



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN HASTALARDA
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
VE ANJİYOTENSİNOJEN GEN POLİMORFİZM
SIKLIKLARI**

**Dr. NURDAN PAPİLA TOPAL
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL, 2010



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN HASTALARDA
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
VE ANJİYOTENSİNOJEN GEN POLİMORFİZM
SIKLIKLARI**

**Dr. NURDAN PAPİLA TOPAL
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. OSMAN YEŞİLDAĞ

İSTANBUL, 2010

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikirleri ve katkılarıyla beni yönlendiren, ayrıca kardioloji uzmanlık eğitimim süresince bilimsel gelişimime çok büyük katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Osman Yeşildağ'a

Engin tecrübeleriyle bilgilerimi arttıran Kardioloji Anabilim Dalı' nın kıymetli öğretim üyeleri, Prof. Dr. Mehmet Ağırbaşı, Prof. Dr. Oğuz Caymaz, Prof. Dr. Yelda Başaran, Prof. Dr. Okan Erdoğan ve Prof. Dr. Bülent Mutlu'ya,

Araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesinde emeği olan ve her zaman ve her konuda bana yardımcı olan değerli uzmanım Uzm. Dr. Beste Özben Sadıç'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan ve asistanlık yıllarımı paylaşmaktan sonsuz mutluluk ve gurur duyduğum tüm kardioloji bölümü, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve dahiliye bölümü asistanlarına,

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan anneme ve babama, hayatımı paylaştığım eşime ve aramıza katılan biricik kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurdan Papila Topal

Nisan 2010, İstanbul

ÖZET

GİRİŞ: Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık karşılaşılan aritmidir. Son yıllarda AF gelişiminde genetiğin ve bazı gen polimorfizmlerinin rolü olduğuna dair çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmanın amacı anjiyotensinojen ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gene polimorfizmleri ile AF arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Çalışmaya katılan 423 kişiden, yaş ve cinsiyet uyumlu 150 AF hastası (yaş ortalaması: 68 ± 9.9 yıl, %44' ü kadın), ritm problemi olmayan ancak diğer kardiyovasküler hastalıkları olan 100 hasta (yaş ortalaması: 65 ± 12.1 yıl, %37' si kadın) ve tamamen sağlıklı 100 hasta (yaş ortalaması: 68.0 ± 10.3 yıl, %42' i kadın) rastgele seçildi. Tüm hastaların kardiyovasküler risk faktörleri ve ekokardiyografik incelemeleri dahil laboratuvar parametreleri değerlendirildi. ACE insersiyon/delesyon (I/D), anjiyotensinojen M235T, A-20C, G-6A polimorfizmleri PCR yöntemi ile çalışıldı.

BULGULAR: AF'li hastalardaki anjiyotensinojen M235T T allel frekansı AF' si olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksekti ($p= 0.005$). AF' li hastalarda TT genotip sıklığı, anjiyotensinojen G-6A G allel frekansı ve GG genotip sıklığı, hem AF' si olmayan hastalardan hem de sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. Multivariate analiz sonucunda M235T TT genotipi ve G-6A GG genotipi ve G allelinin AF riskini bağımsız olarak arttırdığı (sırasıyla $p= 0.004$, OR: 6.100, %95 güvenilirlik aralığı: 3.840 – 32.996; $p<0.001$, OR: 9.979, %95 güvenilirlik aralığı: 1.919 – 20.849; $p<0.001$, OR: 4.296, %95 güvenilirlik aralığı: 1.256 – 14.689); ACE I/D polimorfizmi D allelinin ise ($p= 0.047$, OR: 3.199, %95 güvenilirlik aralığı: 1.234 – 19.374) AF riskini azalttığı saptandı.

SONUÇ: Genetik predispozisyon AF gelişiminde altta yatan nedenlerden biri olabilir. Anjiyotensinojen M235T, A-20C ve G-6A polimorfizmleri ile AF gelişimi arasında bağımsız ilişki saptanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: AF, ACEI/D, M235T, A-20C, G-6A gen polimorfizmleri

ABSTRACT

PURPOSE: Atrial fibrillation (AF) is the most commonly observed arrhythmia in clinical practice. The aim of the study was to investigate the association between AF and angiotensinogen and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms.

MATERIAL AND METHOD: One hundred and fifty patients with AF (mean age: 68 ± 9.9 years, 44% female) and 100 patients with cardiovascular diseases, but no documented episode of AF (mean age: 65 ± 12.1 years, 37% female) and 100 healthy subjects (mean age: 68.0 ± 10.3 years, 42% female) were randomly selected. Recent laboratory parameters and echocardiographic examinations of all patients were noted. Polymerase chain reaction method was used to determine ACE insertion/deletion (I/D), angiotensinogen M235T, A-20C, and G-6A polymorphisms.

RESULTS: The frequencies of M235T polymorphism T allele was higher in AF patients than non AF patients. Compared to healthy subjects and non AF patients, AF patients had also significantly higher frequencies of M235T polymorphism TT genotypes, G-6A G allele and GG genotype. Multivariate analysis revealed that angiotensinogen M235T TT genotype and G-6A GG genotype and G allele were associated with increased risk of AF ($p = 0.004$ odds ratio (OR): 6.100, 95% confidence interval (CI): 3.840 – 32.996; $p < 0.001$, OR: 9.979, 95% CI: 1.919 – 20.849; and $p < 0.001$, OR: 4.296, 95% CI: 1.256 – 14.689), respectively) while ACE I/D polymorphism D allele was associated with decreased risk of AF ($p = 0.047$, OR: 3.199, 95% CI: 1.234 – 19.374).

CONCLUSION: Genetic predisposition may be underlying the prevalence of acquired AF. Angiotensinogen M235T, A-20C, and G-6A polymorphisms are independently associated with the risk of AF.

KEY WORDS: Atrial fibrillation, ACEI/D, M235T, A-20C, G-6A gene polymorphisms

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Atriyal fibrilasyon.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Tanım.....	3
2.1.3. Sınıflama.....	5
2.1.4. Atriyal fibrilasyonun önemi.....	6
2.1.5. Patofizyoloji.....	10
2.2. Genetik ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi.....	13
2.2.1. DNA'nın şekil ve yapısı.....	14
2.2.2. Mutasyonlar.....	15
2.2.3. Gen polimorfizmi.....	17
2.2.3.1. Renin angiotensin aldosteron sisteminin gen polimorfizmleri	
2.2.3.2. Atriyal fibrilasyon ve gen polimorfizmi	
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	21
3.2. Çalışmadan çıkarılma kriterleri.....	22
3.3. Hastaların ekokardiyografik incelemesi.....	22
3.4. Hastaların gen polimorfizlerinin tayini.....	24
3.4.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim I/D gen polimorfizmi tayini.....	24
3.4.2. Anjiyotensinojen gen polimorfizm tayini.....	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	26

4. BULGULAR.....	28
4.1.Çalışma Popülasyonunun Genel Özellikleri... ..	28
4.2.Atriyal Fibrilasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Fizik Muayene ve Laboratuvar Özellikleri.....	28
4.3.Çalışma Gruplarında ACE I/D, M235T, A-20C ve G-6A Gen Polimorfizmlerinin Dağılımı.....	29
4.4.Univariate Analizlere göre ACE I/D, M235T, A-20C ve G-6A Gen Polimorfizmlerinin Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Parametreler.....	31
4.5.Multivariate Analizlere göre Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Parametreler.....	32
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	38
7. KAYNAKLAR.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

A: Adenin

ACC/AHA/ESC: “American Collage of Cardiology/American Heart Association/
European Society of Cardiology”

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AT 1: Anjiyotensin 1

ADH: antidiüretik hormon

AF: Atriyal fibrilasyon

C: Sitozin

CRP: C reaktif protein

DNA: Deoksiribonükleik asit

DM: diyabetes mellitus

EROA: Efektif regürjitan orifis area

EKG: Elektrokardiyografi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

G: Guanin

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

I/D: İnsersiyon/Delesyon

IVS: İnterventriküler septum

İKH: İskemik kalp hastalığı

JG: Jukstaglomerüler

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

K: Potasyum

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Na: Sodyum

NaCL: Sodyum klorür

PW: Arka duvar

PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PHT: "Pressure half time"

PISA: "Proximal isovelocity surface area"

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RNA: Ribonükleik asit

RKKH: Romatizmal kalp kapak hastalığı

SVO: Serebrovasküler olay

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

SA: Sol atriyum

SVD: Sol ventrikül diyastol sonu çap

SVH: sol ventrikül hipertrofisi

SVM: Sol ventrikül kitlesi

SVMİ: Sol ventrikül kitle indeksi

SVS: Sol ventrikül sistol sonu çap

T: Timin

TSH: Tiroid stimulan hormon

TGFB-1: Transforming growth factor beta- 1

TİA: transiyent iskemik atak

TG: trigliserid

VKİ: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık karşılaşılan aritmi şekli olup birçok kardiyovasküler olayla yakından ilişkilidir. Genel popülasyonda AF prevalansının %0.4–1 olduğu tahmin edilmektedir.

Atriyal fibrilasyonda atriyal fibrozis ve atriyal kas kitlesinin kaybı en patognomonik patoanatomik değişikliklerdir. Atriyal fibrilasyon gelişmesine neden olabilecek çeşitli kalp hastalıklarında (kapak hastalıkları, hipertansiyon ve aterosklerozis gibi) atriyal dilatasyon görülmekte ve atriyumların dilatasyonu ile atriyal fibrozis tetiklenmektedir. Atriyumlardaki duvar gerilimi çeşitli moleküler yolları aktifleştirmektedir. Bunlardan biri renin anjiyotensin aldosteron sistemidir (RAAS). Duvar gerilimine bağlı olarak hem anjiyotensin II hem de “transforming growth factor beta-1” (TGFB-1) düzeyleri artmaktadır. Anjiyotensin II’nin “mitogen activated” protein kinaz yolunu tetikleyerek fibroblastların proliferasyonuna ve kardiyomiyositlerde hipertrofiye neden olduğu bilinmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, renin ve anjiotensin dönüştürücü enzimin (ACE) tetiklediği enzimatik reaksiyonlarla anjiyotensinojenin anjiyotensin II’ye dönüşümünden sorumludur. RAAS sistemik kan basıncı ve sıvı hemostazında önemli role sahip olup böbrekten su ve sodyum alınımını arttırmakta, sistemik vazokontraksiyona, kardiyak ve vasküler hipertrofiye neden olmaktadır.

Son yıllarda RAAS’ın çeşitli genetik varyasyonları tanımlanmış olup bu varyasyonların farklı biyolojik ve klinik olaylara yol açtığı ileri sürülmektedir. Genetik varyasyonlar hem dolaşan hem de doku düzeylerindeki RAAS aktivitesini etkileyebilmektedir. Özellikle de ACE geninin 16. intronundaki insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin plazma ve sellüler ACE düzeyleri ile yakın ilişkili olduğu ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH), iskemik kalp hastalığı gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ile karotis aterosklerozu, serebrovasküler hastalık ve renal hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar anjiyotensinojen M235T gen polimorfizminde de saptanmıştır. Atriyal fibrilasyonda RAAS tutulumu hastaların atriyal dokularında ACE ekspresyonunun artmış olduğunun gösterilmesi ile ortaya çıkarılmıştır.

Literatürde RAAS gen polimorfizmi ve AF ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda polikliniğimize başvuran AF hastalarında ACE I/D ve anjiyotensinojen (M235T, A-20C ve G-6A) gen polimorfizmlerinin sıklığını ve AF ile ilişkilerinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Epidemiyoloji

Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık karşılaşılan aritmi şeklidir. Atriyal fibrilasyonla ilgili epidemiyoloji, prognoz ve yaşam kalitesine yönelik verilerin çoğu Amerika ve Avrupa kaynaklı olup Amerika'da 2.2 milyon, Avrupa'da 4.5 milyon insanın paroksizmal veya persistan AF' ye sahip olduğu tahmin edilmektedir^{1,2}. Son 20 yıl boyunca AF ile hastaneye başvuruların sayında %66' lık artış saptanmıştır^{3,4,5}. Bu durum popülasyonun yaşlanmasına, kronik kalp hastalıkları prevalansının artmasına ve daha da önemlisi ritm holter gibi ambulator yöntemler ile tanı sıklığının artmasına bağlanabilir. Genel popülasyonda AF prevalansının %0.4–1 olduğu tahmin edilmektedir^{1,6}. Atriyal fibrilasyon prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 80 yaşın üzerinde prevalans %8' lere ulaşmaktadır^{6,7}. Atriyal fibrilasyona sahip hastaların %70' i 65 ile 85 yaş arasında seyretmektedir. Atriyal fibrilasyonun insidansı 40 yaşın altında yıllık %0.1 iken bu oran 80 yaşın üzerindeki bayanlarda yıllık %1.5, erkeklerde yıllık %2' lere çıkmaktadır^{8,9,10}.

