmadığı saptanmıştır (147). Daha yakın geçmişte, güney bölgelerde yapılmış olan bir çalışmada, DD genotipinin KAH oluşumunun anlamli bir belirteci olduğu ortaya konmuştur (148). Seçkin ve ark. (149) tarafından bu yıl içinde yayınlanmış bir çalışmada, Mİ hikayesi olan KAH hastaları için ADE I/D polimorfizminin bir genetik risk faktörü olduğu, aynı zamanda bu grupta DD genotipine sahip olanlarda plazma ADE düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bugün gelinen noktada hastalık süreçlerinin patogenezinin araştırılmasında, tek bir gen polimorfizmi üzerinde durmak yerine genetik faktörleri çevresel faktörler, risk faktörleri ve diğer genetik faktörler ile birlikte değerlendirmek gerektiği yaygın kabul görmektedir. RAS gen polimorfizmleri söz konusu olduğu da, yapılmış bazı çalışmalarla genotip kombinasyonlarının önemi ortaya konmuştur. ADE ve AT

tip 1 reseptör gen polimorfizmlerinin Mİ gelişme riski üzerindeki sinerjistik etkilerini araştıran bir çalışmada, DD genotipi ve Mİ gelişimi arasındaki ilişki, sadece aynı zamanda C alelini de taşıyan olgularda tespit edilmiştir (105). ADE ve AT tip 1 reseptör gen polimorfizmleri arasındaki etkileşimin iskemik olaylarda artışa yol açıp açmadığı araştırılmıştır. DD ve CC genotipleri arasındaki etkileşimin iskemik olaylarda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Fakat bu artmış riske, anjiyografik olarak koroner aterosklerozda ilerleme eşlik etmemiştir. Bu hastalarda, tekrarlayan iskemik olayların gelişim riskindeki artış nedenlerinden birisinin artmış plak kararsızlığı olduğu ileri sürülmüştür (150).

Çalışmamızda, direkt olarak her iki gen arasındaki etkileşim incelenmemiş olmakla birlikte, çeşitli genotiplerin birlikteliğinin YKA gelişimi üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Farklı genotiplerin bir arada mevcudiyetinin de YKA oluşumunda etkili olmadığı saptanmıştır. Genotip kombinasyonlarının hastalık süreçlerindeki önemine gittikçe daha fazla vurgu yapılıyor olması, bu konuyla ilgili daha çok sayıda ve geniş çaplı araştırmaların yapılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikli olarak çalışma grubunun az sayıda hastadan oluşması ve anjiyografik incelemede rastlanabilecek aterosklerotik plağın daha az ciddi raporlanmış olma olasılığı sayılabilir. Öte yandan hasta ve kontrol grupları oldukça homojendi ve bu açıdan varsayılabilecek kısıtlılıklar her iki grupta da aynı miktarda etkili olmuştur. İnvasküler ultrasonografi, damar lümeni ve duvar geometrisi ile ilgili ve bunun yanı sıra aterosklerozun varlığı ve dağılımı ile ilgili daha kesin bilgi vermesi açısından anjiyografinin getirdiği kısıtlılıkları aşmayı sağlayabilir (117). Ancak olgularımızda intravasküler ultrasonografi uygulama imkanı yoktu.

Plazma ADE düzeylerini ve ADE geninin fonksiyonlarını etkilediği bilinen, ADE geni içindeki fonksiyonel varyantların saptanıp, değerlendirilememiş olması bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Ayrıca ADE ve AT1R genleri ile yakın lokalizasyonda yerleşmiş ve bu genlerin fonksiyonlarını etkileyen olası diğer genler bu çalışmada değerlendirilmemiştir.

SONUÇ

Yavaş koroner kan akımına sahip hastalarla normal koroner kan akımına sahip kontroller ADE II, ID, DD ve AT1R A1166C AA, AC, CC genotip sıklıkları açısından karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. D ve C alellerini taşıyan genotipler yeniden gruplandırıldığında da anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Genotipler arasındaki etkileşimin yavaş koroner akım ile ilişkisini incelemek amacıyla farklı genotipleri bir arada bulunduran olgu grupları değerlendirilmiş fakat sonuç anlamlı bulunmamıştır. Genotiplerin farklı popülasyonlar ve ırklar arasındaki dağılımının homojen olmaması ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık süreçlerinde birden fazla etyolojik faktörün rol oynuyor olması, genotip-fenotip ilişkisini karmaşık hale getirmektedir. Dolayısıyla bu iki RAS gen polimorfizm tipleriyle YKA arasındaki ilişki, daha geniş çaplı, farklı popülasyonlarda yürütülecek çalışmalarla tekrar değerlendirilmelidir. YKA fenomeninin etyopatogenezinde rol oynayan genetik faktörlerin aydınlatılması, özellikle hastalığın tedavisinde yeni boyutlar sunabileceği için önemlidir.

