

Anterior Akut Miyokard İnfarktüsli Hastalarda Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) Gen Polimorfizminin Geliş Sol Ventrikül Diyastolik Doluş Parametreleri Üzerindeki Etkisi

Önder Öztürk*, Ünal Öztürk**, Nizamettin Toprak***

ÖZET

Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inserasyon / delesyon (I/D) polimorfizmi, sol ventrikül (LV) diyastolik performans üzerinde etki gösterir. Bu çalışmada, anterior akut miyokard infarktüsli (AMI) hastalarda ACE gen polimorfizminin LV diyastolik doluş parametreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Çalışmaya ilk kez anterior AMİ geçiren 142 hasta (115 erkek, 27 kadın, ort. yaş 59±12) alındı. AMİ'nün başlangıcından sonraki ilk 24 saat içerisinde ekokardiyografileri yapılarak, LV diyastolik fonksiyon parametreleri (Mitral E/A, DT, IVRT ve E VTI/A VTI) ölçüldü ve M-mod ölçümleri alındı. ACE gen polimorfizm analizine göre, hastalar üç gruba ayrıldı. Grup-1, ACE DD genotipli 59; Grup-2, ACE ID genotipli 63 ve Grup 3, ACE II genotipli 20 hastadan oluşmaktaydı.

Klinik özellikleri ve ekokardiyografik bulguları bakımından, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05).

Anterior AMİ'li olgularda ACE gen polimorfizminin, LV diyastolik doluş parametrelerini etkilemediği sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: ACE Gen Polimorfizmi, Diyastol, Miyokard İnfarktüsü, Ekokardiyografi

Influence of the Angiotensin Converting Enzyme I/D Gene Polymorphisms on Left Ventricular Diastolic Filling Parameters in Patients with a First Anterior Acute Myocardial Infarction

SUMMARY

An insertion / deletion (I/D) polymorphism exerts effects on left ventricular (LV) diastolic performance. The purpose of this study is to determine the effects of polymorphism of the ACE on LV diastolic filling parameters after a first anterior acute myocardial infarction (AMI).

The subjects were 142 patients (115 men, 27 women, 59±12 years) with a first anterior AMI. Echocardiograms were used to LV diastolic function parameters (Mitral E/A, DT, IVRT, E VTI / A VTI) and M-mode measurements of LV within 24 hours after the onset of AMI. Based on the polymorphism of the ACE, they were classified into three groups: Group 1 (DD genotype) of 59 patients, group 2 (ID genotype) of 63 and Group 3 (II genotype) 20 patients.

There were no significant differences between the groups in the baseline characteristics and echocardiographic parameters of patients. (p>0.05).

In patients with an anterior AMI, ACE gene polymorphism may have not influence on LV diastolic filling parameters.

Key Words: Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms, Diastole, Myocardial Infarction, Echocardiography.

* Güneşoğu Tıp Merkezi Kardiyoloji / Diyarbakır ** Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A. D. / Diyarbakır

*** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D. / Diyarbakır



GİRİŞ

Bozulmuş sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonunun, kardiyak performansı önemli derecede etkilediği bilinmektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu, kalp hastalığı olan olgularda semptom ve bulgulara katkıda bulunur. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaların sadece % 60'ında sistolik fonksiyon bozukluğu görülür. Halbuki hastaların tamamına yakınında diyastolik fonksiyonlar bozulmuştur (1). Diyastolik fonksiyon bozukluğu akut miyokard infarktüsünde (AMİ) sistolik disfonksiyondan önce başlar ve birlikte devam eder. Bu süreç sol ventrikülün diyastolik kompliyansının bozulması olarak da tanımlanmaktadır.

Renin anjiyotensin sistemi, diyastolik fonksiyonların kontrolünde önemli rol almaktadır (2). ACE geni 17q23'te yer alır. ACE gen polimorfizmi insersiyon (I) ve delesyon (D) polimorfizmini içerir. Üç genotip mevcuttur. Bunlar DD, ID ve II'dir (3). Yapılan çalışmalarda, ACE DD genotipli hastalarda miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası ventrikül remodelingi ve sol ventrikül hipertrofisi riskinde artış olduğu gösterilmiştir (4, 5). ACE DD genotipinde, ACE aktivitesi daha fazla olması nedeniyle, diyastolik fonksiyonlarda daha belirgin bir bozukluk gelişmesi muhtemeldir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmanın amacı, ilk kez anterior akut Mİ geçiren hastalarda, ACE gen polimorfizminin, geliş sol ventrikül diyastolik doluş parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışma Ekim 2001 ile Kasım 2002 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan enzimatik olarak doğrulanmış ilk kez anterior akut Mİ geçiren 142 hastada yapıldı. Miyokard infarktüsü tanısı bilinen kriterlere göre kondu (6).