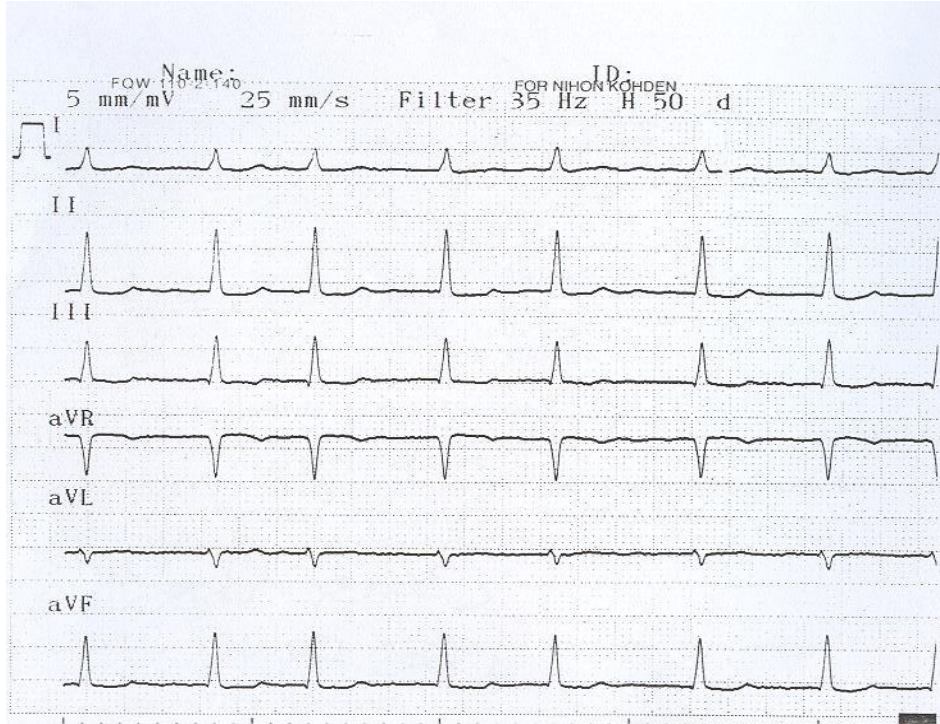
2.1.2. Tanım

Supraventriküler taşiaritmilerden olan AF, organize olmayan atriyal aktivasyonlar ile karakterize olup etkili atriyal kontraksiyonun oluşmamasına neden olmaktadır. EKG'de "P" dalgasının yerini "F" dalgaları olarak adlandırılan fibrilasyon dalgaları alır. Atriyal hız 400/dk veya daha fazladır. Atrioventriküler noda bağlı olarak ventriküler hız değişkendir ancak genellikle hız 100-160/dk civarındadır, "RR" mesafeleri eşit değildir.

Tablo I. Atriyal fibrilasyon EKG bulguları

1. P dalga yokluğu
2. RR mesafelerinde düzensizlik
3. Atriyal hız > 400/dk
4. Ventriküler hız 100-160/dk

Şekil I. Atriyal fibrilasyon EKG Örneği

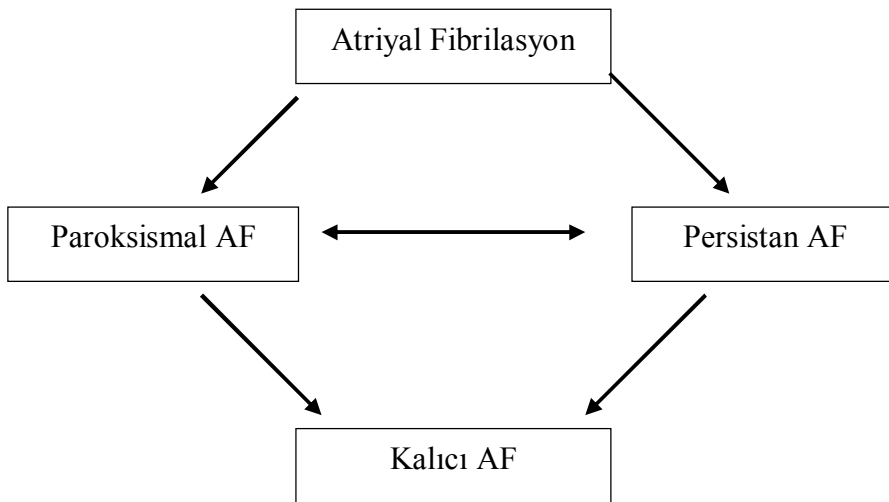


2.1.3. Sınıflama

Atriyal fibrilasyon ile ilgili çeşitli sınıflamalar yapılmıştır; ancak hiçbiri tam anlamı ile AF' nin özelliklerini kapsayamamaktadır. Çalışmamızda da yararlandığımız ACC/AHA/ESC 2006 kılavuzu, AF tanımlamasında kullanılan en sık kılavuz olup tanımlanan kriterlere göre AF aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

1. **Paroksizmal atriyal fibrilasyon:** Tekrarlayan AF (2 veya daha fazla AF atağı) atağı kendiliğinden sonlanıyor ise bu durum paroksizmal AF olarak adlandırılmaktadır.
2. **Persistan atriyal fibrilasyon:** Yedi gün boyunca AF devam ediyorsa persistan AF olarak adlandırılmakta olup, kendiliğinden veya farmakolojik tedavilerle sonlanması bu tanıyı değiştirmemektedir.
3. **Kalıcı atriyal fibrilasyon:** Persistan AF' nin içerisinde sınıflandırılmakta olup uzun zamandan beri var olan (örn; 1 yıldan fazla) AF'yi tanımlamaktadır.

Şekil II. Atriyal fibrilasyon sınıflaması



Atriyal fibrilasyon atağı diyebilmek için atağın 30sn üzerinde sürmesi ve altta yatan düzeltilebilir bir nedenin olmaması gereklidir. Bu nedenle altta akut miyokard infarktüsü, kalp cerrahisi, perikardit, miyokardit, hipertiroidizm, pulmoner emboli veya diğer akut pulmoner hastalıkların varlığı dikkatle incelenmelidir. Bu durumda alttaki nedenlerin tedavisi ile AF sonlandırılabilir.

Genellikle 60 yaş altındaki, kardiyopulmoner hastalığa ait klinik veya ekokardiyografik olarak kanıt olmayan kişilerde saptanan AF “Lone AF” olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastalar tromboembolizm ve mortalite açısından daha iyi prognoza sahiptirler. Yaşlanmaya ve kardiyak hastalıkların da eklenmesi ile lone AF’ li hastalar AF’ nin diğer sınıflarına kayarlar.

Romatizmal kapak hastalığı, protez kapak veya kapak tamiri olmaksızın gelişen AF’ ler “nonvalvular AF” olarak da adlandırılabilir.

2.1.4. Atriyal fibrilasyonun önemi

Geçmiş yıllarda AF’ nin en önemli nedeni romatizmal kalp kapak hastalıkları iken günümüzde romatizmal kalp kapak hastalıklarının azalması ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin artmasına bağlı olarak diğer nedenler ön plana çıkmıştır. Özellikle hipertansiyon AF’ nin en sık karşılaşılan nedeni ve AF için bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır^{8,11}. Hipertansiyona sahip hastalarda AF gelişme insidansı yıllık %0.94 olarak saptanmıştır¹². Healey’ in çalışmasında hipertansiyona sahip hastalarda AF gelişimi için rölatif risk 1.4 ile 2.1 olarak saptanmış olup bu risk kalp yetersizliğine sahip hastalarda 6.1 ile 17.5 olarak bildirilmiştir¹³. Kırkdört yıl süren Monitoba çalışmasında, multivariate analizlerde hipertansif hastalarda normotansiflere göre AF gelişim riskinin 1.42 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁴. “The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE)” çalışmasında kan basıncındaki her 10mmHg’ lik artışın AF gelişimini %6 oranında arttırdığı gösterilmiştir¹⁵. Mevcut verilerde hipertansiyon AF gelişim riskini az oranda etkiliyormuş gibi görünse de, hipertansiyonun dünyada oldukça yaygın olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Türkiye’ deki hipertansiyon sıklığının dahi TEKHARF çalışmasında %37.3 olarak bildirildiği göz önüne alındığında AF’ nin önemi ortaya çıkmaktadır¹⁶.

Hipertansiyonun kalp üzerine etkilerinden başlıcası sol ventrikülde hipertrofiye (SVH) neden olmasıdır¹⁷. Elektrokardiyografik veya ekokardiyografik olarak tespit edilen SVH, AF için önemli bir risk faktörüdür¹⁸. Framingham çalışmasında elektrokardiyografik olarak SVH saptanan hastalarda AF gelişim riskinin 3–3.8 kat artarken, ekokardiyografik olarak sol ventrikül duvar kalınlığında her 4mm' lik artışta AF gelişme riski %28 oranında arttığı görülmüştür¹⁸.

Hipertansiyonun kalp üzerine olan bir diğer etkisi de, atriyal dilatasyona neden olmasıdır. Hipertansif hastalardaki atriyal dilatasyon sol ventrikül doluş basıncının artışı veya sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bir çalışmada hipertansiyonu olan hastaların %21' inde EKG'de SVH bulguları olmaksızın atriyum anteroposterior çapının 4cm' yi aştığı bildirilmiştir¹⁹. Bu durum hipertansiyon hastalarında atriyal dilatasyonun SVH' den daha önce geliştiğini göstermektedir. Eğer hastada SVH' de gelişmişse, atriyal dilatasyon kadınların %56' sında, erkeklerin ise %38' inde saptanmıştır²⁰. Hipertansif ve paroksizmal AF hikayesi olan hastaların paroksizmal AF hikayesi olmayan hipertansiflere oranla daha geniş atriya sahip oldukları gözlenmiştir²¹. Framingham çalışmasında ekokardiyografik özelliklere bakıldığında sol atriyum boyutlarındaki her 5mm' lik artışla AF gelişiminin %39 oranında arttığı gösterilmiştir¹⁸.

Hipertansiyon anjiyotensin II üzerinden ardyük ve kardiyak fibroblastlarda proliferasyonu arttırarak, sol atriyal genişleme, intraatriyal ileti velositesi ve atriyal refrakterlik ile ilişkilidir. Bu süreç atriyal mekanik ve elektriksel yeniden şekillenme olarak adlandırılmaktadır. Hipertansiyon erken dönemde, sol ventrikül ve atriyumlardaki genişlemenin bir yansıması olarak atriyumun elektriksel özelliklerinde değişikliğe sebep olmaktadır. Bu değişikliklerden en belirginleri atriyal ileti velositesinde uzama ve atriyal refrakterliğinde azalma olup bu iki durum da AF gelişimi ve devamlılığı ile ilişkili bulunmuştur^{22,23,24}.

Diyabetes Mellitus (DM) günümüzde en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan olup prevalansı gittikçe artmaktadır ve dünyada yaklaşık olarak 140 milyon insanı etkilemektedir²⁵. DM ve AF ilişkisini araştıran çalışmalardan biri olan Framingham çalışmasında, DM' nin AF için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (OR: 1.4)²⁶. Bu çalışmada her ne kadar AF ve DM arasında bir ilişki gösterilmişse de

çalışmada az sayıda diyabetik hasta (n: 562 hasta) olması çalışmanın önemli bir kısıtlılığı olarak belirtilmiştir. Ancak daha büyük popülasyonda (n: 293124 hasta) yürütülmüş olan bir başka çalışmada da, benzer olarak, DM' nin AF için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir²⁷.

Atriyal fibrilasyon patogenezinde başlıca 2 ana mekanizma rol oynamaktadır. Bunlarda biri hızlı ektopik aktivite odağıdır ve sıklıkla sol atriyumda pulmoner venlerin proksimalindeki kas dokusundan AF başlamasına neden olmaktadır^{28,29,30}. İkinci mekanizma ise bir veya daha fazla devreden oluşan yeniden giriş (re-entery) mekanizmasıdır³¹. Diyabetin AF' yi nasıl tetiklediği veya AF' nin devamlılığını nasıl sağladığı hakkında açıklayıcı kesin bulgular elimizde yoktur. Büyük olasılıkla iskemiye neden olan koroner mikrovasküler hastalık veya atriyum üzerindeki metabolik stresin DM zemininde AF gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca DM enfeksiyon, elektrolit anormallikleri ve renal yetmezlik gibi birçok hastalıkla ilişki olup atriyumun uyarılabilirliğini arttırarak da AF' ye yol açabilir.

“Valsartan Antihypertensive Long Term Use Evaluation” (VALUE) çalışmasının alt grup analizlerinde, başlangıçta diyabetik olmayan 1298 hastada 4.2 yıllık takip süresince DM geliştiği ve bu hastaların 505' inde çalışma sırasında AF ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu çalışmada yeni başlangıçlı DM gelişiminin diyabeti olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında, AF gelişimini anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır³². Yaygın olarak kabul edilen görüş DM ve hipertansiyonun AF için birer risk faktörü olduğudur.

Abdominal obesite, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein – HDL düzeyi), artmış arteriyel kan basıncı ve bozulmuş glukoz intoleransından oluşan metabolik sendrom günümüzde prevalansı gittikçe artan bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Metabolik sendromun en önemli klinik sonucu artmış kardiyovasküler hastalık insidansıdır. Bunun yanında metabolik ve inflamatuvar etkenler atriyal yeniden şekillenmeyi etkileyerek AF' ye neden olabilirler^{33,34,35}. Watanabe ve arkadaşlarının nispeten geniş bir popülasyonu kapsayan (>28000 hasta) çalışmasında, metabolik sendromun AF riskini arttırdığını ortaya koymuşlardır³⁶.

Obesitenin AF riskini nasıl arttırdığı tam olarak anlaşılamamış olsa da multifaktöryel olduğu kesinlik kazanmıştır. Sadece obesite varlığında dahi atriyal

anatomi ve/veya intraatriyal basıncı değişebilmekte ve AF' yi tetikleyebilecek faktörleri ortaya çıkarabilmektedir (örn; artmış oksidatif stres, kronik inflamasyon, artmış serbest yağ asitleri ve otonomik tonüsdeki bozukluklar vs). Wavg ve arkadaşları vücut kitle indeksinin (VKİ) artması ile hem sol atriyum boyutlarında artış hem de AF riskinde artış saptamışlardır³⁷. Bu bağlamda kilo verilmesi ile sol atriyal genişlemede gerileme ve böylece AF gelişme riskinde azalma olacağı beklenebilir.