ÖZET

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM VE ANJİYOTENSİN II TİP 1 RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİNİN YAVAŞ KORONER AKIM İLE İLİŞKİSİ

DR. DENİZ ŞELECI KURU

Yavaş koroner akım (YKA), normal anjiyografik görünümüne rağmen, opak maddenin koroner arterler boyunca ilerleyişinin yavaş oluşu ile karakterizedir. YKA fenomenine neden olabileceği ileri sürülmüş bir çok faktör arasında mikrovasküler endotelyal disfonksiyon ve ateroskleroz, en muhtemel nedenler olarak kabul edilmektedir. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) genleri ve bu genlerin polimorfizmlerinin, ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hastalık süreçleri ile olan ilişkileri, yapılan çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim insersiyon/delesyon (ADE I/D) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT₁R) A1166C gen polimorfizmleri, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi en fazla araştırılmış polimorfizmlerdir. Biz de çalışmamızda, gelişiminde aterosklerozun önemli rol oynadığı düşünülen bir kardiyovasküler hastalık olan YKA ile RAS gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Anjiyografik olarak normal olan ve risk profilleri ile demografik verileri birbirine benzer, YKA bulunan 44 ve bulunmayan 43 olgu çalışmaya alındı. Tüm bireylerin ADE I/D ve AT₁R A/C polimorfizm tipleri PCR yöntemiyle belirlendi.

Yavaş koroner kan akımına sahip hastalarla normal koroner kan akımına sahip kontroller arasında ADE II, ID, DD ve AT₁R A1166C AA, AC, CC genotip sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili oldukları düşünülen D ve C alellerini taşıyan genotipler gruplandırılarak yapılan analiz sonucunda da YKA ile anlamlı bir ilişki saptanamadı. Genotipler arasındaki etkileşimin YKA üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, farklı genotipleri bir arada bulunduran olgu grupları değerlendirildi fakat sonuç anlamlı bulunmadı. Çalışmamızın sonuçları, ADE I/D ve AT₁R A/C polimorfizmlerinin, YKA fenomeninin ortaya çıkmasında etkilerinin olmadığını düşündürmektedir..

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME AND ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS AND SLOW CORONARY FLOW

DENIZ SELECI KURU, MD

Slow coronary flow (SCF) is delayed opacification of vessels in a normal coronary angiogram. Microvascular endothelial dysfunction and atherosclerosis are considered as the most probable causes of SCF among the various factors that have been suggested to generate this phenomenon. The effects of the renin-angiotensin system (RAS) genes and their polymorphisms on the development of atherosclerosis and on the disease processes have been shown by various studies. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensin II type 1 receptor (AT₁R) A1166C gene polymorphisms are the ones most widely analyzed to establish the relationship between these polymorphisms and atherosclerosis and cardiovascular diseases. In this study, we investigated the relationship between these RAS gene polymorphisms and SCF, which is supposed to be a form of early atherosclerosis.

44 patients with SCF and 43 patients with normal coronary flow with similar risk profiles and demographical data were enrolled in this study. The types of ACE I/D and AT₁R A/C polymorphisms were detected by the PCR method.