NCEP ve ATP III'e göre koroner arter hastalığı olanlarda, LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl ve üzerinde olması hiperlipidemi olarak kabul edildi (7). JNC 7 raporuna göre sistolik kan basıncı 140 mm-Hg veya diyastolik kan basıncı 90 mm-Hg ve üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (8). Miyokard

infarktüsü geçirmeden önce, diyabet tanısı alanlar diyabetik olarak değerlendirildi (Sekiz saatlik açlıktan sonra ölçülen kan glukozunun 126 mg/dl'den fazla olması veya oral glukoz yüklemeye testinden iki saat sonra ölçülen kan glukozunun 200 mg/dl'den fazla olması) (9).

Daha önce miyokard infarktüsü geçiren, koroner anjiyoplasti yada baypas operasyonu geçirenler, atriyal fibrilasyonu olan, ekojenitesi kötü olan, kalp kapak hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Ekokardiyografi :

Doppler, M-mod ve renkli akım Doppler ekokardiyografik incelemeler, hasta koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldıktan sonra ilk 24 saat içerisinde, Ving-Med ekokardiyografi cihazı (CFM-800) ile 2.5 ve 3.25 MHz'lik transdüserler kullanılarak yapıldı. Hasta sol yan yatar pozisyonunda iken parasternal ve apikal pencereleden ekokardiyografik görüntüler elde edildi.

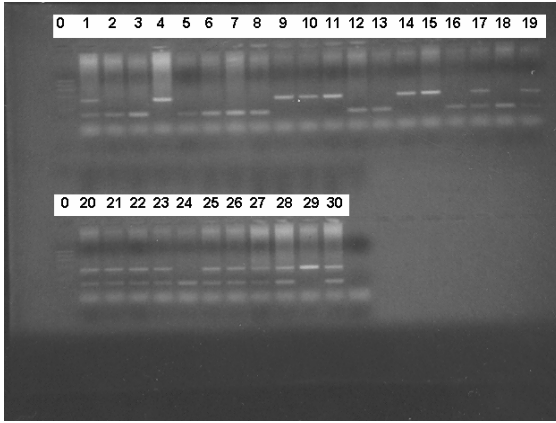
M-mod ekokardiyografi, standart olarak interventriküler septum duvar kalınlığı, posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu iç çapları parasternal uzun aks görüntüde, ventrikülün mitral yaprakçık uçlarının hemen ötesinde bir düzeyden ölçüldü.

Mitral akımı, pulsed-wave Doppler örnek hacim, mitral kapak uçları arasına yerleştirilerek kaydedildi. Sol ventrikül çıkış akımı apikal beş boşluk penceresinden pulsed-wave Doppler örnek hacim, aort kapağının hemen aşağısına yerleştirilerek kaydedildi. Elektrokardiyogram eşliğinde Doppler ekokardiyografi ile yapılan incelemede, pik erken doluş velositesi (E dalgası), pik atriyal sistolik velosite (A dalgası), erken ve geç mitral diyastolik akımın oranı (E/A), E ve A velosite integralleri oranı (E VTI / A VTI), aortik sistolik akımın sonlanmasından erken mitral diyastolik akımın başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT); erken mitral diyastolik akımın pik seviyesinden sonlanmasına kadar geçen süre E deselerasyon zamanı (EDT) olarak ölçüldü.

Deoksiribonükleik asit analizi:

Hastaların hastaneye yatırıldıktan sonra, ilk 24 saat içerisinde EDTA'lı tüplere periferik

kanın alınmasından sonra, standart metodlarla lökositlerden DNA analizi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yapıldı (10). Hastaların klinik bulgularından habersiz genetik laboratuvar doktorları tarafından, Rigat ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde, spesifik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve agaroz jel elektroforezi ile ACE genotipleri, ekokardiyografik çalışma yapıldıktan sonra belirlendi (11), (Şekil 1).