Kalp yetersizliği, 65 yaş üstünde hastaneye yatışların en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalp yetersizliği ve AF arasında sıkı bir ilişki vardır. Yaş, hipertansiyon, kapak hastalıkları, miyokard infarktüsü, çeşitli medikal durumlar ve genetik varyasyonlar hem AF hem de kalp yetersizliği için predispose edici faktörlerdir. Atriyal fibrilasyona sahip hastaların % 42'si hayatlarının herhangi bir döneminde kalp yetersizliği ile karşı karşıya kalmaktadır³⁸. Atriyal fibrilasyonda artmış kalp hızı, artmış kardiyak doluş basıncı, ventriküler intervallerdeki düzensizlik, efektif atriyal kontraksiyonun olmayışı gibi hemodinamik etkiler ve atriyoventriküler senkronizasyonun kaybolması ventriküler fonksiyonlarda bozulmaya ve kalp yetersizliği semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir^{39,40}. Benzer şekilde kalp yetersizliği ile ilişkili olarak artmış kardiyak doluş basıncı, intraselüler kalsiyumun disregülasyonu, otonomik ve nöroendokrin disfonksiyon da AF gelişim riskini arttırmaktadır^{41,42,43}. Framingham çalışmasında kalp yetersizliğinin AF riskini erkeklerde 4.5 kat kadınlarda 5.9 kat arttırdığı gözlenmiştir²⁶. Sıklıkla yaşlı hastalarda ventriküler diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı artan doluş basıncı atriyal yeniden şekillenmeyi uyarmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan hastalar kıyaslandıklarında diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda AF riskinin 5.26 kat arttığı saptanmıştır⁴⁴. Atriyal fibrilasyon gelişmesi kalp yetersizliğinin evresi ile de ilişkilidir. Atriyal fibrilasyon prevalansı hafif – orta kalp yetersizliğinde %10-20, daha ileri evrelerde ise %50' lere ulaşmaktadır⁴⁵. Atriyal fibrilasyon ve kalp yetersizliğinin birlikteliğinin hem semptomları hem de mortaliteyi kötü etkilediğı birçok çalışmada gösterilmiştir^{38,46,47}. Bu çalışmalardan biri olan Framingham çalışmasında AF'li hastalarda gelişen kalp yetersizliğinin mortaliteyi erkeklerde 2.7 kat kadınlarda 3.1 kat arttırdığı, öncesinde kalp yetersizliği olup sonrasında AF

gelişen hastalarda da benzer şekilde mortalitenin erkeklerde 1.6 kat ve kadınlarda 2.7 kat arttığı gösterilmiştir³⁸.

Atriyal fibrilasyon ile ilişkili diğer bir durumda artmış inme oranlarıdır. Nonvalvüler AF'ye sahip hastaların yıllık iskemik inme oranları ortalama %5 olup, sinüs ritminde olan hastalara oranla AF hastalarında iskemik inme 2–7 kat daha fazla izlenmektedir⁴⁸. Benzer olarak, transiyent iskemik atak (TİA) veya beyin tomografisi ile tespit edilmiş, klinik olarak “sessiz” inme oranları da nonvalvüler AF’ de yılda %7’ lere ulaşmaktadır^{49,50}. Romatizmal kapak hastalığı ve AF’ li hastaları kapsayan “Framingham Heart Study” çalışmasında, kontrol grubuna kıyasla inme riskinin 17 kat arttığı saptanmıştır⁵¹. Altta yatan kalp hastalığının ciddiyetine bağlı olarak AF’ si olan hastalarda normal sinus ritmine sahip hastalara oranla mortalitenin 2 kat arttığı bildirilmiştir^{14,52}.

2.1.5 Patofizyoloji:

Atriyal fibrilasyonda atriyal fibrozis ve atriyal kas kitlesinin kaybı en patognomonik patoanatomik değişikliklerdir. Atriyal dokunun histolojik incelemesinde AF hastalarında yama tarzında fibrozis saptanmıştır^{53,54}. Atriyal fibrilasyon gelişmesine neden olabilecek çeşitli kalp hastalıklarında (kapak hastalıkları, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi) atriyal dilatasyon görülmekte olup atriyumların dilatasyonu atriyal fibrozisi tetiklemektedir⁵⁵. Atriyal gerilim AF’ ye neden olduğu gibi, AF de atriyum kontraksiyonunun azalmasına ve kompliyansın artmasına yol açarak atriyal dilatasyona neden olmaktadır⁵³.

Atriyumlardaki duvar gerilimi çeşitli moleküler yolları aktifleştirmektedir. Bunlardan biri renin anjiyotensin aldosteron sistemidir (RAAS). Duvar gerilimine bağlı olarak hem anjiyotensin II hem de “transforming growth factor beta- 1” (TGFB-1) düzeyleri artmaktadır⁵⁶. Açık kalp cerrahisine giden persistan AF’ li hastaların yapılan atriyal biyopsilerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ekspresyonununun 3 kat arttığı saptanmıştır⁵⁷. Anjiyotensin II’nin “mitogen activated” protein kinaz yolunu tetikleyerek fibroblastların proliferasyonuna ve kardiyomiyositlerde hipertrofiye neden olduğu bilinmektedir⁵⁷. ACE inhibisyonunun ve

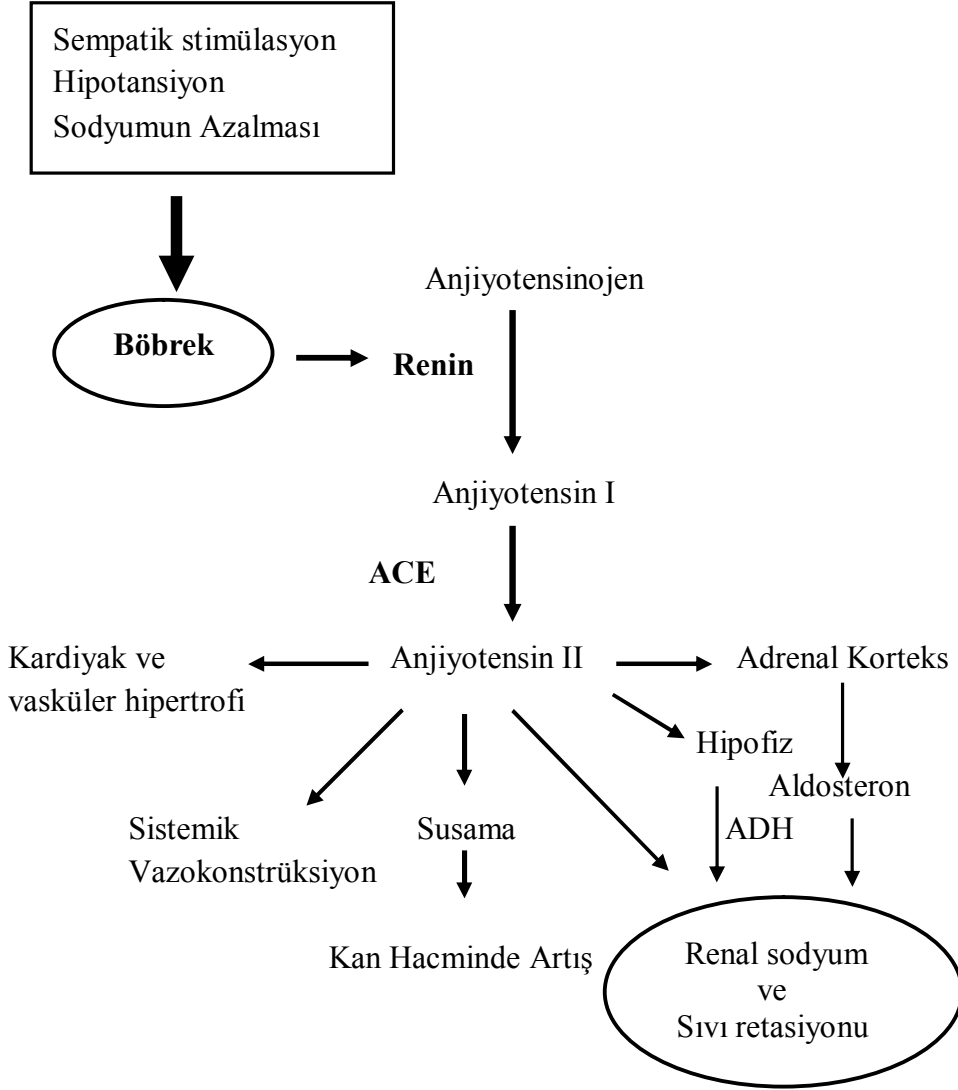
anjiyotensin II reseptör blokajının fibrozisi azaltarak AF' den koruduğuna dair çalışmalar mevcuttur^{57,58} .

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi kan hacmi ve sistemik vasküler rezistans regülasyonunda önemli rol oynamakta olup bu iki etki üzerinden kardiyak outputu ve arteryal basıncı etkilemektedir⁵⁹ . Bu sistemin 3 ana komponenti mevcuttur; renin, anjiyotensin ve aldosteron.

Renin proteolitik bir enzim olup primer olarak böbreklerden salgılanmaktadır. Reninin salgılanmasını uyaran etkenler;

1. Sempatik sinir aktivasyonu (beta 1 adreno reseptörler aktivasyonu ile)
2. Renal arter hipotansiyonu (sistemik hipotansiyon veya renal arter stenozu sebebiyle)
3. Böbrek distal tübüllerinde sodyumun azalmasıdır.

Şekil III. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi



Renin kanda ve dokularda anjiyotensin formasyonunu uyarak adrenal korteksten aldosteron salınımına neden olmaktadır. Jukstaglomerüler (JG) hücreler afferent arteriyollerin glomerüllere girdiği yerde bulunmaktadır ve reninin primer olarak depolandığı ve kana salındığı birimlerdir. Afferent arteriyolde basıncın düşmesi ile JG hücrelerden renin salınımı gerçekleşir. Jukstaglomerüler hücrelerin üzerinde bulunan beta 1 adrenoreseptörler aracılığı ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu renin salınımına neden olmaktadır. Distal tübülün JG hücelere komşu olan Macula densa adı verilen özelleşmiş hücreleri mevcuttur. Bunlar tübüler sıvı içindeki sodyum ve klor iyonlarına duyarlı olup tübüler sıvıda NaCl miktarındaki

artış renin salınımını inhibe etmektedir. Buna karşın tübüler NaCl' ün azalması JG hücrelerden renin salınımına yol açmaktadır. Afferent arteriyol basıncının azalması, glomerüler filtrasyonu hızında düşmeye ve buna bağlı olarak distal tübülde NaCl miktarında azalmaya neden olmaktadır ve böylece renin salınımında artış gerçekleşmektedir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, renin ve ACE' in tetiklediği enzimatik reaksiyonlarla anjiyotensinojenin anjiyotensin II' ye dönüşümünden sorumludur. Renin kana salındığında plazmada bulunan substratı (anjiyotensinojen) üzerine etki yaparak anjiyotensin I oluşur. Anjiyotensin I, büyük kısmı akciğerlerde bulunan ACE ile anjiyotensin II' ye dönüştürülür. Anjiyotensin II' nin birçok önemli etkileri mevcuttur. Anjiyotensin II, AT1 reseptörleri aracılığı ile özellikle arteriyolları ve prekapiller sfinkterleri kasarak total periferik rezistansı artırır. Sempatik sinirlerden norepinefrin salınımını kolaylaştırır ve sinaptik aralıktan norepinefrin geri alınımını inhibe ederek sempatik adrenerjik fonksiyonu arttırmaktadır. Kardiyak ve vasküler hipertrofiye neden olmaktadır. Adrenal korteksi etkileyerek aldosteron salınımına neden olup böbreklerden su ve sodyum geri alınımını arttırmaktadır. Posterior hipofizden antidiüretik hormon (ADH) salınımını uyararak böbreklerden su geri alınımını arttırmakta ve beyindeki susama merkezini uyarmaktadır. Tüm bu etkiler göz önüne alındığında RAAS sistemik kan basıncı ve sıvı homeostazında anahtar role sahiptir.

Miyokard infarktüsü sonrası oluşan kardiyak kas kaybı nedeni ile çeşitli humoral ve hormonal yollar aktifleşmektedir. Bu mekanizmalar sağlam miyokard kas kitlesinde hipertrofi ve/veya dilatasyona (kardiyak yeniden şekillenme = "remodelling") yol açmakta, kalp üzerinde hemodinamik stresi arttırmakta ve mekanik performansı azaltmaktadır. Tüm bu durumlar kalp yetersizliği semptomlarının ilerlemesine neden olmaktadır⁶⁰. Sempatik sistem ve RAAS bu kompensatuvar mekanizmaların başında yer almaktadır.

2.2. Genetik ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Canlıların yapı ve işlevinin belirlenmesinden, canlının kendine benzer bir canlıyı meydana getirmesinden ve canlılar arasındaki farklılıklardan sorumlu olan molekül

grubuna genetik materyal (deoksiribonükleik asit – DNA) adı verilir. İlk olarak 1869 yılında Miescher tarafından hücre çekirdeğinde özel bir madde bulundu ve “Nüklein” adı verildi. Nüklein yerine daha sonra “nükleik asit” terimi kullanılmıştır. Kossel’in çalışmaları ile nükleik asitlerin beş karbonlu bir şeker, fosforik asit ve azotlu bazlardan oluştuğu saptanmıştır. Bu çalışmalara ek olarak Ascoli, Levene ve Jones’un yaptığı çalışmalarla da nükleik asitin iki türü DNA ve RNA varlığı ortaya konmuştur. Feulgen ve Rossenbeck 1924 yılında DNA’ya özgü boyanma tekniklerini geliştirmiş ve DNA’ nın büyük kısmının nukleusta bulunduğunu göstermişlerdir. Nükleik asitlerin genetik materyal olduğuna ilişkin kesin kanıtlar 1944 yılında elde edilmiş ve 1953 yılında Watson ve Crick DNA molekülünün kendine has özelliklere sahip bir çift sarmal yapı halinde bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacıların önerdikleri DNA yapısı o tarihlerde başka araştırmacılar tarafından ortaya konulan DNA’ ya ilişkin önemli bulgulara dayanmaktadır. Bunlardan biri, Wilkins ve Franklin tarafından, izole edilmiş DNA fibrillerinin X–ray ışınlarını kırma özelliklerinin açıklanmasıdır. Elde edilen X ışını fotoğrafları, DNA’ nın zincirlerindeki bazların diziliş sırasına bağlı olmaksızın, çok düzenli biçimde dönüşler yapan bir molekül olduğunu göstermektedir. Moleküler biyolojideki bu ilerleme yani DNA’ nın çift sarmal yapı modeli, bu molekülün hem yapısal özelliklerinin hem de işlevlerinin açıklanmasında çok önemli yer tutmaktadır. Moleküler genetik özellikle 1960’ lı yılların başlarından itibaren hızlı bir gelişim göstermiş ve DNA’ nın kendi benzerini yapma ve onarım yeteneği olduğu gösterilmiştir.