Our data showed that, in the patients with SCF compared to the control group, the frequencies of the ACE II, ID, DD and AT₁R A1166C AA, AC, CC genotypes were not significantly different. Similarly, the analysis performed after grouping the genotypes carrying the D and C alleles revealed no association with SCF. We evaluated the groups carrying different genotypes to evaluate the possible interaction of these genotypes in the development of SCF but the results were not found to be significant. The results of our study showed that, the ACE I/D and AT₁R A/C polymorphisms do not have any effects on the development of SCF.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
3. Hansson GK, Nilsson J. (2004), Pathogenesis of Atherosclerosis; *Cardiology* 2nd ed., (Crawford MH, DiMarco J, Paulus WJ), Mosby, Spain: 3-14.
4. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherotrombosis and high risk plaque. Part I: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937-954.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
6. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
7. Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: The concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 297-306.
8. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:4.
9. Öngen Z. (2004), Aterosklerozun Patogenezi; *Klinik Kardiyoloji* 1. Baskı, (Erol Ç), Medikal & Nobel, Ankara: 1-17.
10. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 386-393.
11. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
12. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 79: 17-23.

13. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
14. Stary HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol*. 1994; 89 (suppl 1): 17-32.
15. Thadani U. Management of stable angina pectoris. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 14: 349-358.
16. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
17. Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 6th ed: W.B. Saunders, 2006: 1105-140.
18. Türk Kardiyoloji Derneği. *Türkiye Kalp Raporu* 2000:13-15.
19. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries, a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
20. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, Chaitman B, Williams DO, Braunwald E. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74: 531-537.
21. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest* 1975; 67(1):116-9.
22. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and ST elevation in the ECG in the left atrium catheterization. *Z Kardiol* 1984; 73(12): 789-91.

23. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with “slow dye progression” in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23(2): 117-20.
24. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, Dell'Italia LJ, Scibilia G, Motta P, Campa PP. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37:375 –381.
25. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62.
26. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow:A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology*. 2001; 52(8): 507-14.
27. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity. *Indian Heart J* 2004; 56: 613-7.
28. Li JJ, Xu B, Li ZC, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation?. *Med Hypotheses* 2006; 66: 504-8.
29. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97: 35-41.
30. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59: 127-33.
31. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-972.

32. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146: 84-90.
33. Yaymacı B, Dağdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Güzelmeriç F, Dindar İ. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78: 151-156.
34. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, Foussas SG, Cokkinos DV. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1030-2.
35. Gökçe M, Kaplan S, Tekelioğlu Y, Erdoğan T, Küçükosmanoğlu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005; 28: 145-8.
36. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yaşar AS, Aksoy Y, Başar N, Yetkin E. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005; 98: 450-6.
37. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med*. 1985;312: 932-36.
38. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya F, Kirshenbaum JM, Magorien RD, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(7):1602-1610.
39. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93: 879-888.
40. Kern MJ. (2005), *Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia*; Braunwald's Heart Disease 7th Ed., (Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E), Elsevier Saunders, Pennsylvania: 1103-1127.

41. Duncan JA, Scholey JW, Miller JA. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10: 111-116.
42. 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.
43. 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.
44. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:1336-1347.
45. Davis GK, Roberts DH. Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 43-50.
46. 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.
47. 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.
48. Szpirer C, Riviere M, Szpirer J, Levan G, Guo DF, Iwai N, Inagami T. Chromosomal assignment of human and rat hypertension candidate genes: type 1 angiotensin II receptor genes and the SA gene. *J Hypertens* 1993; 11: 919-925.
49. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JCM. ACE Polymorphisms. *Circ Res*. 2006; 98: 1123-1133.
50. 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.

51. Danser AH. Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35: 759-768.
52. Katz SA, Opsahl JA, Forbis LM. Myocardial enzymatic activity of renin and cathepsin D before and after bilateral nephrectomy. *Basic Res. Cardiol.* 2001; 96: 659-668.
53. Müller DN, Fischli W, Clozel JP, Hilgers KF, Bohlender J, Menard J, Busjahn A, Ganten D, Luft FC. Local angiotensin II generation in the rat heart: role of renin uptake. *Circ. Res.* 1998; 82: 13-20.
54. Kesteren CAM, Saris JJ, Dekkers DHW, Lamers MJJ, Saxena PR, Schalekamp MADH, Danser AHJ. Cultured neonatal rat cardiac myocytes and fibroblasts do not synthesize renin or angiotensinogen: evidence for stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy independent of angiotensin II. *Cardiovasc. Res.* (1999); 43: 148-156.
55. Kats JP, Danser AHJ, Meegen JR, Sassen LM, Verdouw PD, Schalekamp MADH. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation* 1998; 98: 73-81.
56. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM. Nephrectomy, converting enzyme inhibition, and angiotensin peptides. *Hypertension* 1993; 22: 513-522.
57. Howard TE, Shai SY, Langford KG, Martin BM, Bernstein KE. Transcription of testicular angiotensin-converting enzyme (ACE) is initiated within the 12th intron of the somatic ACE gene. *Mol Cell Biol.* 1990; 10: 4294-4302.
58. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000; 275: 33238-33243.
59. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, Godbout K, Parsons T, Baronas E, Hsieh F, Acton S, Patane M, Nichols A, Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002; 277: 14838-14843.

60. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 1997; 30: 535-541.
61. 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.
62. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990; 86: 1343-1346.
63. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-1388.
64. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res*. 1992; 20: 1433.
65. Shanmugam V, Sell KW, Saha BK. Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl*. 1993; 3: 120-121.
66. Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet*. 1992; 1: 72-75.
67. Schmidt S, van Hooft IM, 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.
68. Castellano M, Glorioso N, Cusi D, Sarzani R, Fabris B, Opocher G, Zoccali C, Golin R, Veglio F, Volpe M, Mantero F, Fallo F, Rossi GP, Barlassina C, Tizzoni L, Filigheddu F, Giacche M, Rossi F. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. *J Hypertens*. 2003; 21: 1853-1860.

69. Vasku A, Soucek M, Znojil V, Rihacek I, Tschoplova S, Strelcova L, Cidl K, Blazkova M, Hajek D, Holla L, Vacha J. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension. *Kidney Int.* 1998; 53: 1479–1482.
70. Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Jeunemaitre X, Tichet J, Mallet C, Poirier O, Plouin PF, Cambien F. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. *Projet d'Etude des Genes de l'Hypertension Arterielle Severe a moderee Essentielle. J Hypertens.* 1998; 16: 37–44.
71. Giner V, Poch E, Bragulat E, Oriola J, Gonzalez D, Coca A, De La Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension.* 2000; 35: 512–517.
72. Agachan B, Isbir T, Yilmaz H, Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Exp Mol Med.* 2003; 35: 545–549.
73. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, Vlietinck R, Fagard R. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens.* 1997; 15: 1579-1592.
74. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 484–492.
75. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16: 127–133.
76. Sayed-Tabatabaei FA, Houwing-Duistermaat JJ, van Duijn CM, Witteman JC. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis. *Stroke.* 2003; 34: 1634–1639.

77. Oei HH, Sayed-Tabatabaei FA, Hofman A, Oudkerk M, van Duijn CM, Witteman JC. The association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary calcification. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Atherosclerosis*. 2005; 182: 169–173.
78. Scheer WD, Boudreau DA, Hixson JE, McGill HC, Newman WP 3rd, Tracy RE, Zieske AW, Strong JP. ACE insert/delete polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005; 178: 241–247.
79. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard 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.
80. 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.
81. Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2000; 410: 289-302.
82. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Sorensen TI, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 1997; 95: 2358–2367.
83. Keavney B, McKenzie C, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L, Delepine M, Lathrop M, Peto R, Collins R. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Lancet*. 2000; 355: 434–442.
84. Katzov H, Bennet AM, Kehoe P, Wiman B, Gatz M, Blennow K, Lenhard B, Pedersen NL, de Faire U, Prince JA. A cladistic model of ACE sequence variation

with implications for myocardial infarction, Alzheimer disease and obesity. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 2647–2657.

85. Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, Gasowski J, Nikitin Y, Ryabikov A, Vlietinck R, Fagard R. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 447–454.

86. Ng DP, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia.* 2005; 48: 1008 –1016.

87. Huang W, Gallois Y, Bouby N, Bruneval P, Heudes D, Belair MF, Krege JH, Meneton P, Marre M, Smithies O, Alhenc-Gelas F. Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 13330 –13334.

88. Duncan JA, Scholey JW, Miller JA. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10: 111-116.

89. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63-69.

90. Staessen JA, Ginocchio G, Wang JG, Saavedra AP, Soubrier F, Vlietinck R, Fagard R. Genetic variability in the renin–angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc. Risk* 1997; 4: 401–422.

91. Wang WYS, Zee RYL, Morris BJ. Association of angiotensin II type I receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin Genet.* 1997; 51: 31–34.

