

## Anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizminin anksiyete ve depresyon düzeyine etkisi

Nurper ERBERK ÖZEN,<sup>1</sup> Orhan Murat KOÇAK,<sup>1</sup> Tolga DOĞRU,<sup>2</sup> D. Beyza SAYIN<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizminin delesyon (D) ve insersiyon (I) alelleri ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışma kesitsel bir çalışma olup, çalışma grubunu oluşturan olgular göğüs ağrısı yakınması ile bir üniversite hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. ADE'nin periferik düzeneklerle hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) üzerine etkisi iyi bilindiğinden, seçilen hastaların bu tanı gruplarından bağımsız olması amaçlanmıştır. Böylece, ADE'nin olası santral düzenekler üzerinden anksiyete ve depresyon düzeylerini etkiliyor olabileceğinin tartışılması hedeflenmiştir. Çalışma grubunda, yaş ortalaması 51.92±9.78 olan 26 kadın ve yaş ortalaması 49.77±10.01 olan 13 erkek olmak üzere toplam 39 hasta yer almıştır. Olgular önce kardiyolojik açıdan değerlendirilmiş ve ayrıntılı incelemeleri yapılmıştır. Ardından psikiyatri polikliniğinde Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) uygulanmıştır. Hastalardan alınan kan örnekleri genetik polimorfizmlerinin değerlendirilmesi için genetik laboratuvarına gönderilmiştir. Elde edilen sonuçlar MANOVA, Post Hoc Bonferroni Testi, Kruskal-Wallis Testi ve Fischer's Exact Testi ile değerlendirilmiştir. **Bulgular:** BDÖ puanları açısından, ADE yüksek aktivitesi ile ilişkili olan D/D polimorfizmi ile düşük aktivite ile ilişkili olan I/I polimorfizmi ve orta düzeyde aktivite gösteren I/D polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla p=0.010 ve p=0.030). BAÖ puanları açısından ise sadece D/D polimorfizmi ile I/I polimorfizmi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.002). **Sonuç:** ADE genotiplerinden enzim aktivitesinin yüksekliği ile ilgili D aleline sahip olan bireylerde HT sıklığının arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda, HT ve KAH olmayan bireylerde D aleline sahip olmanın, anksiyete ve depresyon düzeyinde artışla ilişkisi gösterilmiştir. ADE'nin depresyon ve anksiyete üzerine santral etkisi, HT üzerine olan periferik etkisinden farklı ve bağımsız olabilir. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2009; 10:181-186)

**Anahtar sözcükler:** Anjiotensin dönüştürücü enzim, genetik polimorfizm, anksiyete, depresyon

## The effect of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the depression and anxiety levels

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to investigate the relationship between the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion (I) and deletion (D) polymorphism and the levels of anxiety and depression. **Methods:** This is a cross-sectional study, which included the cases who admitted a university hospital cardiology department with the complaint of chest pain without cardiac etiology. It is well known that there is a strong connection between the ACE and hypertension (HT) and coronary arterial diseases (CAH) among peripheral mechanisms. Hence, the

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., Psikiyatri ABD, <sup>2</sup> Yrd.Doç.Dr., Kardiyoloji ABD, <sup>3</sup> Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale

#### Yazışma adresi/Address for correspondence:

Yrd.Doç.Dr. Nurper ERBERK ÖZEN, KÜTF Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 71100 Kırıkkale/Turkey