2.2.1. DNA’ nın şekli ve yapısı

DNA çift sarmal yapıda olup polinükleotid zincirlerinden oluşurlar. DNA’ nın yapı taşı olan nükleotid heterosiklik halka yapısı gösteren 5 karbonlu bir şeker (pentoz – deoksiriboz) heterosiklik bir C halkası ve N atomları içeren organik bir baz (pürin veya pirimidin) ve bir fosfat grubundan meydana gelmektedir. Pürin bazları adenin (A) ve guanin (G), pirimidin bazları timin (T) ve sitozin (C)’ dir. Chargaff DNA’ nın nükleotidlerine parçalandığında serbest kalan yapıtaşlarında adenin miktarı timine, guanin miktarı da sitozine daima eşit olduğunu göstermiştir. DNA çift sarmalının

genetik açıdan en önemli özelliklerinden biri de iki polinükleotid zincirin birbirinin tamamlayıcısı olması ve bazlar arasındaki eşleşmenin daima A – T ve G – C arasında olmasıdır. Nükleik asitlerde şeker ve fosfat grupları yapısal rol oynarken değişken kısım bazlardır. Bu nedenle genetik materyalin özelliklerini AT ve GC baz içeriği oranları (% GC) ortaya koymaktadır.

DNA molekülünün boyutu bulunduğu hücreden oldukça fazladır. Örneğin insan hücresi DNA' sı yaklaşık olarak 3m kadardır. Bu nedenle DNA molekülleri hücre çekirdeğinde sıkıca paketlenmiştir. DNA molekülünün çeşitli proteinlerle oluşturduğu komplekse kromatin adı verilmektedir. Kromatinler, ince uzun bir iplik halinde organize olmuşlardır. Bölünmeye hazırlanan bir hücrenin kromatinleri kısalıp kalınlaşarak kromozom halini alırlar. Her türün kendine özgü kromozom sayısı mevcuttur. İnsan somatik hücreleri 46 kromozom içermektedir. Her kromozom bir tane çok uzun ve doğrusal bir DNA molekülüne sahiptir. Bu DNA üzerinde herbiri özgül bir proteinin sentezinden sorumlu olan yüzlerce veya binlerce gen bulunmaktadır. Genler bir organizmanın kalıtımla sağladığı özellikleri belirleyen birimlerdir. Herhangi bir genin kromozom üzerinde bulunduğu özel noktaya lokus adı verilir. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan, fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her birine ise allel denilmektedir. Bir karakter için, bu karakteri kontrol eden genin bir çift özdeş allelini taşıyan canlılara homozigot, bir gen bakımından iki farklı alleli olan canlılara ise bu gen bakımından heterozigot adı verilir. Baskınlık ve çekiniklik durumu yüzünden bir canlının dış görünüşü, her zaman onun genetik içeriğini yansıtmayabilir. Canlının görünür özellikleri fenotip olarak adlandırılırken, canlının genetik yapısı ise genotip olarak adlandırılmaktadır.

2.2.2. Mutasyonlar

Genotipteki kalıtsal değişikliklere mutasyon adı verilmektedir. Mutasyonlar genellikle kendiliğinden rastgele oluşurlar ve nükleotidlerin çeşit, sayı veya sırasındaki değişikliklerden kaynaklanırlar. Mutasyonlar iki grup altında incelenebilir:

1. Kromozom yapı veya sayısını değiştiren mutasyonlar
 - a) Kromozom sayı değişmeleri (genom mutasyonları)
 - b) Kromozom yapısal değişmeleri (kromozom mutasyonları)
2. Gen Mutasyonları

Kromozom sayı değişmeleri (genom mutasyonları): Olgun bir üreme hücresinde bulunan kromozom sayısı, vücut hücrelerinin sahip olduğu kromozom sayısının yarısına sahiptir. Kromozom sayısının yarıya inmesi sonucu oluşan "n" sayıda kromozom taşıyan hücrelere haploid hücre denir. İnsanda haploid sayı 23' tür. Kromozomlardaki haploid sayının tam katı şeklinde artmış bulunduğu durumlara poliploidi, azalmalarına ise monoploidi adı verilir. Kromozom sayısı normal diploid sayıdan (46) bir ya da birkaç adet daha fazla veya eksik ise bu durum anöploidi olarak adlandırılır. Farkı buradaki değişimin kromozomun haploid katları şeklinde olmayışıdır.

Kromozom yapısal değişmeleri (kromozom mutasyonları): Birkaç alt gruptan oluşur:

- Translokasyon; kromozomlar arası parça alışverişini tanımlar. Transloke olunan parça kromozomun kısa ya da uzun kolu düzeyinde olabileceği gibi bant ya da subbant düzeyinde de olabilir.
- Delesyon; kromozomlarda kırılmalar sonucu bir ya da birden fazla gen bölgesinin kaybına denir. Kromozomda en az iki kırılma bölgesinin olması gereklidir. Delesyon birden fazla kromozomda meydana gelebilir.
- Duplikasyon; kromozomlardaki kırılmalar sonucu gen bölgelerindeki artışlara duplikasyon adı verilir.
- İnsersiyon; Herhangi bir kromozomun farklı bölgelerine başka bir kromozoma ait bant ya da subbant düzeyinde bir kısmının katılmasıdır.
- İnversiyon; İnversiyon iki kırık arasındaki kromozom parçasının kendi üzerinde 180 derecelik bir dönüş yaparak, tekrar kromozoma yapışmasıdır. İnversiyon kromozomun yalnızca bir kolunda olursa ve sentromeri içermese parasentrik inversiyon denmektedir. İnversiyon sentromerin iki yanındaki kollarda kırıklar oluşturacak olursa, yani sentromeri de kapsarsa perisentrik inversiyon denir.

Genellikle gen bölgelerindeki bu değişiklik klinik anormalliklere yol açmaz. Kromozom düzeyindeki değişimlerde genlerin sayı veya yerleşim düzenleri değişir, bunun sonucunda da bireyin fenotipinde kalıcı değişimler ortaya çıkar.

Gen mutasyonları: Genlerin yerinde değişme olmaksızın, yapılarında meydana gelen değişmelerdir. Gen mutasyonu genin yapısını oluşturan nükleotidlerin sayısında, oranında veya sıralamasında meydana gelen değişmelerdir. Nükleotidlerde etkilenen kısmın genellikle bazlar olduğu kabul edilir. Bu değişim bazen fenotipte saptanamayacak kadar önemsiz, bazen de genin ürününün yokluğunda ölümcül sonuçlar doğurabilecek kadar ciddi olabilmektedir⁶¹.

2.2.3. Gen polimorfizmi

Bir popülasyonda mevcut olan genetik çeşitliliğe polimorfizm denir. DNA polimorfizmi, DNA üzerinde hastalığa neden olmayan, suskun nükleotid değişimleri olarak tanımlanır. İnsan genomunda tek baz değişiklikleri çok sıktır. Bazılarına göre bu sıklık her 100 baz çiftinde bir olarak ortaya çıkmaktadır. Hücre fonksiyonunu genel olarak etkilemezler; ancak etkenlere verilen yanıtları değiştirebilirler. Evrimsel olarak stabildirler ve kuşaktan kuşağa aktarılırlar.

2.2.3.1. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin gen polimorfizmleri

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin çeşitli genetik varyasyonları tanımlanmıştır ve bu varyasyonların farklı biyolojik ve klinik olaylara yol açtığı ileri sürülmektedir. Genetik varyasyonlar hem dolaşan hem de doku düzeylerindeki RAAS aktivitesini etkileyebilmektedir.

Şimdiye dek gösterilen 78 polimorfizmi olan ACE geni 17. kromozomda lokalizedir. Genin üzerinde en çok çalışılan polimorfizmi olan ACE insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi, intron 16' daki 287 baz çiftlik bir kısmın tekrarlanmasıyla meydana gelmektedir. Bu polimorfizmde ACE D/D ve I/I

genotipleri homozigot, ACE I/D genotipi ise heterozigottur. Çalışmalarda, ACE genindeki insersiyonun ACE ekspresyonunu azalttığı ve II genotipine göre DD genotipinde %65 ve ID genotipinde %31 oranında daha fazla ACE düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir¹¹². Homozigot II genotipinde gözlenen düşük ACE aktivitesi, bradikininin yarı ömrünün artmasına ve anjiyotensin II üretiminde azalmaya neden olacaktır⁶².

ACE I/D polimorfizminin plazma ve sellüler ACE düzeyleri ile yakın ilişkili olduğu ve SVH, iskemik kalp hastalığı gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ile karotis aterosklerozu, serebrovasküler hastalık ve renal hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{63,64,65,66}. Türk toplumunda yapılan bir araştırmada aile hikayesi olan ciddi hipertansiyonlu hastalarda DD genotipinin hipertansiyon gelişimi için bağımsız faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir⁶⁷. İdiyopatik dilate kardiyomiopatlarda, DD genotipe sahip kişilerde II genotipli kişilere göre sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma ve sol ventrikül boyutlarında artış izlendiği bildirilmiştir⁶⁸. DD genotipine sahip idiyopatik kalp yetersizlikli hastalarda sol ventrikül kitlesinde artış ve beklenen yaşam süresinde azalma saptanmıştır⁶⁹. Bu sonuçlar ışığında konjestif kalp yetersizliğine sahip hastalarda DD genotipi kötü prognostik belirteç olduğu söylenebilir.

Romatizmal kalp kapak hastalığında kollajen birikimi ve miyosit destrüksiyonu görülmektedir ve bu hastalardaki valvüler fibrozis ve kalsifikasyondan bile ACE ve ACE gen polimorfizminin sorumlu olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır⁷⁰.

Anjiyotensinojen karaciğerde sentezlenen bir protein olup anjiyotensin I oluşumu için gereklidir. Anjiyotensinojenin ekson ve promoter bölgelerinde çeşitli polimorfizmleri mevcut olup bunlardan özellikle iki tanesinin kalp hastalıkları ile ilişkileri araştırılmıştır. Bunlardan biri anjiyotensinojenin moleküler varyantı olan M235T polimorfizmi olup 235. kodonda metiyonin yerine treoninin geçmesi ile oluşur. MM, MT, TT olmak üzere 3 farklı varyantı mevcuttur. Çeşitli etnik popülasyonlarda homozigot TT genotipine sahip hastaların anjiyotensinojen plazma konsantrasyonlarının artmış olduğu ve daha yüksek kan basınçlarına sahip oldukları saptanmıştır^{71,72,73}. Diğer bir meta-analizde de beyaz ırkta TT genotipinin MM genotipine göre hipertansiyon açısından %32 oranında artmış risk ile ilişkili olduğu

bulunmuştur⁷⁴. Çin’ den bildirilen bir çalışmada, TT genotipi tip 2 DM hastalarında artmış albüminüri prevalansı ile ilişkili bulunmuştur⁷⁵. M235T gen polimorfizminin aynı zamanda çoklu damar koroner arter hastalığında artmış miyokard infarktüsü ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁷⁶. Anjiyotensinojenin diğer bir varyantı ise genin proksimal promoter bölgesinde adenin yerine guaninin geçmesi ile ortaya çıkan (G-6A) polimorfizmi olup gen transkripsiyon hızında artıştan sorumludur⁷⁷. Yapılan bazı çalışmalarda G-6A polimorfizminin yüksek kan basıncı ve iskemik kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{78,79}. Anjiyotensinojen geninin plazma anjiyotensinojen düzeylerinden sorumlu olabileceği gösterilmiştir^{80,81}. Anjiyotensin A-20C gen mutasyonunun anjiyotensinojen mRNA transkripsiyon aktivitesini etkileyerek anjiyotensinojen düzeylerinde değişikliklere neden olabileceği düşüncesi ile yapılan bir çalışmada, A-20C’ nin plazma anjiyotensin düzeyleri ve esansiyel hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁸².

2.2.3.2. Atriyal fibrilasyon ve gen polimorfizmi

Atriyal fibrilasyonda RAAS tutulumu AF’ li hastaların atriyal dokularında ACE ekspresyonunun artmış olduğunun gösterilmesi ile ortaya çıkarıldı^{57,83}. Anjiyotensin II mitojen aktive edici protein kinazları aktifleştirerek fibroblast proliferasyonuna, dolayısı ile ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine yol açmaktadır. Bu yol atriyal dokudaki fibrotik değişiklikleri açıklayabilecek mekanizma olabilir.

Atriyal fibrilasyondaki altta yatan mekanizmalar ile ilgili bilgilerin artması ile ilaçlara verilen cevaplardaki farklılıkların nedenleri de açığa çıkacaktır. Atriyal fibrilasyonla ilgili günümüzde yeni çalışmaların en önemli hedefleri, ilaçların atriyumun yapısal ve/veya elektrofizyolojik yeniden şekillenmesi ve AF gelişimini azaltıcı etkilerinin olup olmayacağı ile ilgilidir. Özellikle de RAAS ile ilgili çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Retrospektif yapılan analizde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavinin daha düşük AF insidansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır^{84, 85, 86, 87, 88, 89}.