92. Miyamoto Y, Yoshimasa T, Itoh H, Igaki T, Harada M, Yamashita J, Chun T, Doi K, Ishikawa M, Hori Y, Kuwahara K, Ogawa E, Inoue M, Masuda I, Saito Y,

- Nakao K. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension in Japanese. *J Hypertens.* 1996; 14 (Suppl. 1): S29.
93. Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, Miki T, Higaki J, Ogihara T. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens.* 1998; 11: 316–321.
94. Hingorani AD, Jia H, Stevens PA, Hopper R, Dickerson JEC, Brown MJ. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 1995; 13: 1602–1609.
95. Castellano M, Muiesan ML, Beschi M, Rizzoni D, Cinelli A, Salvetti M, Pasini G, Porteri E, Bettoni G, Zulli R, Agabiti Rosei E. Angiotensin II type 1 receptor A/C¹¹⁶⁶ polymorphism. Relationships with blood pressure and cardiovascular structure. *Hypertension* 1996; 28: 1076–1080.
96. Zhang X, Erdmann J, Regitz-Zagrosek V, Kurzinger S, Hense HW, Schunkert H. Evaluation of three polymorphisms in the promotor region of the angiotensin II type I receptor gene. *J Hypertens.* 2000; 18: 267–272.
97. Henskens LH, Spiering W, Stoffers HE, Soomers FL, Vlietinck RF, de Leeuw PW, Kroon AA. Effects of ADE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study. *J Hypertens.* 2003; 21: 81-86.
98. Jiang Z, Zhao W, Yu F, Xu G. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Chin Med J* 2001; 114: 1249-1251.
99. Ono K, Mannami T, Baba S, Yasui N, Ogihara T, Iwai N. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2003; 26: 131-134.
100. Schmidt S, Beige S, Walla-Friedel M, Michel MC, Sharma AM, Ritz E. A polymorphism in the gene for the angiotensin II type 1 receptor is not associated with hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1385-1388.

101. Diez J, Laviades C, Orbe J, Zalba G, Lopez B, Gonzalez A, Mayor G, Paramo JA, Beloqui O. The A1166C polymorphism of the AT1 receptor gene is associated with collagen type 1 synthesis and myocardial stiffness in hypertensives. *J Hypertens.* 2003; 21: 2085-2092.
102. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA, ten Cate FJ, Krams R, Schalekamp MA, Danser AH. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension.* 1998; 32: 825-830.
103. Andersson B, Blange I, Sylven C. Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 363-369.
104. Hamon M, Amant C, Bauters C, Richard F, Helbecque N, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand M, Amouyel P. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart.* 1997; 77: 502-505.
105. Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O, Ricard S, Marques-Vidal P, Evans A, Arveiler D, Luc G, Kee F, Ducimetière P, Soubrier F, Cambien F. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910–913.
106. Álvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Álvarez V, Coto E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc. Res.* 1998; 40: 375–379.
107. Fatini C, Abbate R, Pepe G, Battaglini B, Gensini F, Ruggiano G, Gensini GF, Guazzelli R. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen polymorphisms. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 633–638.

108. Anvari A, Turel Z, Schmidt A, Yilmaz N, Mayer G, Huber K, Schuster E, Gottsauner-Wolf M. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism in coronary disease and malignant ventricular arrhythmias. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 879–883.
109. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Tpouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 698–703.
110. Benetos A, Cambien F, Gautier S, Ricard S, Safar M, Laurent S, Lacolley P, Poirier O, Topouchian J, Asmar R. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28: 1081–1084.
111. Girerd X, Hanon O, Mourad JJ, Boutouyrie P, Laurent S, Jeunemaitre X. Lack of association between renin–angiotensin system, gene polymorphisms, and wall thickness of the radial and carotid arteries. *Hypertension* 1998; 32: 579–583.
112. Tomino Y, Makita Y, Shike T, Gohda T, Haneda M, Kikkawa R, Watanabe T, Baba T, Yoshida H. Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor and renal progress in Japanese NIDDM patients. *Nephron* 1999; 82: 139–144.
113. Doria A, Onuma T, Warram JH, Krolewski AS. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor genotype and poor glycaemic control on risk of nephropathy in IDDM. *Diabetologia.* 1997; 40: 1293-1299.
114. Buraczynska M, Ksiazek P, Zaluska W, Spasiewicz D, Nowicka T, Ksiazek A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in end-stage renal disease. *Nephron* 2002; 92: 51-55.
115. Coll E, Campos B, Gonzalez-Nunez D, Botey A, Poch E. Association between the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor type 1 and progression of chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 2003; 16: 357-364.