Şekil 1. ACE I/D polimorfizminin PCR Amplifikasyon Bantları. 0: MBI Fermentas Gene Ruler 100 bp DNA Ladder (Range: 80-100-200-300-400-500-600-700-800-900-1031 bp), 1:ID, 2:DD, 3:DD, 4:II, 5:DD, 6:DD, 7:DD, 8:DD, 9:II, 10:II, 11:II, 12:DD, 13:DD, 14:II, 15:II, 16:DD, 17:ID, 18:DD, 19:ID, 20:ID, 21:ID, 22:ID, 23:ID, 24:DD, 25:ID, 26:ID, 27:ID, 28:ID, 29:II, 30:ID.

Örneklerin ACE geni I/ D polimorfizmi PCR tekniği ile tespit edilmiştir. Polimorfik bölgelerin analizi için kullandığımız primerler; ACE DD polimorfizmi için F: 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CCG CCA CTA 3', R:5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA3' ve ACE I/D polimorfizmi için F: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3', R: 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3' şeklindedir. DNA örneklerinden ACE gen bölgesinin çoğaltılması için 50 µl hacminde PCR karışımı hazırlandı. Karışım her bir örnek için, 5 µl 10X taq polimeraz tamponu, 2mM'lık 5 µl dNTP karışımı 25 mM'lık 3 µl MgCl₂, 5 µl primer çifti 0.2 µl Taq polimeraz enzimi ve 31.8 µl ddH₂O içerecek şekilde hazırlandı. Karışıma daha sonra yaklaşık 222

olarak 2 µl (100-150 ng) DNA eklendi. Buharlaştırmanın önlenmesi için, her bir PCR karışımının üzerine 50 µl mineral yağ damlatılarak Techne Cyclogene Thermal Cycler' da PCR'ları yapıldı. ACE DD genotipindeki örnekler yanlıs DD genotiplendirmeyi önlemek için ikinci kez PCR uygulandı. PCR koşulları, 94 C° de 1 dakika denatürasyon, 56 C° de 1 dakika bağlanma, 72 C° de 2 dakika uzama olmak üzere 30 döngü şeklinde gerçekleştirildi. PCR sonrası amplifikasyonun incelenmesi için örnekler %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülüp etidium bromid ile boyandıktan sonra polaroid kamera ile fotoğrafları çekildi. ACE I/D polimorfizminin PCR Amplifikasyon Bantları için, MBI Fermentas Gene Ruler 100 bp DNA Ladder (Range: 80-100-200-300-400-500-600-700-800-900-1031 bp) kullanıldı. Amplifikasyon sonucu agaroz jelde DD genotipine sahip örneklerde 190 bç'lik, ID genotipine sahip 490 ve 190 bç'lik ve II genotipine sahip örneklerde 490 bç'lik amplifikasyon bandı gözlemlendi.

İstatistiksel Analiz: Bütün veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. ACE gen polimorfizminin Mitral E/A, IVRT, DT, E VTI / A VTI ve sol ventrikül M-mod ölçümleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için "One Way ANOVA" testi kullanıldı. Oranların kıyaslanmasında ise ki-kare testi kullanıldı. SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. p < 0.05 değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Genel ve Klinik Özellikler: Hastaların genel ve klinik özellikleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların koroner yoğun bakım ünitesine gelişlerinde kan basınçları ölçüldü. Gelişte ölçülen kan basınçları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İlginç olarak hastalarımızda diyabet oranı %10 gibi düşük bir oranda bulundu. 22 hastaya geç dönemde gelmeleri nedeniyle, iki hastada aktif gastrointestinal sistem kanaması olması nedeniyle, iki hastada ise daha önceden geçirilmiş intrakraniyal kanama geçirmeleri nedeniyle trombolitik tedavi verilemedi. Anterior MI'lı olgularda, koroner yoğun bakım ünitesine yatışlarındaki

ağrı süresi açısından üç grup arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınan hastalardaki ACE gen D allel prevalansı 0.63, ACE gen I allel prevalansı ise 0.37 bulundu. ACE DD genotipi prevalansı 0.42, ACE ID genotip prevalansı 0.44 ve ACE II genotip prevalansı ise 0.14 bulundu. Sonuç olarak bulunan değerler Hardy-Weinberg eşitliğine uygun bulundu (Tablo 1), ($p>0.05$).