Literatürde RAAS gen polimorfizmleri ve AF ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çin’ de 148 persistan AF hastası ile 210 sağlıklı kontrolde yapılan bir çalışmada, ACE DD genotipinin AF ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁹⁰. Diğer bir

çalışmada ise, Japonya’ da hipertrofik kardiyomyopati hastalarında ACE II genotipine sahip olan hastalarda AF’ nin 3.2 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir⁹¹. Bu alanda geniş popülasyonlu tek bir çalışma mevcut olup bu çalışmada, ailesel olmayan yapısal AF’ li hastalarda ACE I/D, anjiyotensinojen M235T ile G-6A ve anjiyotensin II tip I reseptör gen polimorfizmlerine bakılmış ve M235T ve G-6A polimorfizmlerinin AF ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁹². Ancak Çinli hastalarda yapılan bu çalışmada lone AF’ li hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bilindiği gibi lone AF, altta yatan organik bir hastalığın olmadığı AF vakalarıdır ve bu hastalardaki AF nedeni bilinmemektedir. Danimarka’ dan bildirilen çalışmada ise 9235 sinus ritminde olan hasta çalışmaya alınmış ve 26 yıllık takip sonrasında AF gelişmiş olan 968 hasta incelendiğinde A-20C CC genotipinin tek başına ve ACE I/D polimorfizmi ile beraber artmış AF riskini öngörebildikleri bulunmuştur⁹³.

Bu bilgiler ışığında polikliniğimize başvuran AF hastalarında ACE I/D ve anjiyotensinojen (M235T, A-20C ve G-6A) gen polimorfizmlerinin sıklığını ve bu polimorfizmlerin AF ile ilişkisini araştırmayı planladık.

3. ARAŞTIRMA MATERYALİ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğinde AF tanısı konulan 18 yaş üstü 198 ardışık hasta alınmıştır. Hastalar, kronik AF tanısı olan veya paroksizmal AF atağı olup daha önce çekilen EKG veya 24 saatlik ritm Holter tetkiklerinde AF atağı gösterilmiş olan hastalardan oluşturuldu. Atriyal fibrilasyon atağı veya tanısı dokümente edilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya AF veya başka bir ritm problemi olmayan ancak diğer kardiyovasküler hastalıkları olan 98 hasta ve 127 tamamen sağlıklı kişi kontrol grupları olarak dahil edilmiştir.

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulunca onaylanmıştır. Tüm hastalardan çalışmayı katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya giren tüm hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, kardiyak risk profilleri belirlendi. EKG'si olmayan tüm hastaların sırt üstü yatar pozisyonda 25mm/sn hız ve 1mV/cm kalibrasyonla çekilmiş 12-derivasyonlu EKG kayıtları alındı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1) Bilinen kronik AF tanısı olan veya paroksizmal AF tanısı konulmuş ve daha önce çekilen EKG veya 24 saatlik ritm Holter tetkiklerinde AF atağı gösterilmiş olan 18 yaş üstü hastalar hasta grubu olarak alınmıştır.
- 2) Başka bir ritm problemi olmayan ancak altta yatan kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar kontrol grubu I olarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.
- 3) Tamamen sağlıklı kişiler ise kontrol grubu II olarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

3.2. Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- 1) Akut miyokard infarktüsü varlığı
- 2) Kalp cerrahisi sonrasında gelişen AF varlığı
- 3) Perikardit, miyokardit varlığı,
- 4) Hipertiroidizm varlığı
- 5) Pulmoner emboli veya diğer akut pulmoner hastalıkların (pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi) varlığı gibi sekonder AF nedenlerine sahip hastalar ile
- 6) Atriyal fibrilasyon atağı veya tanısı dokümente edilemeyen (EKG veya Holter tetkiki) hastalar
- 7) Kanser hastaları çalışmaya alınmadı.

3.3. Hastaların Ekokardiyografik değerlendirilmesi

Tüm hastalara General Electronic System Five VINGMED ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik incelemede, 2D, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile sol ventrikül odacık boyutları, duvar kalınlıkları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Teichholz yöntemi ile), sol atriyum çapı, kapak yetersizlik akımları ve varsa kapak darlık dereceleri değerlendirildi.

Sol ventrikül kitlesi (LVM); $0.8 (1.04 ([LVD + PW + IVS]^3 - [LVIDD]^3)) + 0.6$ g formülü ile; LVM indeksi (SVMI); LVM/vücut yüzey alanı ile hesaplandı. Sistolik pulmoner arter basıncı triküspit yetersizlik pik velositesinden elde edilen sağ ventrikül sistolik basıncına tahmini sağ atriyal basıncın eklenmesi ile hesaplandı.

Ekokardiyografik olarak aort yetersizliği “continuous wave Doppler” kullanılarak elde edilen aort yetersizliğinin diyastolik reversal akımında “pressure half time” (PHT) ölçülerek değerlendirildi; PHT 500ms’ nin üzerinde ise hafif, 200 – 500ms arasında ise orta, 200ms’ nin altında ise ağır aort yetersizliği olarak değerlendirildi. Aort darlığı “continuous wave Doppler” yöntemi ile elde edilen

aort darlığı akımının ortalama gradiyenti ile Bernoulli eşitliğinden yararlanılarak ölçülen kapak alanı ile değerlendirildi (Tablo II).

Tablo II. Aort darlığının değerlendirilmesi

	Hafif	Orta	Ağır
Mean gradient (mmHg)	<25	25 - 40	>40
Kapak alanı (cm ²)	>1.5	1.0 - 1.5	<1

Mitral yetersizliği “proximal isovelocity surface area” (PISA) yöntemi kullanılarak değerlendirildi (Tablo III). Ayrıca renkli Doppler ile jet akımının alanı ve sol atriyumun % kaçını kapladığına bakılarak da mitral yetersizliği değerlendirildi.

Tablo III. Mitral yetersizliğini değerlendirilmesi

	Hafif	Orta	Ağır
Regürjitan volüm (ml/atım)	<30	30 – 59	≥ 60
Regürjitan akım (%)	<30	30 – 49	≥ 50
Efektif regürjitan orifis area (EROA) (cm ²)	<20	20 – 39	≥ 40
Renkli akım jet alanı	<4 cm ² veya SA alanının <%20		>10 cm ² veya SA alanının >%40’ı

SA: sol atriyum

Mitral darlığını “continuous wave Doppler” kullanılarak elde edilen akımın mean gradiyenti ve PHT’ si ölçülerek değerlendirilmiştir. Ayrıca uygun olan hastalarda planimetrik olarak da mitral kapak alanı ölçülmüştür (Tablo IV).

Tablo IV. Mitral darlığının değerlendirilmesi

	Hafif	Orta	Ağır
Mean gradient (mmHg)	<5	5 – 10	>10
Kapak alanı (cm ²)	>1.5	1.0 – 1.5	<1.0
sPAB (mmHg)	30	30 – 50	>50

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

Çalışmamızda kapak hastalıkları için 1. derecenin üstünde olan kapak patolojileri anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. Hastaların Gen Polimorfizmlerinin Tayini

Çalışmaya dahil edilen hastaların her birinden ACE I/D gen polimorfizmi, anjiyotensinojen M235T, A-20C ve G-6A gen polimorfizmini araştırmak üzere 2 adet 2cc EDTA' lı tüpe venöz kan alındı. Bu kandan lökositlerin hemolizi ve hücre pelletinin sindirilmesi yoluyla DNA sağlandı. Tam kandan proteinaz K metoduyla genomik DNA ayırt edildi. DNA izolasyonu için Roche DNA izolasyon kiti kullanıldı. Tüm DNA' ların saflığı spektrofotometrik olarak kontrol edildi. Elde edilen DNA örnekleri, genotip tayinine kadar -20 °C' de saklandı. Genotiplemeyle uğraşan laboratuvar görevlileri klinik bulgulardan habersizdiler.

Genomik DNA analizi daha önce tanımlanmış olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çalışıldı⁹⁴. Genomik DNA, DNA izolasyon kiti ile elde edilip spesifik primerler kullanılarak PCR yöntemi ile amplifiye edildi. PCR ürünleri jel elektroforez sonrasında uygun DNA işaretleyicileri kullanılarak tanımlandı. Genetik çalışmalar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Moleküler Hematoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi .

3.4.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim I/D gen polimorfizmi tayini

Elde edilen DNA örneklerinde ACE geni I/ D polimorfizmi PCR tekniği ile tespit

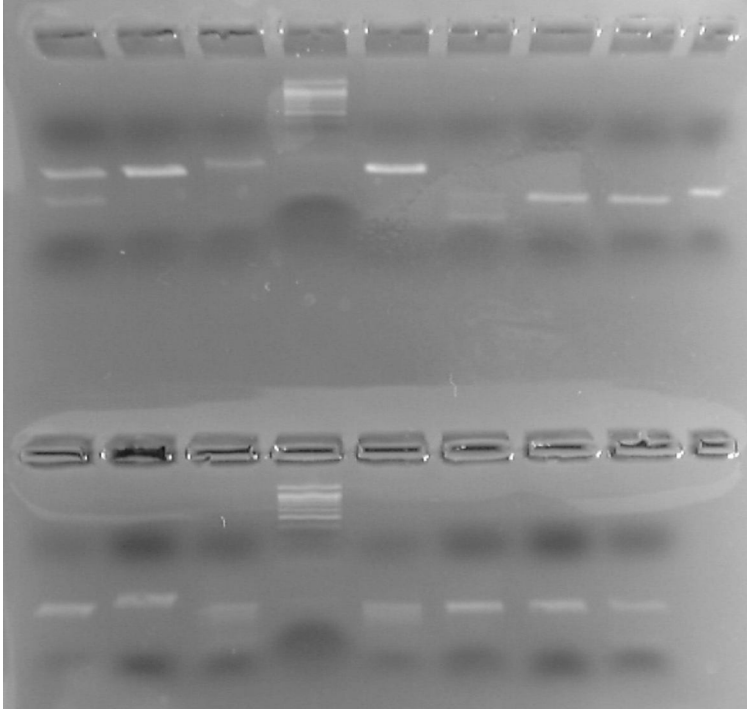
edildi. ACE DD polimorfizmi için İleri F: 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CCG CCA CTA 3', Geri R:5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA3' ve ACE I/D polimorfizmi için F: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3', R: 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3' primerleri kullanıldı. PCR koşulları ilk 5 dakika denatürasyonla sağlandı ve ardından tekrarlayan döngüler; 95 C°de 1 dakika denatürasyon, 70 C°de 1 dakika bağlanma ve 72 C°de 1 dakika uzama olarak gerçekleşti. Bu döngü 5 kez tekrarlandı ve son uzama 10 dakika olacak şekilde bağlanma ısı 5 döngüde 65 C° ve 60 C°'ye azaltıldı, ardından 25 döngü sonrası 60 C°'ye azaltıldı.

Amplifikasyon ürünleri %2' lik agaroz jel elektroforezi ile ayrıldı ve etidyum bromür boyası ile DNA, ultraviyole ışığında görünür hale getirildi. 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. İşlem sonunda transluminatör ile ultraviyole altında jel incelenerek yapılan yorumlama ile toplam 2 saat 30 dakika içerisinde 3 çeşit genotip görüntüsü elde edildi.

3.4.2 Anjiyotensinojen gen polimorfizm tayini

Anjiyotensinojen genomik DNA fragmanları PCR kullanılarak amplifiye edildi. İleri ve geri primerleri anjiyotensinojen genomik sekansından seçildi. Anjiyotensinojen geni exon 2' de +921' den +940 sekansında yer alan ileri primeri: 5'-GAT GCG CAC AAG GTC CTG TC-3'; +1255'den +1274'de yer alan geri primeri: 5'-GCC AGCAGA GAG GTT TGC CT-3' idi. 50 µl hacmindeki PCR karışımında 0.5µg DNA, 0.15nmol/l dNTP ve 1U Taq polimeraz içermekteydi. PCR koşulları ilk olarak 3 dakika denatürasyonla sağlandı sonrasında tekrarlayan döngülerle; 95 C°' de 1 dakika denatürasyon, 60 C°' de 45 saniye bağlanma ve 72 C°' de 1 dakika uzama ve son uzama 10 dakika olmak üzere 30 döngü şeklinde gerçekleştirildi. PCR ürünleri %2' lik etidyum bromür boyası ile DNA, ultraviyole ışığında görünür hale getirildi. Şekil IV' de anjiyotensinojen gen polimorfizmleri gösterilmiştir.

Şekil IV. İlk 5'i G-6A, son 5'i A-20C, aradakiler M235T polimorfizmini göstermektedir.



3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma popülasyonunu 198 adet AF' si olan hasta, 100 adet kardiyovasküler hastalığı olan ancak AF' si olmayan hasta ve 127 adet sağlıklı kişi oluşturmaktadır. Ancak istatistiksel analiz için bu popülasyon içinden yaş ve cinsiyet uyumlu 150 AF hastası ile 100 adet kardiyovasküler hastalığı olan ancak AF' si olmayan hasta ve 100 adet sağlıklı kişi rastgele seçilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 for windows software programı kullanılmıştır. Kalitatif değerler net değer ve toplamın yüzdesi olarak ifade edilmiş, buna karşılık kantitatif değerler ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir. Parametrik kantitatif verilerin karşılaştırılmasında "Student - T" (2 grup karşılaştırılırken) ve ANOVA testi (3 grup karşılaştırılırken) ve nonparametrik dağılım gösteren kantitatif verilerin karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U test" (2 grup karşılaştırılırken) ve Kruskal-Wallis testi (3 grup karşılaştırılırken) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanması için "Chi-Square" ve örnek sayısı 5'in altında olan

durumlarda ise “Fisher’s Exact” testi kullanıldı. Atriyal fibrilasyon için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için logistik regresyon modeli oluşturuldu. Tüm istatistiksel çalışmalarda p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi. Çalışmamız Hardy Weinberg eşitliliğine uygundu.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Populasyonunun Genel Özellikleri

Çalışmamızın populasyonunu 198 adet AF' si olan hasta, 100 adet kardiyovasküler hastalığı olan ancak AF' si olmayan hasta ve 127 adet sağlıklı kişi oluşturmaktadır. İstatistiksel analiz için bu populasyon içinden yaş ve cinsiyet uyumlu 150 AF hastası ile 100 adet kardiyovasküler hastalığı olan ancak AF' si olmayan hasta ve 100 adet sağlıklı kişi rastgele seçilmiştir. Grupların genel özellikleri Tablo V' te gösterilmiştir.