**E-mail:** nerberk@superonline.com

subjects included the study were preferred that have no cardiovascular diseases at that time. In this way, it was aimed to conclude that ACE might have an effect on the levels of the anxiety and depression via possible central mechanisms. The study group, which was total 39 patients, was constituted that 26 female with the mean age  $51.92 \pm 9.78$  and 13 male with the mean age  $49.77 \pm 10.01$ . Their first examination was carried out in cardiology department and performed the necessary techniques. Then the subjects were given the Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory in psychiatry department. Serum samples of the group were transferred to genetic laboratory. The statistical analyses were performed by SPSS 15.0 for Windows. MANOVA, Post Hoc Bonferroni Test, Kruskal Wallis Test and Fischer's Exact Test were used with a related manner. **Results:** It was found that D/D polymorphism that is related with the high ACE activity has a significant association between I/I polymorphism that is related with the low ACE activity and D/I polymorphism that is related with the moderate ACE activity in terms of BDI scores ( $p=0.010$  and  $p=0.030$ , respectively). On the other hand, in the BAI scores, D/D polymorphism was seen to be a significant association only with I/I polymorphism ( $p=0.002$ ). **Conclusion:** It is well established that the ACE gene D polymorphism could be associated with the essential hypertension in the human. In our study, significant relation with the D genotyping and the levels of depression and anxiety were observed in a group, which have no cardiovascular problem detected. It could be suggested that the effect of the ACE system on the arterial pressure may have a role in a different manner from the central mechanisms which may be related the anxiety and depression etiology. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2009; 10:181-186)

**Key words:** angiotensin-converting enzyme, gene polymorphism, anxiety, depression

## GİRİŞ

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE), anjiotensin I'i güçlü bir vazokonstriktör olan anjiotensin II'ye dönüştüren bir enzimdir ve ADE'in renin-anjiotensin-aldosteron sistemi üzerinden hipertansiyon (HT) ile ilişkisi yaklaşık yüz yıldan fazla bir süredir bilinmektedir.<sup>1</sup> ADE ile ilgili genetik çalışmalar ise son on beş yıldır artarak sürmektedir.<sup>2</sup> ADE'yi kodlayan gen 17q23 numaralı kromozomda bulunur. On altı numaralı intronda yineleyen Alu bölümlerinin insersiyon (I)/deleksiyon (D) polimorfizmi tanımlanmıştır. Buna göre serumda toplam ADE düzeyinin %47'si D alelinden oluşuyorsa, ADE aktivitesinin yüksek olduğundan; I aleli düzeyi yüksekse ADE aktivitesinin düşük olduğu belirtilir.<sup>3,4</sup> ADE geninde D/D polimorfizminin HT, preeklampsi gibi kalp-damar sistemi hastalıklarıyla ilişkisi gösterilmiştir.<sup>2</sup>

ADE aynı zamanda beyinde striatonigral bir yolak üzerinden, P maddesini hidrolize ederek yıkılmasında görev alır.<sup>3</sup> P maddesi, taşikinin nöropeptid ailesinden bir nörotransmitter olup nörokinin 1 (NK1) reseptörüne bağlanır. Hayvan deneylerinde kaçınma yanıtı oluşturan ve stresli uyarıların beyinde P maddesi ve NK1 reseptör düzeyini değiştirdiği ve P maddesinde artışın, anksiyete yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>3,5</sup>

ADE I/D polimorfizmi serumda olduğu gibi, beyinde de ADE ve P maddesi düzeylerine etki eder. D/D genotipi olan bireylerde ölüm sonrası çalışmalarda beyinde substansiya nigra ve bazal gangliada ADE ve P maddesi düzeyinin yüksek olduğu ve bunun duygudurum bozukluklarının bir fenotipi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir,<sup>3,6</sup> ancak çelişkili sonuçları olan çalışmalar da vardır.<sup>7,8</sup> Bazı araştırmacılar ADE gen polimorfizminin panik bozukluğu,<sup>3</sup> uyku bozuklukları,<sup>9</sup> özki-

yım girişimi<sup>4</sup> ve kadınlarda antidepresan tedaviye yanıt ile ilişkili olabileceğini<sup>10</sup> bildirmiştir.

