



ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2022 9(2):325-328

## Atrial Fibrilasyon İle Anjiyotensin Konverting Enzim Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

### The Investigation Of Relationship Between Atrial Fibrillation And Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism.

Ferhat Özyurtlu<sup>1\*</sup> Özgür Bayturan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>\*Özel Grand Medikal Hastanesi Manisa Türkiye  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D. Manisa Türkiye

e-mail: fozyurtlu@yahoo.com, bayturanoz@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6814-1254

ORCID: 0000-0003-2500-9629

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ferhat Özyurtlu

Gönderim Tarihi / Received:04.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1098537

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Atriyal fibrilasyon (AF) kardiyovasküler kaynaklı ritim bozuklukları içinde en sık görülenidir. Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin AF patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, ACE gen polimorfizmi ile AF arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, bizim toplumumuzda ACE gen polimorfizmi ile AF arasındaki ilişkiyi inceledik.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu polimorfizmin analizi 97 hasta ve 83 sağlıklı kontrolde gerçekleştirildi. Bu analiz için Polimeraz zincir reaksiyonu ve kısıtlayıcı enzim kesimi kullanıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunda ACE II, ID ve DD genotip dağılımları sırasıyla, II: % 17.5, ID: %42.3, DD: %40.2; II: % 27.7, ID: % 48.2, DD: %24.1 olarak bulunmuştur. ACE I ve D alel frekansları ise hasta grubunda I: 0.386, D: 0.614 iken kontrol grubunda I: 0.518, D: 0.482 olarak tespit edilmiş olup hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $X^2 = 5.98$  ve  $p=0.050$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, bizim toplumumuzda, ACE genindeki I/D polimorfizmi ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiyotensin Konverting Enzim, Atriyal Fibrilasyon, Gen, Polimorfizm

#### Abstract

**Objective:** Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiovascular arrhythmia. It has been suggested that the renin-angiotensin system (RAS) has an important role in the pathophysiology of AF. Studies have shown that there is a relationship between ACE gene polymorphism and AF. In this study, we examined the relationship between ACE gene polymorphism and AF in our population.

**Materials and Methods:** We have examined this polymorphism in 97 patients and 83 controls. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism were used to analyse gene polymorphisms.

**Results:** ACE II, ID and DD genotype distributions in the patient and control groups, respectively, were II: 17.5%, ID: 42.3%, DD: 40.2%; II: 27.7%, ID: 48.2%, DD: 24.1%. ACE I and D allele frequencies were determined as I: 0.386, D: 0.614 in the patient group, while I: 0.518, D: 0.482 in the control group, and a significant correlation was found between the patient and control groups ( $X^2 = 5.98$  and  $p=0.050$ ).

**Conclusion:** In this study, we found that the polymorphisms of ACE I/D gene polymorphism was associated with AF in our population.

**Keywords:** Angiotensin converting enzyme, Atrial fibrillation, Gene, Polymorphism.

## 1.Giriş

Atriyal fibrilasyon kardiyovasküler kaynaklı ritim bozuklukları içinde en sık görülenidir. Bazı sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmasının yanı sıra belirgin bir sekonder neden olmaksızın da ortaya çıkabilmektedir. Kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon, valvüler kalp hastalığı gibi nedenler AF'ye predispozisyon yaratmaktadır. Ancak bu risk faktörlerine sahip hastaların sadece bir kısmında AF gelişmektedir. AF gelişen bu hasta grubunda genetik predispozisyon olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur.