Tablo 1. ACE genotipli hastaların klinik özellikleri

	ACE DD (N=59)	ACE ID (N=63)	ace II (n=20)	P DEĞERİ
Yaş (yıl)	58±11	59±12	56±14	AD
Cinsiyet (K/E)	9 / 50	13 / 50	5 / 15	AD
Sistolik TA (mm-Hg)	129.2 ± 29.1	127.6 ± 22.5	120.7±17.3	AD
Diastolik TA (mm-Hg)	82.6 ± 17.3	80.4 ± 13.8	77.8±10.5	AD
Nabız (vuru/dk.)	88 ± 21	85 ± 17	78±14	AD
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.2	23.5 ± 3.3	24.1±3.2	AD
HT	20 (%33)	13 (%20)	3 (% 15)	AD
DM	6 (%10)	5 (%7)	1 (% 5)	AD
Sigara	34 (%57)	39 (%61)	11 (% 55)	AD
Hiperlipidemi	12 (%20)	23 (%36)	3 (% 15)	AD
Ağrı süresi (saat)	5.6± 5	7±5.4	5.8±5.2	AD
Tanı				
1) Anteroseptal	7 (%11)	9 (%14)	4 (% 20)	
2) Anteriyör	19 (%33)	15 (%24)	5 (% 25)	AD
3) Y.Anteriyör	30 (%51)	37 (%59)	11 (% 55)	
4) Anterolateral	3 (%5)	2 (%3)		
Trombolitik				
1) Yok	10 (%16)	11 (%17)	5 (% 25)	
2) STK	24 (%40)	23 (%36)	9 (% 45)	AD
3) t-PA	25 (%42)	29 (%46)	6 (% 30)	

TA: Tansiyon Arteriyel, BMI: Beden Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, STK: Streptokinaz, t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü, AD: Anlamlı Değil.

ACE Genotiplerinin sol ventrikül diyastolik doluş parametreleri üzerindeki etkileri

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon indeksleri olan Mitral E/A, Mitral E VTI / A VTI, Mitral IVRT, Mitral E DT ve sol ventrikül boyutları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2) ($p > 0.05$).

Tablo 2. ACE genotipli hastaların sol ventrikül ekokardiyografik parametreleri

Ekokardiyografik ölçümler	ACE DD (n = 59)	ACE ID (n= 63)	ACE II (n= 20)	p değeri
Mitral E/A	1.0± 0.39	0.93± 0,35	1.04±0.22	AD
Mitral DT (msn)	151± 43	155± 48	163±25	AD
Mitral IVRT(msn)	89± 21	98± 29	96±20	AD
Mitral E/A VTI	1.38 ± 0.74	1.30 ± 0.56	1.61±0.67	AD
IVSDd (cm)	1.01 ± 0.18	1.04 ± 0.17	0.97±0.15	AD
LVDd (cm)	4.96 ± 0.41	4.84 ± 0.59	4.92±0.54	AD
LVPWd (cm)	0.93 ± 0.19	0.94 ± 0.17	0.91±0.16	AD
IVSDs (cm)	1.12 ± 0.18	1.13 ± 0.16	1.14±0.14	AD
LVDs (cm)	3.96 ± 0.52	3.85± 0.59	3.6±0.63	AD
LVPWDs (cm)	1.07 ± 0.14	1.09 ± 0.16	1.05±0.13	AD
LV EF	% 41±6	% 41±6	% 43±4	AD

Mitral DT: Mitral deselerasyon zamanı, IVRT: İzovölümetrik gevşeme zamanı, IVSDd: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı, LVDd: Sol ventrikül diyastolik çapı, LVPWd: Sol ventrikül diyastolik posteriyör duvar kalınlığı, IVSDs: Sistolik interventriküler septum kalınlığı, LVDs: Sol ventrikül sistolik sonu çapı, LVPWDs: Sol ventrikül sistolik posteriyör duvar kalınlığı, LV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, AD: Anlamlı değil.