Anjiotensin II fizyolojik işlevlerini esas olarak AT1 reseptörü üzerinden gösterir. AT1 reseptörü, beyinde hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı dahil birçok bölgede yoğun olarak bulunur. Stresle, dolaşımdaki ve beyindeki anjiotensin II ve AT1 reseptöründe artış olduğu gösterilmiştir. Anksiyete modelleri ile yapılan hayvan çalışmalarında, periferik olarak verilen AT1 reseptör antagonistlerinin kanda ve beyinde AT1 reseptörlerini bloke etmesiyle oluşan değişiklikler gözlenmiştir. Buna göre bu hayvanlarda, strese verilen hormonal ve semptomatik yanıt ve stresle ilişkili olan kortikal CRF1 ve benzodiyazepin reseptörlerinin sayıca azaldığı, aynı zamanda gözlenen anksiyete tepkisinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak anjiotensin II'nin önemli bir stres hormonu olduğu öne sürülmüştür.<sup>11</sup> Renin-anjiotensin sisteminin anksiyete ve depresyon gelişiminde merkezi düzenekler üzerinden rolü olduğu düşünülmekteyse de, bu sistemin HT gelişimine olan etkisi, ikincil olarak anksiyete ve depresyon gelişiminde rol oynuyor olabilir. Bilindiği gibi, HT sempatik tonus artışı ile duygudurumla ilişkili düzeneklerin aktivasyonuna yol açabilir.<sup>12</sup>

Ateroskleroz, esansiyel HT, tip II diyabet, metabolik sendrom gibi kalp-damar sistemi üzerinde hasar oluşturan bedensel hastalıkların stresle ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi de birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>13,14</sup> Akut stres, öfke ve hostilitenin kan basıncında geçici yükselme yapabildiği, ancak bunun kalıcı HT ile ilişkisinin kesin olarak gösterilemediği belirtilmiştir. Ayrıca hipertansif hastalara stresle başa çıkma teknikleri öğretildiğinde, kan basıncında düşme görülmüş-

tür.<sup>14</sup> Bir derlemede ruhsal etkenlerin HT riskini %8 artırdığı bildirilmiştir.<sup>15</sup>

HT ve koroner arter hastalığı (KAH) dışında, kardiyoloji polikliniklerine göğüs ağrısı yakınması ile başvuruların da sık olduğu ve bunların yaklaşık yarısında iskemik kalp hastalığı saptanmadığı bildirilmiştir. Kalple ilişkili olmayan göğüs ağrısı tanısı konan bu hastalarda psikiyatrik bozukluklardan anksiyete ve depresyon sıklığının yüksek olduğu vurgulanmıştır.<sup>16</sup>

Bu çalışmada, göğüs ağrısı yakınması ile kadriyoloji polikliniğine başvuran, incelemeler sonucunda HT ve KAH saptanmayan kişilerde ADE gen polimorfizminin depresyon ve anksiyete düzeylerine etkisine bakılmıştır. KAH ve HT bulunmayan kişilerde ADE gen poliformizmi ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında bir ilişki bulunması, ADE'nin anksiyete ve depresyonu merkezi düzenekler üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

## YÖNTEM

### Olgular

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne göğüs ağrısı yakınması ile başvuran, noninvaziv testlerle tanı konulamadığı için koroner anjiyografi uygulanan ve koroner anjiyografide tıkaçıcı aterosklerotik lezyon veya akım kısıtlılığı saptanmayan, normotansif 39 hasta alındı. Çalışma yerel etik kurul başvurusu onaylandıktan sonra başlatıldı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilip, gönüllü olanlardan yazılı onamları alındı. Otuz dokuz hastadan 26 kadın hastanın yaş ortalaması 51.92±9.78, 13 erkek hastanın yaş ortalaması 49.77±10.01 olarak bulundu. Hastalara psikiyatri polikliniğinde Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulandı. Bu hastaların kan örnekleri ADE gen poliformizmi bakılması için genetik laboratuvarına gönderildi.

### Araçlar

**Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):** Hastanın algıladığı depresif belirtileri nicel olarak değerlendirilen, depresyonda görülen vejetatif, duygusal, bilişsel ve motivasyonel alanlarda ortaya çıkan belirtileri ölçen 21 maddelik Likert tipi bir ölçektir. Toplam puanın yüksekliği depresyonun şiddetini gösterir. BDÖ'de 17 ve üstü puan alanların risk grubu oluşturabileceği öne sürülmüştür. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.<sup>17</sup> Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>18</sup>

**Beck Anksiyete Ölçeği (BDÖ):** Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin şiddetini ölçen, 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam puanın yüksekliği, kişinin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.<sup>19</sup> Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>20</sup>

**ADE genotipleme:** ADE I/D poliformizmine standart PCR yöntemi ile bakıldı.<sup>21</sup>

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı. BDÖ ve BAÖ bağımlı değişkenler ve ADE gen polimorfizmi bağımsız değişken olarak MANOVA uygulandı. Ardından Post Hoc Bonferroni testi yapıldı. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı. Grupların yaş açısından karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanılmış, cinsiyet dağılımı açısından farklılık gösterip göstermediğine ise Fischer's Exact Testi ile bakılmıştır.