Bir endokrin sistem olan renin-anjiyotensin sistemi (RAS) dolaşım salınımını düzenlemede önemlidir. Renin, anjiyotensinojen'i (AGT) parçalayarak, non-presör dekapeptid anjiyotensin I'i (Ang I) oluşturur. Anjiyotensin I-dönüştürücü enzimi (ACE)'nin görevi anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirmek ve vazodilatör bradikinin ve taşikininleri inaktive etmektir. Anjiyotensin II de aldosteron salınımını uyarıp su ve sodyum tutulmasını artırarak kan volümü ve basıncını artırır. Düşük ACE aktivitesi anjiyotensin II'ye dönüşüm oranını kısıtlarken yüksek ACE aktivitesi tam tersine neden olur. ACE inhibisyonu, iskelet kasına glikoz alımını, kas glikojen deposunun artmasını ve glikolitik enzimlerin adaptasyonunu artırabilir. Anjiyotensin II'in yüksek seviyelerde olması vazokonstriksiyon nedeniyle doku kanlanmasını ve mitokondriyal etkinliğini azaltır ve glikoz oksidasyonunu artırır. Bunun tersine düşük anjiyotensin II seviyeleri fazla vazokonstriksiyon yaratmaz. Diğer taraftan dolaşımda ACE aktivitesi düşükse kininler endotelial nitrik oksit salınımını artırarak vazodilatasyonu tetikler ve doku oksijenizasyonu yüksek olur. Bu durumda ACE aktivitesi ile AF gelişimi arasında bir ilişki olabileceği akla gelmektedir. Son yıllarda özellikle ACE gen polimorfizmlerinin, AF ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir.

Bu çalışmada ülkemizdeki AF'si olan hastalarda ACE genindeki I/D polimorfizminin rolünü incelemek ve bu konudaki bilgi birikimine katkıda bulunmak amaçlandı.

### Genel Bilgiler

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık rastlanan aritmidir. Giderek artan bir insidansa ve prevalansa sahip olan atriyal fibrilasyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). AF tromboembolik inme riskini 2,1-5 kat arttırmaktadır (2-4). Erkek cinsiyet, yaşlılık, hipertansiyon (HT), diyabet, sigara, valvüler kalp hastalıkları, miyokard infarktüsü ve sol ventrikül hipertrofisi AF gelişiminde etkili olduğu bilinen bağımsız risk faktörleridir (5-6). Ancak atriyumdaki yapısal yeniden şekillenmenin moleküler temelleri ve gen polimorfizmlerinin AF gelişimindeki etkileri halen araştırılmaktadır.

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) memeli organizmalardaki kan basıncının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Renin ilk defa 1890 yılında tanımlanmış fakat detaylı araştırmalar 1970 yılında başlamıştır. Plazma ACE düzeylerinin belirlenmesinde ACE geninin önemi büyüktür ve kontrolü vardır. ACE geni, 17. kromozomda (17q23) yer alan 21 kilobaz'lık,

26 ekzon ve 25 intron'dan oluşan bir gendir. ACE geninin sık görülen bir mutasyonu, 287 baz çift'lik bir insersiyon/delesyon polimorfizmidir. Bu polimorfizmin DD, ID ve II alelleri bulunmaktadır. ACE geninin 16. intronunda, serum ACE seviyelerinde önemli değişimlere neden olan 287-bp fragmanın varlığı - insertion (I alel) ve yokluğu - deletion (D alel) polimorfizmini oluşturur. (7)

Serumda (7) ve dokuda (8) en yüksek ACE seviyelerine ACE geni D alel homozigozlu (DD genotipli) kişilerde rastlanırken, en düşük ACE geni I alel homozigozlularda (II genotiplilerde) görülmüştür. ACE gen polimorfizmi hipertansiyon (9), konjestif kalp yetmezliği (10), koroner arter hastalığı (11) ve kardiyomiopati (12) gibi pek çok kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulunmuştur. AF'li hastaların atriyumlarında saptanan artmış ACE aktivitesi de renin anjiyotensin sisteminin (RAS) AF gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir (13)