Tablo V. Gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması

	AF (+) Hasta (n= 150)	AF (-) Hasta (n= 100)	Sağlıklı Kontrol (n= 100)	P
Cinsiyet (K/E)	66/84	37/63	42/58	0.541
Yaş (yıl)	68.0 ± 9.9 (41 – 87)	65.7 ± 12.1 (39 – 91)	68.0 ± 10.3 (44 – 89)	0.202
VKİ (kg/m²)	27.51 ± 5.13	27.59 ± 4.15	28.01 ± 4.42	0.692
Sigara (n – %)	56 (% 37.3)	39 (%39.0)	38 (%38.0)	0.965
HT (n – %)	115 (% 76.7)	83 (%83.0)		0.227
DM (n – %)	38 (% 25.3)	44 (%44.0)		0.002
İKH (n – %)	41 (% 27.3)	56 (%56.0)		<0.001
Kapak hastalığı (n – %)	115 (% 76.7)	32 (%32.0)		<0.001
HL (n – %)	58 (% 38.7)	56 (%56.0)		0.007
KBY (n – %)	31 (% 20.7)	28 (%28.0)		0.181
SVO (n – %)	40 (% 26.7)	13 (%13.0)		0.010

VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, DM: diyabet, İKH: iskemik kalp hastalığı, HL: hiperlipidemi, KBY: kronik böbrek yetersizliği, SVO: serebrovasküler olay

Atriyal fibrilasyonu olan hastaların 31' i paroksizmal, 5' i persistan ve 114' ü kronik AF olarak ACC/AHA' nın kriterlerine uygun olarak sınıflandırıldı. Atriyal fibrilasyon nedeni olarak 115 hastada kalp kapak hastalığı sorumlu tutulurken 6 hasta lone AF olarak değerlendirilmiştir.

4.2. Atriyal Fibrilasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Fizik Muayene ve Laboratuvar Özellikleri

Atriyal fibrilasyonlu hastaların ve AF' si olmayan hastaların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri tablo VI' da gösterilmiştir. Glukoz ve trigliserit düzeyleri ile kalp tepe atım hızları iki grup arasında istatistiksel olarak farklı idi.

Tablo VI. Atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan hastalarının fizik muayene ve laboratuvar özellikleri

	AF (+) Hasta (n= 150)	AF (-) Hasta (n= 100)	P
Sistolik KB (mmHg)	128.9 ± 19.4	130.8 ± 20.7	0.453
Diastolik KB (mmHg)	75.9 ± 13.1	75.1 ± 15.6	0.675
Nabız (/dk)	81 ± 17	73 ± 12	<0.006
Glukoz (mg/dL)	108 ± 30	122 ± 44	0.003
HbA1c (%)	6.1 ± 1.3	6.4 ± 1.5	0.328
BUN (mg/dL)	26 ± 15	25 ± 14	0.638
Kreatinin (mg/dL)	1.32 ± 1.30	1.17 ± 0.57	0.316
Na (mmol/L)	141 ± 4	141 ± 3	0.668
K (mmol/L)	4.4 ± 0.6	4.5 ± 0.6	0.795
CRP (mg/L)	6.04 ± 5.11	7.61 ± 8.00	0.350
Kolesterol (mg/dL)	177 ± 44	183 ± 47	0.263
Trigliserit (mg/dL)	125 ± 78	150 ± 77	0.018
HDL-kolesterol (mg/dL)	45 ± 13	44 ± 11	0.494
LDL-kolesterol (mg/dL)	105 ± 38	108 ± 35	0.648
Hemoglobin (g/dL)	14.2 ± 1.9	13.3 ± 1.6	0.444
Trombosit (/mm³)	241 ± 86	257 ± 81	0.145
TSH (uIU/mL)	1.77 ± 1.20	1.89 ± 1.23	0.482

KB: kan basıncı, BUN: kan üre nitrojeni, Na: sodyum, K: potasyum, CRP: C reaktif protein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, TSH: tiroid stimulan hormon

Atriyal fibrilasyonlu hastaların ve AF' si olmayan hastaların ekokardiyografik bulguları Tablo VII' de gösterilmiştir. Sol atriyum çapı, LVMİ ve sistolik pulmoner arter basıncı AF' si olan hastalarda anlamlı olarak yüksekti.

Tablo VII. Atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik bulguları

	AF (+) Hasta (n= 198)	AF (-) Hasta (n= 98)	P
SA (cm)	4.98 ± 0.78	4.04 ± 0.52	<0.001
SVD (cm)	5.11 ± 0.82	4.96 ± 0.73	0.137
SVS (cm)	3.47 ± 1.11	3.31 ± 0.99	0.290
IVS (cm)	1.21 ± 0.17	1.18 ± 0.13	0.110
PW (cm)	1.14 ± 0.16	1.09 ± 0.12	0.056
EF (%)	53 ± 11	53 ± 13	0.913
SVMİ (g/m²)	162.7 ± 48.0	147.6 ± 38.2	0.010
SPAB (mmHg)	45 ± 13	36 ± 13	<0.001

SA: sol atrium çapı, SVD: sol ventrikül diyastol sonu çap, SVS: sol ventrikül sistol sonu çap, IVS: interventriküler septum, PW: arka duvar, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SVMİ: sol ventrikül kitle indeksi, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

Atriyal fibrilasyonlu hastaların 107' sinde eser/hafif derecede, 9' unda orta derecede ve 5' inde ağır derecede aort yetersizliği mevcuttu. Hastaların 8' inde hafif, 2' sinde orta ve 2' sinde ağır aort darlığı mevcuttu. Hastaların 51' inde hafif, 66' sinda orta ve 21' inde ağır derecede mitral yetersizliği; 3' ünde hafif, 6' sinda orta ve 1' inde ağır derecede mitral darlığı mevcuttu. Hastaların 49' unda hafif, 53' ünde orta ve 42' sinde ağır triküspit yetersizliği mevcuttu.

Atriyal fibrilasyonu olmayan hastaların 51' inde eser/hafif ve 5' inde orta derecede aort yetersizliği; 4' ünde hafif aort darlığı; 66' sinda hafif, 20' sinde orta ve 6' sinda ağır mitral yetersizliği; 69' unda hafif, 9' unda orta ve 4' ünde ağır derecede triküspid yetersizliği mevcuttu.

4.3. Çalışma Gruplarında ACE I/D, M235T, A-20C ve G-6A Gen Polimorfizmlerinin Dağılımı

Çalışma gruplarında ACE I/D, M235T, A-20C ve G-6A polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları Tablo VIII' de gösterilmiştir.

Tablo VIII. Çalışma gruplarında ACE I/D, M235T, A-20C ve G-6A polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımları

	AF (+) Hasta (n= 150)	AF (-) Hasta (n= 100)	Sağlıklı Kontrol (n=100)	P
ACE D alleli (n – %)	186 (%62.0)	106 (%53.0)	118 (%59.0)	0.134
ACE I alleli (n – %)	114 (%38.0)	94 (%47.0)	82 (%41.0)	0.134
ACE DD genotipi (n – %)	61 (%40.7)	39 (%39.0)	42 (%42.0)	0.910
ACE ID genotipi (n – %)	64 (%42.7)	28 (%28.0)	34 (%34.0)	0.054
ACE II genotipi (n – %)	25 (%16.7)	33 (%33.0)	24 (%24.0)	0.011
M235T M alleli (n – %)	130 (%43.3)	112 (%56.0)	97 (%48.5)	0.021
M235T T alleli (n – %)	170 (%56.7)	88 (%44.0)	103 (%51.5)	0.021
M235T MM genotipi (n – %)	33 (%22.0)	23 (%23.0)	9 (%9.0)	0.014
M235T MT genotipi (n – %)	64 (%42.7)	66 (%66.0)	79 (%79.0)	<0.001
M235T TT genotipi (n – %)	53 (%35.3)	11 (%11.0)	12 (%12.0)	<0.001
A-20C A alleli (n – %)	223 (%74.3)	143 (%71.5)	143 (%71.5)	0.707
A-20C C alleli (n – %)	77 (%25.7)	57 (%28.5)	57 (%28.5)	0.707
A-20C AA genotipi (n – %)	84 (%56.0)	51 (%51.0)	53 (%53.0)	0.729
A-20C AC genotipi (n – %)	55 (%37.6)	41 (%41.0)	37 (%37.0)	0.764
A-20C CC genotipi (n – %)	11 (%7.4)	8 (%8.0)	10 (%10.0)	0.750
G-6A A alleli (n – %)	129 (%43.0)	139 (%69.5)	135 (%67.5)	<0.001
G-6A G alleli (n – %)	171 (%57.0)	61 (%30.5)	65 (%32.5)	<0.001
G-6A AA genotipi (n – %)	41 (%27.3)	50 (%50.0)	47 (%47.0)	<0.001
G-6A GA genotipi (n – %)	47 (%31.3)	39 (%39.0)	41 (%41.0)	0.238
G-6A GG genotipi (n – %)	62 (%41.4)	11 (%11.0)	12 (%12.0)	<0.001

ACE I ve D allel dağılımları 3 grup arasında benzerdi. ACE I/D polimorfizmi

genotip dağılımları incelendiğinde DD ve ID genotip sıklıkları her 3 grupta benzerdi. Ancak ACE II genotip dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermekte idi ($p=0.011$). Posthoc analize göre AF' si olan hastalarda ACE II genotip frekansı (%16.7) AF' si olmayan hastaların (%33.0) ACE II genotip frekansından anlamlı olarak düşüktü ($p=0.003$).

M235T allel dağılımları üç grup arasında anlamlı olarak farklı idi ($p=0.021$). Posthoc analize göre, AF' li hastalardaki T allel frekansı (%56.7) AF'si olmayan hastalardan (%44.0) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.005$). Gruplar arasında genotip dağılımları da anlamlı farklılık göstermekte idi. AF' li hastalarda TT genotip sıklığı (%35.3) hem AF' si olmayan hastalardan (%11.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%12.0, $p<0.001$) anlamlı olarak yüksekti. Buna karşılık, AF' li hastalardaki MT genotip sıklığı ise (%42.7) hem AF' si olmayan hastalardan (%66.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%79.0, $p<0.001$) anlamlı olarak azdı.

A-20C allel dağılımları ve genotip dağılımları her üç grupta benzer idi.

G-6A allel dağılımları üç grup arasında anlamlı olarak farklı idi ($p<0.001$). Posthoc analize göre, AF' li hastalardaki G allel frekansı (%57.0) hem AF'si olmayan hastalardan (%30.5, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%32.5, $p<0.001$) anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında genotip dağılımları da anlamlı farklılık göstermekte idi. AF' li hastalarda GG genotip sıklığı (%41.4) hem AF' si olmayan hastalardan (%11.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%12.0, $p<0.001$) anlamlı olarak yüksekti. Buna karşılık, AF' li hastalardaki AA genotip sıklığı ise (%27.3) hem AF' si olmayan hastalardan (%50.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%47.0, $p=0.001$) anlamlı olarak azdı.

4.4. Univariate Analizlere göre ACE I/D, M235T, A-20C ve G-6A Gen Polimorfizmlerinin Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Parametreler

Univariate analize göre AF ile anlamlı ilişki gösteren allel ve genotipler Tablo IX' da gösterilmiştir.

Tablo IX. Atriyal fibrilasyon ile anlamlı ilişki gösteren allel ve genotipler (univariate analiz sonuçları)

	Odds Ratio	%95 Güvenilirlik Aralığı	P
ACE D alleli	1.992	1.175 – 3.377	0.010
ACE ID genotipi	1.656	1.066 – 2.574	0.025
M235T M alleli	0.238	0.137 – 0.412	<0.001
M235T TT genotipi	4.205	2.430 – 7.277	<0.001
G-6A G alleli	2.504	1.591 – 3.941	<0.001
G-6A GG genotipi	5.422	3.152 – 9.328	<0.001

ACE I/D gen polimorfizmi ile AF arasındaki ilişki incelendiğinde D allel varlığının AF riskini 1.99 kat arttırdığı (%95 güvenilirlik aralığı 1.175 – 3.377, p= 0.010); ID genotipinin ise non ID genotiplerine (DD ve II genotipleri) göre AF riskini 1.66 kat arttırdığı (%95 güvenilirlik aralığı 1.066 – 2.574, p= 0.025) saptandı.

Anjiyotensinojen M235T polimorfizmi ile AF arasındaki ilişki incelendiğinde M allel varlığının AF riskini 4.20 kat azalttığı (%95 güvenilirlik aralığı 2.43 – 7.28, p<0.001) ve TT genotipinin ise non TT genotiplerine (MM ve MT genotipleri) göre AF riskini 4.21 kat arttırdığı (%95 güvenilirlik aralığı 2.430 – 7.277, p<0.001) saptandı.

Anjiyotensinojen A-20C polimorfizmi allel ve genotip dağılımları ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Anjiyotensinojen G-6A polimorfizmi ile AF arasındaki ilişki incelendiğinde G allel varlığının AF riskini 2.50 kat (%95 güvenilirlik aralığı 1.591 – 3.941, p<0.001), GG genotipinin ise non GG genotiplerine (AA ve GA genotipleri) göre AF riskini 5.42 kat arttırdığı (%95 güvenilirlik aralığı 3.152 – 9.328, p<0.001) saptandı.

4.5. Multivariete Analizlere göre Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Parametreler

Atriyal fibrilasyonun bağımsız belirleyicilerini tespit etmek için lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo X). Atriyal fibrilasyonun bağımlı değişken olarak alındığı bu modele cinsiyet, yaş, sigara, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kalp kapak hastalığı ile ACE I/D, anjiyotensinojen

M235T, A-20C ve G-6A polimorfizmi genotip ve allelleri bağımsız değişkenler olarak alındı. Modelin “adjusted R square” değeri 0.714 ve p değeri <0.001 idi.