116. 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.
117. Cin VG, Pekdemir H, Çamsar A, Çiçek D, Akkuş N, Parmaksız T, Katırcıbay T, Döven O. Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Jpn Heart J* 2003; 44: 907-919.
118. Erdoğan D, Çalışkan M, Güllü H, Sezgin AT, Yıldırım A, Müderrisoğlu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis xxx* (2006) xxx-xxx. (Makale henüz baskıda).
119. Sezgin AT, Sığırcı A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Özdemir R, Yetkin E, Tandoğan I, Koşar F, Ermiş N, Yoloğlu S, Barışkaner E, Çehrelî Ş. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2003; 14: 155-161.
120. Erbay AR, Turhan H, Yaşar AS, Ayaz S, Şahin O, Senen K, Şaşmaz H, Yetkin E. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005; 102: 419-423.
121. Tanrıverdi H, Evrengül H, Tanrıverdi S, Kuru Ö, Şeleci D, Enli Y, Kaftan A, Kılıç M. Carotid intima-media thickness in coronary slow flow: relationship with plasma homocysteine levels. *Coron Artery Dis.* 2006; 17: 331-337.
122. Pfohl M, Athanasiadis A, Koch M, Clemens P, Benda N, Häring HU, Karsch KR. Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Is Associated With Coronary Artery Plaque Calcification As Assessed by Intravascular Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 987-991.
123. Jeng JR. Carotid Thickening, Cardiac Hypertrophy, and Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism in Patients With Hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 111-119.
124. Huang XH, Loimaala A, Nenonen A, Mercuri M, Vuori I, Pasanen M, Oja P, Bond G, Koivula T, Hiltunen TP, Nikkari T, Lehtimäki T. Relationship of

angiotensin-converting enzyme gene polymorphism to carotid wall thickness in middle-aged men. *J Mol Med* 1999; 77: 853-858.

125. Mannami T, Katsuya T, Baba S, Inamoto N, Ishikawa K, Higaki J, Ogihara T, Ogata J. Low Potentiality of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism as a Useful Predictive Marker for Carotid Atherogenesis in a Large General Population of a Japanese City The Suita Study. *Stroke* 2001; 32: 1250-1256.

126. Hung J, McQuillan BM, Nidorf M, Thompson PL, Beilby JP. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Carotid Wall Thickening in a Community Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1969-1974.

127. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T. An Interaction between Systolic Blood Pressure and Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism on Carotid Atherosclerosis. *Hypertens Res* 2002; 25: 875-880.

128. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Kanai N, Hoshide S, Mitsuhashi T, Ikeda U, Nishiuma S, Matsuo M, Shimada K. Endothelial Cell Damage and Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Genotype in Elderly Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 444-450).

129. Prasad A, Narayanan S, Husain S, Padder F, Waclawiw M, Epstein N, Quyyumi AA. Insertion-Deletion Polymorphism of the ACE Gene Modulates Reversibility of Endothelial Dysfunction With ACE Inhibition. *Circulation* 2000; 102: 35-41.

130. Mulder HJGH, van Geel PP, Schalijs MJ, van Gilst WH, Zwinderman AH, Brusckhe AVG. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. *Heart* 2003; 89: 557-558.

131. Penesova A, Cizmarova E, Kvetnansky R, Koska J, Sedlakova B, Krizanova O. Insertion/Deletion Polymorphism on ACE Gene is Associated with Endothelial Dysfunction in Young Patients with Hypertension. *Horm Metab Res* 2006; 38: 592-597.