TARTIŞMA

Akut miyokard iskemisi / infarktüsünde sistolik fonksiyon bozukluğunun yanı sıra, global veya bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. İskeminin erken fazında risk altındaki bölge normal segmentlere paradoks olarak diyastolün izovölümetrik relaksasyon ve erken fazlarında, uzayacağına kısalmır (12, 13). Sistol sırasında pasif olarak gerilmiş iskemik segmentlerin elastik "recoil"i veya geç sistolik aktif kısalmının devam etmesi bu fenomenden sorumlu tutulmaktadır. Anjiyotensin-II'nin miyokard gevşemesinde uzamaya neden olduğu bilinmektedir (14, 15). Bu etki sol ventrikül hipertrofisi varlığında daha belirgindir. Ayrıca, ACE inhibitörü ajanların intrakoronar verilmesi ile sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda aktif miyokardiyal gevşemenin düzeldiği gösterilmiştir (16,17).

Ledru ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, Mİ hastalarında D alleleline sahip olanların, I alleleline sahip olanlara göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları daha düşük bulunmuştur. Bunun olası nedeninin DD genotipli olgulardaki yüksek ACE aktivitesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (18).

İşbir ve arkadaşları ile Akar N ve arkadaşlarının yapmış oldukları farklı iki çalışmada, Türk popülasyonunda, koroner arter hastalığı olan hastalarda D allel sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (19,20). Tokgözoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, anjiyografik olarak değerlendirilen Türk popülasyonunda ACE DD genotipi ile koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü arasında bir ilişki saptanmamış. Ancak, ACE DD genotipli hastalarda koroner ateroskleroz yaygınlığı anlamlı şekilde daha fazla bulunmuş (21).

Literatürde miyokard infarktüsülü hastalarda ACE gen polimorfizmi ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, ACE gen polimorfizmi ile sol ventrikül diastolik doluş parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma bulunmaktadır. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ACE I/D gen polimorfizminin sol ventrikül diastolik fonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ACE DD genotipli hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon derecesinin daha fazla olduğu bulunmuştur (22).

Yapmış olduğumuz çalışmada, anterior AMİ geçiren hastalarda, ACE DD, ID ve II genotipli olgular arasında sol ventrikül diastolik doluş parametreleri olan mitral E/A, DT, IVRT ve E VTI / AVTI açısından anlamlı fark bulamadık. Benzer şekilde ilk 24 saatte bakılan sol ventrikül boyutları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bakımından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). He Y ve arkadaşları, anterior Mİ hastalarda sol ventrikül genişlemesinin, DD genotipli olgularda daha fazla olduğunu bildirmişler (23). Nagashima J ve arkadaşları, geçirilmiş anteroseptal miyokard infarktüsülü hastalarda ACE D alleleline sahip olanların ACE II genotipli olgulara göre sol ventrikül remodelinginin daha fazla olduğunu bulmuşlar (24).

İlginç olarak hastalarımızda diyabet oranı % 10 gibi düşük bir oranda bulundu. Bunun muhtemel nedeni, daha önce miyokard infarktüsü geçiren, koroner anjiyoplasti yada baypas operasyonu geçirenlerin çalışmaya alınmamış olması olabilir. İlk kez miyokard infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya alındı. Bilindiği gibi diyabetik hastalarda reinfarktüs oranının daha fazla olması, diyabetik hastalarda koroner anjiyoplasti ve baypas gibi girişimlerin daha fazla olması nedeniyle, çalışmaya alınan hastalarda diyabet oranı beklenenden daha düşük bulunmuş olabilir.

Bu çalışmada, ACE gen D allel prevalansı 0.63, ACE gen I allel prevalansı ise 0.37 bulundu. ACE DD genotipi prevalansı 0.42, ACE ID genotip prevalansı 0.44 ve ACE II genotip prevalansı ise 0.14 bulundu. Bulmuş olduğumuz bu veriler, Nacak ve arkadaşlarının yapmış oldukları Güneydoğu Anadolu popülasyonundaki ACE gen allel ve genotip prevalansı ilgili çalışma ile benzer bulundu (25).

Daha önce yapılan bir çalışmada, kardiyak ACE aktivitesinin D alleli olan hastalarda I alleli olan hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu nedenle de D alleli olan hastalarda lokal anjiyotensin-II oluşumu daha fazla olur. Bunun sonucunda sol ventrikül hipertrofisi gelişimi ve miyokardiyal gevşeme-deki bozulma daha fazla olmaktadır (26).