## SONUÇLAR

Tablo 1'de görüldüğü gibi, Kruskal Wallis testi ile ADE gen grupları arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.378). Fischer's Exact Testi ile üç grubun cinsiyet açısından farklılık göstermediği saptandı (p=0.393). Yaş ve BDÖ, BAÖ puanlarının ADE gen poliformizmi açısından ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir. BDÖ ve BAÖ puanlarında ADE gen poliformizminin etkisinin anlamlı olduğu gözlemlendi (f Wilks Lambda 4.64=4.324, p=0.004). Post Hoc Bonferroni Testi'nde BAÖ puanları için sadece D/D ve I/I genotipleri arasında anlamlı fark bulunmuş (p=0.002), BDÖ puanları için ise D/D ile hem I/I (p=0.010) hem de I/D (p=0.030) genotipleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada göğüs ağrısı yakınması ile kadriyoloji polikliniğine başvuran hastalardan koroner anjiyografide tıkaçıcı aterosklerotik lezyon veya akım kısıtlılığı saptanmayan normotansif olanlarda, anksiyete ve depresyon düzeyleri değerlendirilip, ADE gen polimorfizmine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda BDÖ puanları açısından ADE yüksek aktivitesi ile ilişkili olan D/D aleli ile hem düşük aktivite ile ilişkili olan I/I aleli, hem de orta düzeyde aktivite gösteren I/D arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.010 ve p=0.030). BAÖ puanları açısından sadece D/D

**Tablo 1.** Hastaların özellikleri ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) polimorfizminin üç genotipi ile Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) puanları arasındaki ilişki

Özellikler	ADE genotipleri			p
	D/D (s=14) Grup 1	D/I (s=15) Grup 2	I/I (s=7) Grup 3	
Cinsiyet (K/E)	9/5	11/4	3/4	0.393
Yaş (Ort.±SS)	50.4±10.5	53.6±9.5	46.7±10.7	0.378
BDÖ (Ort.±SS)	19.4±9.6***	17.7±7.3	8±2.7	0.004****
BAÖ (Ort.±SS)	20.6±10.7***	13.6±6.6	6±4.8	

Post Hoc Bonferroni Testi'ne göre:

- \* : Grup 1'in Grup 3'ten farkı için p=0.010,
- \*\* : Grup 1'in Grup 2'den farkı için p=0.030,
- \*\*\* : Grup 1'in Grup 3'ten farkı için p=0.002,
- \*\*\*\* : MANOVA sonucu

aleli ile I/I aleli arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.002) ve anlamlılık değeri diğerlerinden daha yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve bu sistemin etkili enzimi olan ADE'nin, kalp-damar sistemi ve HT ile ilişkisi uzun süredir bilinmesine karşın,<sup>1</sup> anksiyete ve duygudurumla ilişkisi üzerinde henüz yeterince çalışma yapılmamıştır. Öte yandan kalp-damar sistemi hastalıkları, aritmi, senkop, kalp yetmezliği ve HT'nin stres, anksiyete ve depresyon ile ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır.<sup>14</sup> Aradaki neden-sonuç ilişkisini anlama çabası, moleküler düzeydeki çalışma olanakları ile ivme kazanmıştır. Son yıllarda ADE'nin beyinde anksiyete ile ilgili HPA sistemine ve P maddesi üzerine etkisi fark edilmiş, bazı yazarlar ADE ile depresyon ve anksiyete bozuklukları arasında ilişki olabileceğinden söz ederken, bazıları da anjiotensin II'nin stres hormonu olabileceğini belirtmiştir.<sup>3,6,11</sup> Genetik çalışmalara olan ilginin artışı ile bireylerde ADE geni açısından polimorfizm saptanmış ve enzim aktivitesi yüksek olan D/D aleli sıklığının HT olanlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.<sup>2</sup> Öte yandan ADE gen polimorfizminin KAH ile ilişkisinin farklı kültürlerde değişiklik gösterdiğini vurgulayan çalışmalar vardır.<sup>22</sup> Aynı şekilde, D/D aleli ile anksiyete,<sup>3</sup> depresyon<sup>23</sup> ve iki uçlu bozuklukları<sup>24</sup> ilişkili bulan çalışmalar bulunduğu gibi, ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır.<sup>25</sup> Bu konudaki sonuçlar çelişkilidir.<sup>4</sup> Biz çalışmamızda HT ve KAH saptanmayan kişilerde ADE gen polimorfizminin depresyon ve anksiyete düzeylerine etkisine bakmayı amaçladık. Böylece bu kişilerde ADE gen polimorfizmi ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında bir ilişki