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmaya hemodinamik olarak stabil olan 97 ailesel olmayan AF'li hasta ile AF öyküsü ve güncel olarak AF'si olmayan 83 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG, teleradyografi, rutin kan tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri ve transtorasik ekokardiyografileri yapıldı. Dışlama kriterleri tirotoksikoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, cerrahi ve akut medikal hastalıklar olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan bütün bireylerin yazılı onayları alındı. Arteriyal hipertansiyon kriteri olarak, birden çok ölçümde sistolik basınç  $\geq 140$ mmHg ve/veya diastolik basınç  $\geq 90$ mmHg bulunması alındı. Bütün hastalar, diabetes mellitus (DM), HT, hiperkolesterolemi ve sigara gibi koroner risk faktörleri açısından değerlendirildi. Trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol değerleri klasik biyokimyasal metodlarla elde edildi. Diabet öyküsü olanlar ya da bazal glukoz değeri  $\geq 126$ mg/dl olanlar diabetes mellitus olarak değerlendirildi. Kontrol grubu üyelerinin tümünde kan basınçları 140/90 mm Hg basıncın altındaydı. Onayları alınan hastaların ve kontrollerin venöz kanları K<sub>2</sub>EDTA'lı tüplere toplandı ve DNA izolasyonları yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. Tüm moleküler analizler Moleküler Tıp Araştırma laboratuvarında yapıldı.

Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 1ml periferik kandan 200µl alınarak genomik DNA elde edilmiştir. Bu amaçla tuzsuz DNA ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem için Nucleospin DNA izolasyon kiti kullanılmıştır. Ekstraksiyon işlemleri kit prospektüsüne göre yapılmıştır. ACE gen polimorfizmi PCR yöntemi ile belirlendi (14) (Rigat et al., 1992). PCR reaksiyonunda yer alan bütün bileşenler (PCR tamponu, dNTP, Primerler, Taq DNA Polimeraz) ve PCR siklus sıcaklık profilleri tek tek kontrol edilerek standardizasyonları yapıldı ve aşağıdaki primerler kullanıldı (15)

FORWARD:

CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'

5'-

REVERSE : 5'-  
ATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'

Her bir DD genotipi, insersiyon sekansına spesifik primer kullanarak ikinci bir PCR analizi ile doğrulandı (Shanmugam et al., 1993). PCR ürünleri, jele yüklendi. Ultraviyole'de belirlenen baz çiftleri değerlendirildi.

#### İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel incelemeler SPSS 15.0 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler, ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi. P değeri  $\leq$  0.05 olanlar anlamlı olarak değerlendirildi. Genotip dağılımı ve Univaryans analizler,  $X^2$  testi ile belirlendi.

### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1. Bulgular

Bu çalışmada 97 AF hastasında ACE I/D gen polimorfizminin etkisi analiz edilmiştir. Hastaların % 55,7'sini kadınlar, % 44,3'ünü ise erkekler oluşturmaktadır. 83 kişiden oluşan kontrol grubunda % 56.3 oranında kadın, % 43.7 oranında ise erkek bulunmaktadır (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubunda ACE II, ID ve DD genotip dağılımları sırasıyla, II: % 17.5, ID: %42.3, DD: %40.2; II: % 27.7, ID: % 48.2, DD: %24.1 olarak bulunmuştur. ACE I ve D alel frekansları ise hasta grubunda I: 0.386, D: 0.614 iken kontrol grubunda I: 0.518, D: 0.482 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $X^2 = 5.98$  ve  $p=0.050$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta (n=97)	Kontrol (n=83)	p
Yaş (yıl) $\pm$ S.D)	58.3 $\pm$ 3.2	44.6 $\pm$ 1.4	
Erkek/Kadın	43/54	32/51	
Sigara ( $\geq$ 5 sigara/gün)	17 (43.6%)	25 (30%)	0.05
Hipertansiyon	64 (66%)	14 (17%)	0.001
Diyabet	24 (24.7%)	3 (4%)	0.0001
Dislipidemi	30 (48.4%)	18 (21.6%)	0.001
SA	52 (53.6%)	-	0.0001
SVDSÇ >5.6cm	9 (9.3%)	-	0.001
SVSSÇ >4cm	15 (15.5%)	-	0.001

SA: Sol atriyum; SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

#### 3.2. Tartışma

Bilgimize göre bu çalışma Türkiye'de AF ile ACE I/D gen polimorfizmi ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmada ACE genindeki I/D polimorfizmi ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. RAS, dolaşımsal homeostazis'i kontrol etmede önemli bir endokrin sistemdir (16) (Kem and Brown, 1990). Renin, anjiyotensinojen'i (AGT) parçalayarak, non-presör dekapeptit anjiyotensin I'i (Ang I) oluşturur.