Yapmış olduğumuz çalışmanın temel kısıtlaması, sol ventrikül diastolik doluşunun değerlendirilmesinde transmitral Doppler ekokardiyografi, iyi tanımlanmış ve geçerli bir teknik olmasına rağmen indirekt bir yöntemdir. Transmitral Doppler akım değerleri, yaş, kalp hızı, ağrı süresi, reperfüzyon oranları ve ventrikül yüklenme durumları gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ağrı süresi açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Ancak gruplar arasında reperfüzyon oranının değerlendirilmesi ve Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen diastolik doluş değerlerinin invazif olarak değerlendirilmemesi, çalışmamızın önemli kısıtlamasıdır.

Sonuç olarak; yapmış olduğumuz bu çalışmada, anterior AMİ olgularında, ACE gen polimorfizminin geliş sol ventrikül diastolik doluş parametrelerini, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu ve sol ventrikül boyutlarını etkilemediği sonucuna varılabilir.



KAYNAKLAR

1. Wheeldon NM, Mac Donald TM, Flucker CJ, et al.: Echocardiography in chronic heart failure in the community. *O J Med* 1993; 86:17-23.
2. Clarkson PBM, Wheeldon NM, MacLeod C, et al.: Effect of angiotensin II and aldosterone on diastolic function in vivo in normal man. *Clin Sci* 1994; 87:397-401
3. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the ACE gene accounting for half of the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-1346.
4. Zee RYL, Solomon SD, Ajani UA, Pfeiffer MA, Lindpaintner K. A prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme D/I polymorphism and left ventricular remodeling in the 'Healing and Early Afterload Reducing Therapy' Study. *Clin Genet* 2002; 61:21-25.
5. Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacology* 2000; 410:289-302.
6. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al.: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76:142-154.
7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
8. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2571.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22:5-19.
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salt out procedure for extraction DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16:1215.
11. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (ACE) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20:1433.
12. Heyndrickx GR, Paulus WJ: Effect of asynchrony on left ventricular relaxation. *Circulation* 1990; 81:41.
13. Hess OM, Osakada G, Lavelle JF, et al: Diastolic myocardial wall stiffness and ventricular relaxation during partial and complete coronary occlusions in the conscious dog. *Circ Res* 1983; 52:387.
14. Neyses L, Vetter H: Isolated myocardial cells: a new tool for the investigation of hypertensive heart disease. *J Hypertens* 1990; 8:99-102.
15. Alderman EL, Glantz SA: Acute hemodynamic interventions shift the diastolic pressure-volume curve in man. *Circulation* 1976; 54:662-761.
16. Haber HL, Powers ER, Gimple LW, et al. Intracoronary angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 89:2606-2615.
17. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, et al.: Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994; 90:2761-2771.
18. Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, et al.: Relation Between Severity of Coronary Artery Disease, Left Ventricular Function, and Myocardial Infarction, and Influence of the ACE I/D Gene Polymorphism. *Am J Cardiol* 1998; 82:160-165
19. Isbir T, Yilmaz H, Agachan B, Aydin M, Isbir CS. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary artery disease. *IUBMB Life*. 1999; 48:205-207.
20. 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 Invest. 1998; 58:491-495.

21. Tokgozolu SL, Alikasifoglu M, Atalar E, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. Coron Artery Dis. 1997;8:137-141.

22. Clarkson PBM, Prasad N, Macleod C et al.:Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphisms on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension. J.Hypertens 1997; 15:995-1000.

23. He Y, Tomita Y, Kusama Y, et al. A role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in left ventricular remodeling after myocardial infarction.] J Nippon Med Sch 200; 67:96-104.

24. Nagashima J, Musha H, So T, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on left ventricular remodeling after anteroseptal infarction. Clin Cardiol 1999; 22:587-590.

25. Nacak M, Davutoğlu V, Soyduñ S et al. Association Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in Individuals of the South-Eastern Anatolian Population. Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4:19-22.

26. Danser AHJ, Schalekamp MADH, Bax WA et al. Angotensin-Converting Enzyme in the Human Heart. Circulation 1995; 92:1387-1388.

Yazışma Adresi

Önder ÖZTÜRK
Güneydoğu Tıp Merkezi Kardiyoloji
E-mail: oozturk@dicle.edu.tr