Lojistik regresyon analizi sonucunda ACE I/D polimorfizmi D alleli (p= 0.047, OR: 3.199, %95 güvenilirlilik aralığı: 1.234 – 19.374), anjiyotensinojen M235T polimorfizmi M alleli (p= 0.038, OR: 0.217, %95 güvenilirlilik aralığı: 0.016 – 0.584) ve TT genotipi (p= 0.004, OR: 6.100, %95 güvenilirlilik aralığı: 3.840 – 32.996), G-6A polimorfizmi G alleli (p<0.001, OR: 4.296, %95 güvenilirlilik aralığı: 1.256 – 14.689) ve GG genotipi (p<0.001, OR: 9.979, %95 güvenilirlilik aralığı: 1.919 – 20.849) ile sol atriyum çapı (p<0.001, OR: 1.327, %95 güvenilirlilik aralığı: 1.184 – 1.464) ve kalp kapak hastalığı (p= 0.043, OR: 2.911, %95 güvenilirlilik aralığı: 1.107 – 8.475) AF’ nin bağımsız prediktörleri olarak bulundu.

Tablo XIX. Multivariate analize göre atriyal fibrilasyon ile ilişkili parametreler

Bağımsız değişkenler	Stantardize edilmiş beta katsayısı	“Exponential B” Değeri	P
Kadın cinsiyet	1.121	3.068	0.052
Yaş	0.008	1.008	0.716
Sigara	0.062	1.064	0.899
Hipertansiyon	- 0.638	0.529	0.288
Diyabet	- 1.048	0.359	0.056
İskemik kalp hastalığı	- 1.052	0.349	0.053
Kronik böbrek yetersizliği	- 0.333	0.717	0.518
Sol atriyum çapı	0.283	1.327	<0.001
Sol ventrikül kitle indeksi	- 0.001	0.999	0.864
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	0.034	1.034	0.159
Kapak hastalığı	1.068	2.911	0.043
ACE I/D polimorfizmi D alleli	1.163	3.199	0.047
ACE I/D polimorfizmi ID genotipi	0.022	1.022	0.966
Anjiyotensinojen M235T polimorfizmi M alleli	- 1.528	0.217	0.038
Anjiyotensinojen M235T polimorfizmi TT genotipi	1.808	6.100	0.004
Anjiyotensinojen A-20C A alleli	0.345	1.412	0.349
Anjiyotensinojen A-20C polimorfizmi CC genotipi	- 1.245	0.288	0.154
Anjiyotensinojen G-6A G alleli	1.458	4.296	0.020
Anjiyotensinojen G-6A polimorfizmi GG genotipi	2.301	9.979	<0.001

5. TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon sık karşılaşılan bir aritmi olup hem hastaların yaşam kalitesini azaltmakta hem de var olan hastalıkların prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle günümüzde AF gelişiminin önlenmesi ve AF' ye yönelik koruyucu tedaviler ön plana çıkmaktadır.

Atriyal fibrilasyon gelişiminde çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan biri atriyal duvar gerilimidir. Atriyumlardaki duvar gerilimi RAAS' ı aktive etmekte ve duvar gerilimine bağlı olarak anjiyotensin II ve TGFB-1 düzeyleri artmaktadır⁵⁶. Anjiyotensin II fibroblastların proliferasyonuna neden olarak atriyal dokuda fibrosizin gelişmesine yol açar ve dolayısı ile AF' de tespit edilen patoanatomik değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır⁵⁷. Bu veriler ışığında, ACE inhibisyonun ve anjiyotensin II reseptör blokajının fibrozisi azaltarak AF' yi önleyebileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır^{57,58}. Yapılan meta-analizde ACE inhibitörü ve ARB kullanımının AF gelişim riskini %28 oranında azalttığı saptanmıştır⁹⁵. Kalp yetersizliğine sahip hastalarda ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör bloker kullanımının AF gelişimini azalttığını gösteren 4 çalışma mevcut olup metaanalizlerde bu ajanların AF gelişiminin %44 azalttıkları saptanmıştır (p= 0.007, %95 güvenilirlik aralığı: 15 – 63)^{85,96,97,98}. Çalışmalara göre hipertansiyon AF gelişimini arttırmakta olup “The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE)” çalışmasında hipertansiyonu olan hastalarda losartan kullanımı ile AF gelişiminin azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada önemli bir nokta çalışmaya alınan hastaların SVH' ye sahip olmalarıdır¹⁵. Yine ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin AF' li hastalarda kardiyoversiyon sonrası AF rekürensini azalttıkları saptanmıştır^{86, 99}.

Atriyal fibrilasyonda RAAS' ın öneminden yola çıkarak RAAS polimorfizmlerinin AF ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde AF ile RAAS gen polimorfizmleri arasında ilişkileri inceleyen az sayıda çalışma mevcut olup, Türk toplumunda yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamız bu açıdan önemli olup AF' li hastalarımızda ACE ve anjiyotensinojen gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Çalışmamızda 3 grup karşılaştırıldığında AF' si olan hastalarda ACE II genotip

frekansı AF' si olmayan hastalardaki ACE II genotip frekansından anlamlı olarak düşük iken M235T T allel frekansı ve TT genotip sıklığı, G-6A G allel frekansı ve GG genotip sıklığı AF' li hastalarda anlamlı olarak yüksekti. Mevcut bulgularımız Türk populasyonunda da RAAS polimorfizmlerinin AF ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

ACE D alleli yüksek plazma ve kardiyak ACE aktivitesi ile ilişkili olup yüksek anjiyotensin II düzeylerine sebep olmaktadır. Ayrıca ani ölüm ve AF gibi aritmilerin riskini arttırdığına dair çalışmalar da bildirilmiştir^{90,100,101,102,103,104}. Darbar ve arkadaşları tarafından İtalya' da yapılan çalışmada ACE D alleli taşıyan AF' li hastalarda antiaritmik tedaviye verilen yanıtın daha az olduğu bildirilmiştir¹⁰⁵. Çin' den bildirilen başka bir çalışmada ise ACE I/D polimorfizmi ile AF arasında ilişki saptanmamışken⁹² Danimarka' dan bildirilen çalışmada anjiyotensinojen A-20C CC genotipinin tek başına ve ACE DD genotipi ile beraber AF riskini belirlemede önem taşıdığını ortaya koymuştur⁹³. Çalışmamızda univariate analizde ACE I/D polimorfizmi D allel varlığının AF riskini 1.99 kat arttırdığı, ID genotipinin ise non ID genotiplerine (DD ve II genotipleri) göre AF riskini 1.66 kat arttırdığı saptandı. Çalışmamızda multivariate analiz sonrasında ACE I/D polimorfizmi D allel varlığının AF riskini 3.2 kat arttırdığı saptandı. Bildirilen farklı sonuçlar toplumların genetik kompozisyonundaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Anjiyotensinojen polimorfizmi ve AF ile ilgili yapılmış çok az çalışma mevcut olup bu çalışmalarda Çin ve Danimarka' dan rapor edilmiştir^{92,93}. Çalışmamızda anjiyotensinojen M235T polimorfizmi M allel varlığının AF riskini 4.20 kat azalttığı, TT genotipinin ise non TT genotiplerine (MM ve MT genotipleri) göre AF riskini 4.21 kat arttırdığı saptandı. Bu durum multivariate analizde de devam etmekte olup TT genotipinin AF riskini 6.1 kat arttırdığı, M allel varlığının AF' ye karşı koruyucu olduğu görüldü. Çin' den bildirilen iki çalışmada AF ile M235T arasında ilişkili olduğu rapor edilirken, Danimarka' dan bildirilen başka bir çalışmada ise M235T polimorfizmi ile AF arasında ilişki saptanmamıştır^{92,93,106}.

Ravn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada A-20C CC genotipinin AF riskini 1.5 kat arttırdığı gösterilirken, çalışmamızda Tsai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzer olarak anjiyotensinojen A-20C polimorfizmi açısından AF ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı^{92,93}.

Çalışmamızda anjiyotensinojen G-6A G alleli ve GG genotipinin AF riskini anlamlı olarak arttırdığı görüldü. Univariate analizde G allel varlığının AF riskini 2.5 kat arttırdığı, GG genotipinin ise 5.4 kat arttırdığı saptandı. Bu ilişkilerin multivariate analiz sonrasında da devam ettiği görüldü. Çalışmamızın sonuçları Tsai ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik gösterirken Ravn ve arkadaşlarının Danimarkalı hastalarda yaptığı çalışmada AF ile G-6A arasında ilişki saptanmamıştır^{92,93}.

Framingham çalışmasında kapak hastalığına sahip olmanın AF riskini erkeklerde 1.8 kat, kadınlarda 3.4 kat arttırdığı gösterilmiştir²⁶. Benzer olarak çalışmamızda da, kapak hastalığına sahip olmanın AF riskini 2.9 kat arttırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sol atriyal çapın AF ile ilişkili olduğu görüldü. Henry ve arkadaşları tarafından izole mitral stenoz, aort kapak hastalığı veya asimetrik septal hipertrofiye sahip 265 hastada yapılan çalışmada sol atriyal çapın 40mm' yi aştığında AF' nin daha sık bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmada sinus ritminden geçici AF ve kronik AF' ye geçişte atriyal çaptaki kademeli artışın AF gelişiminden sorumlu olduğu saptanmıştır¹⁰⁷. Framingham çalışmasında da, ekokardiyografik olarak sol atriyum boyutlarındaki her 5mm' lik artışın AF gelişimini 1.39 kat arttırdığı bulunmuştur¹⁰⁸. Çalışmamızda da Framingham çalışmasına benzer olarak, sol atriyum çapında her 1 mm' lik artışın AF riskini 1.32 kat arttırdığı saptanmıştır.

Atriyal fibrilasyonun kendisi atriyal dilatasyona neden olduğu gibi altta yatan hastalıkların (örn; hipertansiyon ve kapak hastalıkları) kendileri de atriyal dilatasyona neden olmaktadır. Örneğin hipertansif hastalardaki atriyal dilatasyon sol ventrikül doluş basıncının artışı veya sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda yapılan multivariate analizde LVMİ ile AF arasında ilişki saptanmamıştır. Romatizmal kalp kapak hastalığı ile ilişkili olmayan AF hastalarında ekokardiyografik risk belirteçlerini araştıran Framingham çalışmasında da çalışmamıza benzer olarak LVM ile AF arasında ilişki gösterilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda AF ile anjiyotensinojen gen polimorfizmleri arasında ilişki saptanmış olup çalışmamızın küçük ölçekli bir çalışma olması

sebebiyle bu durumun genel popülasyonda kullanılabilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın ışığında yapılacak gen çalışmalarında diğer faktörlerin tamamiyle dışlanabilmesi için lone AF hasta popülasyonunun özellikle incelenmesinde büyük yarar olduğu düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

Atriyal fibrilasyon hastalarında ACE I/D gen polimorfizmi ve anjiyotensinojen M235T, A-20C ve A-6G polimorfizmlerinin sıklığının araştırıldığı çalışmamıza 150 adet atriyal fibrilasyonu olan hasta, 100 adet atriyal fibrilasyonu olmayan hasta ve 127 adet sağlıklı kişi alınmıştır.

Çalışmamızın sonucunda;

- 1) ACE I ve D allel dağılımları 3 grup arasında benzerdi.
- 2) ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları incelendiğinde DD ve ID genotip sıklıkları her 3 grupta benzerdi. Ancak ACE II genotip dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermekte idi ($p= 0.011$). Posthoc analize göre AF' si olan hastalarda ACE II genotip frekansı (%16.7) AF' si olmayan hastaların (%33.0) ACE II genotip frekansından anlamlı olarak düşüktü ($p= 0.003$).
- 3) M235T allel dağılımları üç grup arasında anlamlı olarak farklı idi ($p= 0.021$). Posthoc analize göre, AF' li hastalardaki T allel frekansı (%56.7) AF'si olmayan hastalardan (%44.0) anlamlı olarak yüksekti ($p= 0.005$).
- 4) Gruplar arasında anjiyotensinojen M235T polimorfizmi genotip dağılımları anlamlı farklılık göstermekte idi. AF' li hastalarda TT genotip sıklığı (%35.3) hem AF' si olmayan hastalardan (%11.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%12.0, $p<0.001$) anlamlı olarak yüksekti. Buna karşılık, AF' li hastalardaki MT genotip sıklığı ise (%42.7) hem AF' si olmayan hastalardan (%66.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%79.0, $p<0.001$) anlamlı olarak azdı.
- 5) A-20C allel dağılımları ve genotip dağılımları her üç grupta benzer idi.
- 6) A-6G allel dağılımları üç grup arasında anlamlı olarak farklı idi ($p<0.001$). Posthoc analize göre, AF' li hastalardaki G allel frekansı (%57.0) hem AF'si olmayan hastalardan (%30.5, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%32.5, $p<0.001$) anlamlı olarak yüksekti.
- 7) Gruplar arasında A-6G polimorfizmi genotip dağılımları da anlamlı farklılık göstermekte idi. AF' li hastalarda GG genotip sıklığı (%41.4) hem AF' si olmayan hastalardan (%11.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%12.0, $p<0.001$)

anlamli olarak yuaksekti. Buna karşilik, AF' li hastalardaki AA genotip sikligi ise (%27.3) hem AF' si olmayan hastalardan (%50.0, $p<0.001$) hem de sağlıklı kontrollerden (%47.0, $p= 0.001$) anlamli olarak azdı.

8) ACE I/D gen polimorfizmi ile AF arasındaki ilişki incelendiğinde D allel varlığının AF riskini 1.99 kat arttırdığı (%95 gúvenilirlik aralığı 1.175 – 3.377, $p= 0.010$); ID genotipinin ise non ID genotiplerine (DD ve II genotipleri) gúre AF riskini 1.66 kat arttırdığı (%95 gúvenilirlik aralığı 1.066 – 2.574, $p= 0.025$) saptandı.

9) Anjiyotensinojen M235T polimorfizmi ile AF arasındaki ilişki incelendiğinde M allel varlığının AF riskini 4.20 kat azalttığı (%95 gúvenilirlik aralığı 2.43 – 7.28, $p<0.001$) ve TT genotipinin ise non TT genotiplerine (MM ve MT genotipleri) gúre AF riskini 4.21 kat arttırdığı (%95 gúvenilirlik aralığı 2.430 – 7.277, $p<0.001$) saptandı.