132. Amant C, Hamon M, Bauters C, Richard F, Helbecque N, McFadden EP, Escudero X, Lablanche JM, Amouyel P, Bertrand ME. The Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism Is Associated With Coronary Artery Vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 486-490.
133. Kikuya M, Sugimoto K, Katsuya T, Suzuki M, Sato T, Funahashi J, Katoh R, Kazama I, Michimata M, Araki T, Hozawa A, Tsuji I, Ogihara T, Yanagisawa T, Imai Y, Matsubara M. A/C1166 Gene Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1) and Ambulatory Blood Pressure: the Ohasama Study. *Hypertens Res* 2003; 26: 141-145.
134. Prasad A, Narayanan S, Waclawiw MA, Epstein N, Quyyumi AA. The Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Determines Coronary Vascular Tone and Nitric Oxide Activity. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1579-1586.
135. Öztürk Ö, Öztürk Ü, Bilici A. The Effect of Angiotensin II Type-1 Receptor Gene Polymorphisms on Doppler Blood Flow Parameters of Carotid and Brachial Arteries in Patients with Myocardial Infarction. *Echocardiography* 2006; 23: 536-541.
136. Keidar S, Brook JG, Aviram M. Angiotensin-II enhanced lipid peroxidation of low-density lipoprotein. *J Am Physiol Soc* 1993; 8: 245-248.
137. Park HY, Kwon HM, Kim D, Jang Y, Shim WH, Cho SY, Kim HS. The Angiotensin Converting Enzyme Genetic Polymorphism in Acute Coronary Syndrome – ACE polymorphism as a risk factor of acute coronary syndrome- *JKMS* 1997; 12: 391-397.
138. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Needham EW, Tzeis SE, Zairis MN, Gialafos EJ, Vogiatzi PG, Papasteriadis EG, Kardaras FG, Foussas SG, Gialafos JE, Stefanadis CI, Toutouzas PK, Mattu RK. The paradoxical association of common polymorphisms of the renin-angiotensin system genes with risk of myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 477-483.
139. Sayed-Tabatabaei FA, Schut AFC, Vásquez AA, Bertoli-Avella AM, Hofman A, Witteman JCM, van Duijn CM. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism

and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study. *J Med Genet* 2005; 42: 26-30.

140. Méthot J, Hamelin BA, Bogaty P, Arsenault M, Plante S, Poirier P. ACE-DD genotype is associated with the occurrence of acute coronary syndrome in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2005; 105: 308-314.

141. Oei HHS, Sayed-Tabatabaei FA, Hofman A, Oudkerk M, van Duijn CM, Witteman JCM. The association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary calcification The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Atherosclerosis* 2005; 182: 169-173.

142. Hamon M, Amant C, Bauters C, Richard F, Helbecque N, Mc Fadden E, Lablanche JM, Bertrand M, Amouyel P. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart* 1997; 77: 502-505.

143. Akar N, Aras O, Omurlu K, Cin S. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Inves* 1998; 58: 491-495.

144. İşbir T, Yılmaz H, Agachan B, Aydın M, İşbir CS. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and coronary artery disease. *IUBMB Life* 1999; 48: 205-207.

145. Tokgözoğlu SL, Alikasifoğlu M, Atalar E, Tunçbilek E, Övünç K, Aksoyek S, Kabakçı G, Anar B, Ünsal I, Kes S. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 137-141.

146. Nacak M, Davutoğlu U, Soyduñ S, Dinçkal H, Türkmen S, Erbağcı B, Akçay M, Aynacıoğlu S. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and coronary artery disease in individuals of the South-eastern Anatolian population. *Anatol J Cardiol* 2004; 4: 45-51.

147. Akbulut T, Bilsel T, Terzi S, Çiloğlu F, Ünal Dayı S, Sayar N, Peker I, Yeşilçimen K. Relationship between ACE gene polymorphism and ischemic chronic heart failure in Turkish population. *Eur J Med Res* 2003; 8: 247-253.
148. Acartürk E, Attila G, Bozkurt A, Akpınar O, Matyar S, Seydaoğlu G. Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin Converting Enzyme Gene in Coronary Artery Disease in Southern Turkey. *J Biochem Mol Biol.* 2005; 38: 486-490.
149. Seçkin D, İlhan N, İlhan N, Özbay Y. The relationship between ACE insertion/deletion polymorphism and coronary artery disease with or without myocardial infarction. *Clin Biochem* 2006; 39: 50-54.
150. van Geel PP, Pinto YM, Zwinderman AH, Henning RH, van Boven AJ, Jukema JW, Brusckhe AVG, Kastelein JJP, van Gilst WH. Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism. *Heart* 2001; 85: 458-462.
151. de Araújo MA, Menezes BS, Lourenço C, Corderio ER, Gatti RR, Goulart LR. The A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor in Acute Myocardial Infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004; 83: 409-413.