bulduğunda, ADE'nin anksiyete ve depresyon üzerine etkisinin, yukarıda belirtilen santral düzenekler üzerinden olabileceğinin öne sürülmesi hedeflenmiştir. ADE gen polimorfizmi ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren Hong ve arkadaşları, ADE I/D polimorfizminin, depresyonun klinik özellikleri ile ilişkili olmadığını bildirmiştir.<sup>4</sup> Bondy ve arkadaşları D aleline sahip olanların (D/D ya da D/I), antidepresan tedaviye I/I aleline sahip olan bireylere göre daha iyi yanıt verdiğini göstermiştir.<sup>22</sup> Saab ve arkadaşları ise, AT1 reseptöründeki bir genotip özelliğine depresif kişilerin aile üyelerinde bakmış ve depresyona duyarlılıkla ilişkisi olduğunu bulmuştur.<sup>6</sup> ADE I/D polimorfizminin anksiyete ile ilişkisini değerlendiren Bandelow ve arkadaşları, ADE I aleli aktivitesinde azalmanın özgül olarak erkek cinsiyette, olasılıkla P maddesi üzerinden, panik bozukluğu ile ilişkisine değinmiştir.<sup>3</sup> Bizim çalışmamızda, depresyon düzeyi açısından D aleli varlığının tek başına (D/I ya da D/D) farklı bir etki oluşturabileceğine, anksiyete düzeyi açısından ise fark oluşması için D alelinin homozigot (D/D) olarak bulunması gerektiğine işaret etmektedir. Bu durum, ADE aktivitesindeki azalmanın anksiyete geliştirmek için daha fazla olması gerektiği, öte yandan ADE sistemindeki hafif değişmelerin bile depresyon geliştirmeye neden olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu sonuç, depresyon ve anksiyete gelişimi ile ilgili olduğu öne sürülen merkezi düzeneklerdeki farklılıklar ile de ilişkili olabilir. Öte yandan genetik çalışmalar üzerinde yöresel farklılıkların da etkisinin olabileceği unutulmamalıdır.

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı grupların denek sayısının azlığıdır. Büyük bir örneklem r

grubundan seçilmesine karşın, HT ve KAH elendikten sonra kalan 39 hasta üzerinde analizler yapılmıştır. Ancak hedef grubun sayısının, çalışmanın amacını sınamak için yeterli olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı ise, depresyon ve anksiyete düzeylerinin sadece ölçeklerle belirlenmiş olmasıdır. Ayrıntılı psikiyatrik muayenenin yapıldığı benzer çalışmalardan elde edilen sonuçların karşılaştırılması, sonuçların daha değerli olmasını sağlayacaktır.

Bu çalışma, bilgilerimize göre, HT ve KAH dışlanmış bir klinik grupta, ADE gen polimorfizminin hem anksiyete, hem de depresyon düzeylerine olası merkezi düzenekler üzerinden farklı etkiler ortaya koyabileceğini gösteren ilk klinik çalışmadır.