10) Anjiyotensinojen A-20C polimorfizmi allel ve genotip dağılımları ile AF arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanmadı.

11) Anjiyotensinojen A-6G polimorfizmi ile AF arasındaki ilişki incelendiğinde G allel varlığının AF riskini 2.50 kat (%95 gúvenilirlik aralığı 1.591 – 3.941, $p<0.001$), GG genotipinin ise non GG genotiplerine (AA ve AG genotipleri) gúre AF riskini 5.42 kat arttırdığı (%95 gúvenilirlik aralığı 3.152 – 9.328, $p<0.001$) saptandı.

12) Atriyal fibrilasyonun bağımsız prediktórlerinin değerlendirmek için oluşturulan lojistik regresyon analizi sonucunda ACE I/D polimorfizmi D alleli ($p= 0.047$, OR: 3.199, %95 gúvenilirlik aralığı: 1.234 – 19.374), anjiyotensinojen M235T polimorfizmi M alleli ($p= 0.038$, OR: 0.217, %95 gúvenilirlik aralığı: 0.016 – 0.584) ve TT genotipi ($p= 0.004$, OR: 6.100, %95 gúvenilirlik aralığı: 3.840 – 32.996), A-20G polimorfizmi G alleli ($p<0.001$, OR: 4.296, %95 gúvenilirlik aralığı: 1.256 – 14.689) ve GG genotipi ($p<0.001$, OR: 9.979, %95 gúvenilirlik aralığı: 1.919 – 20.849) ile sol atriyum çapı ($p<0.001$, OR: 1.327, %95 gúvenilirlik aralığı: 1.184 – 1.464) ve kalp kapak hastalığı ($p= 0.043$, OR: 2.911, %95 gúvenilirlik aralığı: 1.107 – 8.475) AF' nin bağımsız prediktórleri olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

-
- ¹ Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- ² ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of the Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.
- ³ Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666–72.
- ⁴ Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711– 6.
- ⁵ Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bealey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur Heart J* 2001;22:693–701.
- ⁶ Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469-73.
- ⁷ Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–41.
- ⁸ Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–2461.
- ⁹ Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–84.
- ¹⁰ Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D’Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042– 6.

-
- ¹¹ Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(suppl):2N–9N.
- ¹² Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000;139:814–819.
- ¹³ Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003; 91:9G–14G.
- ¹⁴ Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98:476–484.
- ¹⁵ Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen S, Lindholm L. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.
- ¹⁶ Onat A, editör. Türk erişkinlerde kalp sağlığı (TEKHARF). Soydan İ. Hipertansiyon ile ilgili TEKHARF çalışması verileri ve yorumu. Argos İletişim, 2003. İstanbul.
- ¹⁷ Miller JT, O'Rourke RA, Crawford MH. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1048–1051.
- ¹⁸ Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306: 1018–1022.
- ¹⁹ Tedesco MA, Di Salvo G, Ratti G, Natale F, Iarussi D, Iacono A. Left atrial size in 164 hypertensive patients: an echocardiographic and ambulatory blood pressure study. *Clin Cardiol* 2001;24:603–607.
- ²⁰ Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002;39:739–743.
- ²¹ Barbier P, Alioto G, Guazzi MD. Left atrial function and ventricular filling in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:165–170.

-
- ²² Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Kumagai K, Umemoto K, Sakai A, Kondoh N, Minamino T, Hoki N. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991;83:162–169.
- ²³ Guidera SA, Steinberg JS. The signal-averaged P wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1645–1651.
- ²⁴ Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:833–842.
- ²⁵ King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995– 2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414–31.
- ²⁶ Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840– 4.
- ²⁷ Mohammad MR, Hashemzade M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol.*2005; 105(3): 315 – 8.
- ²⁸ Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102:67–74.
- ²⁹ Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Mouroux AL, Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.
- ³⁰ Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328 –35.
- ³¹ Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194 –99
- ³² Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008;101:634 – 8.

-
- ³³ Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006–10.
- ³⁴ Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886–91
- ³⁵ Toutouzas K, Drakopoulou M, Dilaveris P, Vaina S, Gatzoulis K, Karabelas J, Riga M, Stefanadi E, Synetos A, Vlasis K, Stefanadis C. Inflammation in lone atrial fibrillation: New insights by coronary sinus thermography. *Int J Cardiol.* 2008 Jul 31.
- ³⁶ Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2008 Mar 11;117(10):1255-60.
- ³⁷ Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB , Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004 Nov 24;292(20):2471-7.
- ³⁸ Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
- ³⁹ Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983;106:284-91.
- ⁴⁰ Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1039-45.
- ⁴¹ Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirilina PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretzky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a sub-study of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
- ⁴² Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, de Champlain J, Bichet D, Moyé LA, Pfeffer M. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J.* 1998 Oct;19(10):1552-63.

-
- ⁴³ Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca₂₊ channel abnormalities: cause, consequence, or innocent bystander? *Circ Res* 1999;85:473–476.
- ⁴⁴ Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Taljic AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636–44.
- ⁴⁵ Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: advances and perspectives. *Dialog Cardiovasc Med* 2003;8:183–202.
- ⁴⁶ Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695–703.
- ⁴⁷ Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40–8.
- ⁴⁸ Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [published erratum appears in *Lancet* 1987;1:878]. *Lancet* 1987;1:526–9.
- ⁴⁹ Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340–4.
- ⁵⁰ Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19:955–7.
- ⁵¹ Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973–7.
- ⁵² Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389–96.
- ⁵³ Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
- ⁵⁴ Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
- ⁵⁵ Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2670–4.

-
- ⁵⁶ Booz GW, Baker KM. Molecular signalling mechanisms controlling growth and function of cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 1995 Oct;30(4):537-43. Review
- ⁵⁷ Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1669–77.
- ⁵⁸ Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;101:2612–2617.
- ⁵⁹ Peach, M.J. 1977. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol. Rev.* 57:313–370.
- ⁶⁰ Francis GS, Pierpont GL. Pathophysiology of congestive heart failure secondary to congestive and ischemic cardiomyopathy. In: Shaver JA, ed. *Cardiomyopathies: Clinical Presentation, Differential Diagnosis, and Management.* Philadelphia, Pa: FA Davis; 1988:57-74.
- ⁶¹ Prof Dr Nurettin Başaran Tıbbi Genetik Ders Kitabı. 6. Baskı Bilim Teknik Yayınevi, 1996.
- ⁶² Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension.* 1999 May;33(5):1164-8.
- ⁶³ 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;32:444-50.
- ⁶⁴ Samani NJ, O'Toole L, Martin D, Rai H, Fletcher S, Lodwick D, Thompson JR, Morice AH, Channer K, Woods KL. Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Risk of and Prognosis After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:338-44.
- ⁶⁵ Cuocco MA, Pereira AC, de Freitas HF, de Fatima Alves da Mota G, Fukushima JT, Kreiger JE, Mansur AJ. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure *International Journal of Cardiology* 99 (2005) 97– 103.
- ⁶⁶ Schunkert H, Hense H-W, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *NEJM.* 1994;330:1634 – 1638.

-
- ⁶⁷ Bedir A, Arik N, Adam B, Kiliç K, Gümüş T, Güner E. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension, *American Journal of Hypertension* 1999;12: 1038-43.
- ⁶⁸ Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-5
- ⁶⁹ Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jul;28(1):162-7.
- ⁷⁰ HT Chou, CH Tsai, FJ Tsai. Association Between Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Risk of Rheumatic Heart Disease *Japanese Heart Journal* 2004;45:949-957.
- ⁷¹ Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams PR, Lalouel JM. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell.* 1992; 71:169–180.
- ⁷² Caulfield M, Lavender P, Newell-Price J, Farrall M, Kamdar S, Daniel H, Lawson M, De Freitas P, Fogarty P, Clark AJ. Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans. *J Clin Invest.* 1995; 96: 687–692.
- ⁷³ Paillard F, Chansel D, Brand E, Benetos A, Thomas F, Czecklaski S, Ardaillou R, Soubrier F. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension* 1996; 34: 423–429.
- ⁷⁴ Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, Emelianov D, Vlietinck R, Fagard R. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens.* 1999;17: 9–17.
- ⁷⁵ Young RP, Chan JC, Critchley JA, Poon E, Nicholls G, Cockram CS. Angiotensinogen T235 and ACE Insertion/Deletion Polymorphisms Associated With Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1998 Mar; 21(3): 431-7.
- ⁷⁶ Olivieri O, Stranieri C, Girelli D, Pizzolo F, Grazioli S, Russo C, Pignatti PF, Corrocher R. Homozygosity for angiotensinogen 235T variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease. *J Hypertens.* 2001 May;19(5):879-84.
- ⁷⁷ Ming-Qing Xu, Zheng Ye, Frank B. Hu and Lin He. Quantitative Assessment of the Effect of Angiotensinogen Gene Polymorphisms on the Risk of Coronary Heart Disease *Circulation* 2007;116;1356-1366.

-
- ⁷⁸ Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, Charru A, Tichet J, Powers M, Sharma AM, Gimenez-Roqueplo AP, Hata A, Corvol P, Lalouel JM. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet.* 1997;60:1448–1460.
- ⁷⁹ Rodriguez-Perez JC, Rodriguez-Esparragon F, Hernandez-Perera O, Anabitarte A, Losada A, Medina A, Hernandez E, Fiuza D, Avalos O, Yunis C, Ferrario CM. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study: Prospective Cardiac Gene. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1536–1542.
- ⁸⁰ Tanimoto K, Sugiyama F, Goto Y, Ishida J, Takimoto E, Yagami K, Fukamizu A, Murakami K. Angiotensinogen-deficient mice with hypotension. *J Biol Chem.* 1994;269:31334–31337.
- ⁸¹ Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, Hagaman JR, Hodgin JB, Best CF, Jennette JC, Coffmann TM, Maeda N, Smithies O. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:2735–2739.
- ⁸² Ishigami T, Umemura S, Tamura K, Hibi K, Nyui N, Kihara M, Yabana M, Watanabe Y, Sumida Y, Nagahara T, Ochiai H, Ishii M. Essential hypertension and 5' upstream core promoter region of human angiotensinogen gene. *Hypertension.* 1997;30:1325-1330.
- ⁸³ Dai Y, Wang X, Cao L, Yang M, Wu T. Expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2004;24(1):32-6.
- ⁸⁴ Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999;100:376–380.
- ⁸⁵ Van Den Berg MP, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Griep N, De Kam PJ, Lie KI. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Cardiol Fail.* 1995;1:355–364.
- ⁸⁶ Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano CM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation.* 2002;106:331–336.
- ⁸⁷ Grecu M, Olteanu RO, Olteanu SS, Georgescu CA. Effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the maintenance of sinus rhythm after conversion of arterial fibrillation. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007 Jul-Sep;111(3):607-12.

-
- ⁸⁸ Ozaydin M, Dede O, Varol E, Kapan S, Turker Y, Peker O, Duver H, Ibrisim E. Effect of renin-angiotensin aldosterone system blockers on postoperative atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008 Jul 21;127(3):362-7.
- ⁸⁹ Ducharme A, Swedbweg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Am Heart J.* 2006 Jul;152(1):86-92.
- ⁹⁰ Gensini F, Padeletti L, Fatini C, Sticci E, Gensini E, Michelucci A. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 2):295-8.
- ⁹¹ Ogimoto A, Hamada M, Nakura J, Miki T, Hiwada K. Relation between angiotensin-converting enzyme II genotype and atrial fibrillation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2002;47(4):184-9.
- ⁹² Tsai CT, Lai LP, Lin JL, Chiang FT, Hwang JJ, Ritchie MD, Moore JH, Hsu KL, Tseng CD, Liao CS, Tseng YZ. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms and Atrial Fibrillation. *Circulation* 2004;109:1640-1646.
- ⁹³ Ravn LS, Benn M, Nordestgaard BG, Sethi AA, Agerholm-Larsen B, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population. *Pharmacogenet Genomics.* 2008 Jun;18(6):525-33.
- ⁹⁴ Chiang FT, Hsu KL, Chen WM, Tseng CD, Tseng YZ. Determination of angiotensin converting enzyme gene polymorphism: stepdown PCR increases detection of heterozygotes. *Clin Chem.* 1998;44:1353-56.
- ⁹⁵ J. Healey, A. Baranchuk, E. Crystal, C. Morillo, M. Garfinkle, S. Yusuf, S. Connolly. Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers A Meta-Analysis *Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
- ⁹⁶ A. Maggioni, R. Latini, P. Carson, S. Singh, S. Barlera, R. Glazer, S. Masson, E. Cerè, G. Tognoni, J. Cohn. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *Am. Heart J.* 200;149:548-57.
- ⁹⁷ Vermees E, Tardif J-C, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.

-
- ⁹⁸ Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, G ranger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart Failure: Assesment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J.* 2006 Jul;152(1):86-92.
- ⁹⁹ Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KKC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–8.
- ¹⁰⁰ Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993;342(8879):1085–1086.
- ¹⁰¹ Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT, Wang YC, Tseng CD, Tseng YZ, Lin JL. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for the detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology* 2008;111(1):1–7.
- ¹⁰² 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(4):1343–1346.
- ¹⁰³ Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, Tavenier M, Derkx FH, Saxena PR, Schalekamp MA. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995;92(6):1387–1388.
- ¹⁰⁴ Ozben B, Altun I, Sabri Hancer V, Bilge AK, Tanrikulu AM, Diz-Kucukkaya R, Fak AS, Yilmaz E, Adalet K. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: is DD genotype helpful in predicting syncope risk? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008 Dec;9(4):215-20.
- ¹⁰⁵ Darbar D, Motsinger AA, Ritchie MD, Gainer JV, Roden DM. Polymorphism modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(6):743–749.
- ¹⁰⁶ Wang QS, Li YG, Chen XD, Yu JF, Wang J, Sun J, Lu SB, Jin L, Wang XF. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J Electrocardiol.* 2009 Nov 20.
- ¹⁰⁷ Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation.* 1976; 53:273-279.

¹⁰⁸ SM Vaziri, MG Larson, EJ Benjamin and D Levy Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study *Circulation* 1994;89:724-730.