## SONUÇ

Depresyon ve anksiyete bozukluklarının etiolojisini anlamak için yapılan moleküler çalışmalar arasında genetik çalışmaların önemi son yıllarda artmıştır. Bu çalışmada genetik düzenekler yanında, periferik etkileri de iyi bilinen bir sistem olan renin-angiotensin-aldosteron sistemi ile depresyon ve anksiyete ilişkisine bakılmıştır. Seçilen hastaların kardiyak açıdan sorunlarının olmaması tercih edilmiştir. Böylece depresyon ve anksiyetenin HT'den bağımsız olarak D aleli ile ilişkili olduğu gösterilebilirse, ADE'nin anksiyete ve depresyon üzerine, merkezi düzeneklerle etkisinin olabileceği varsayımında bulunulabilmesi öngörülmüştür. Daha geniş olgu grupları ile yapılacak çalışmalar, konunun aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin system. *J Mol Med* 2008; 86:615-621.
2. Jeunemaitre X. Genetics of renin-angiotensin system. *J Mol Med* 2008; 86:637-641.
3. Bandelow B, Saleh K, Pauls J, Domschke K, Wedekind D, Falkai P. Insertion/deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme (ACE) for panic disorder: a gender-specific effect. *World J Biol Psychiatry* 2007; 10:1-5.
4. Hong CJ, Wang YC, Tsai SJ. Association study of angiotensin I-converting enzyme polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *J Neural Transm* 2002; 109:1209-1214.
5. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme in the brain: properties and future directions. *J Neurochem* 2008; 107:1482-1494.
6. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, Mfarrej B, El-Moalem H, Ingram MJ. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:1113-1118.
7. Furlong RA, Kerametipour M, Ho LW, Rubinsztein JS, Michael A, Walsh C, et al. No association of an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene with bipolar or unipolar affective disorders. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000; 96:733-735.
8. Shimizu E, Hashimoto K, Kobayashi K, Mitsumori M, Ohgake S, Koizumi H, et al. Lack of association between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion functional polymorphism and panic disorder in humans. *Neurosci Lett* 2004; 363:81-83.
9. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Zill P, Ella R, Eser D, et al. Influence of a functional polymorphism within the angiotensin-I converting enzyme gene on partial sleep deprivation in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2003; 339:223-226.
10. Baghai TC, Schule C, Zill P, Deiml T, Eser D, Zwanzger P, et al. The angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. *Neurosci Lett* 2004; 363:38-42.
11. Saavedra JM, Benicky J. Brain and peripheral angiotensin II play a major role in stress. *Stress* 2007; 10:185-193.
12. Nahshoni E, Aravot D, Aizenberg D, Sigler M, Zalsman G, Strasberg B, et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics* 2004; 45:129-134.
13. Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress* 2007; 10:213-219.
14. Cimilli C. Kardiyovasküler sistemin psikosomatik bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri* 2008; 1:47-56.
15. Rutledge T, Hogan BE. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med* 2002; 64:758-766.
16. Güleç MY, Hocaoğlu Ç, Durmuş İ. Kalple ilişkili olmayan göğüs ağrısı olan hastalarda psikiyatrik eştanı. *Klinik Psikiyatri* 2007; 10:7-13.
17. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.

18. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7:3-13.
19. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56:893-897.
20. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother* 1998;12:163-172.
21. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier R. PCR detection of insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCEP1) (dipeptidyle carboxypeptidase 1). *Nucl Acids Res* 1992; 20:1433.
22. Nacak M, Davutoglu V, Soydinc S, Dinckal H, Turkmen S, Erbagci B, 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; 4:45-51.
23. Bondy B, Baghai TC, Zill P, Schule C, Eser D, Deiml T, et al. Genetic variants in the angiotensin-I converting enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:1094-1099.
24. Çataloluk O, Nacak M, Savaş HA, Tutkun H, Zoroğlu SS, Herken H, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and its association to bipolar affective disorder in Turkish patients. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2003; 10:129-132.
25. Konuk N, Atik L, Simseyilmaz O, Dursun A, Acikgoz S. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and affective disorders in Turkish patients. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40:717-718.