**Tablo 2.** Kontrol ve hasta grubunda ACE I/D genotip ve alel frekans dağılımı

	Hasta (n=97)	Kontrol (n=83)	
1.ACE I/D			$X^2=5.98$ $p=0.050$
II	17 (% 17.5)	23 (% 27.7)	
ID	41 (% 42.3)	40 (% 48.2)	
DD	39 (% 0.2)	20 (% 24.1)	
Alel frekans I/D	0.386/0.614	0.518/0.482	

Daha sonra Ang I, dolaşımında veya dokularda bir integral membran proteini olarak bulunan ACE'nin (17-18) etkisiyle oktapeptit anjiyotensin II'ye (Ang II) çevrilir. ACE aktivitesinin ve dolayısıyla Ang II seviyelerinin artması, farklı mekanizmalarla elektrofizyolojik değişikliklere neden olabilir. Ang II, ekstrasellüler protein kinazlar aracılığı ile fibroblast proliferasyonu ve farklılaşmasını indükler. Bu durum, AF patofizyolojisinde önemli bir substrat olduğu düşünülen yaygın interstisyel fibrozis ve ekstrasellüler matrikste protein birikimine yol açar.

Deneyel ve klinik çalışmalarla da, ACE I/D polimorfizminin interstisyel fibrozis üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle genetik bir rat modelinde, farklı ACE I/D genotipleri ile kardiyak fibrozisin farklı gelişim evreleri arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. ACE DD genotipli olup yüksek plazma ACE düzeyine sahip olan ratlarda, düşük plazma ACE düzeyine sahip ratlara kıyasla, daha fazla miktarda kollajen I ve fibronektin birikimi saptanmıştır (19). ACE DD genotipine sahip tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, bir miyokardiyal fibrozis belirteci olan serum prokollajen tip I'in karboksiterminal propeptidin (PICP) daha yüksek düzeylerde saptanmış olması da ACE DD genotipinin insanlarda miyokardiyal fibrozis ile ilişkisini desteklemektedir (20).

Yamashita ve ark.ları 77 AF hastası ve 83 kontrol üzerinde 1997 yılında Japonya'da yaptıkları bir çalışmada, ACE I/D gen polimorfizmi ile AF arasında herhangi korelasyon saptamamışlardır (21). ACE I/D gen polimorfizmi ile endotelial nitrik oksit sentaz T-786C, G894T ve 4a/b gen polimorfizmlerinin persistan AF ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında Gensini ve ark.ları, ACE I/D polimorfizminin AF patogeneziye etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Tayvan'da Tsai ve ark.ları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise RAS gen polimorfizmleri ile ailesel olmayan AF arasında anlamlı bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (22). Bir diğer çalışmada Fatini ve ark.ları ACE I/D polimorfizminin, AF gelişiminde predispozan bir faktör olabileceğini ileri sürmektedirler.

Zaman ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, ACE inhibitörü kullanımının persistan AF'nin elektriksel kardiyoversiyonunu kolaylaştırdığı bulunmuştur (23). ACE'nin farmakolojik inhibisyonu ile atriyumdaki yapısal yeniden şekillenme ve atriyal mikrokapiller kaybının azaltılabileceği rapor edilmiştir (24). Bunun

yanı sıra, yapılan bir meta analizde kardiyoversiyonu takiben ACE inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisinin AF nükslerini azaltabileceği bildirilmiştir (25). Bu bulgular ışığında, AF'li hastaların ACE I/D polimorfizmlerinin belirlenmesi hangi hastaların ACE inhibitörü ya da ARB tedavisinde daha fazla yarar göreceği konusunda yardımcı olabilir.

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak ACE genindeki I/D polimorfizmi ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup Türk populasyonuna ait AF'li hastalardaki ACE I/D polimorfizmi ile ilgili ilk veriler sunulmuştur. Bu veriler ışığında AF'li hastaların tedavisinde ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kullanılmasının, D aleline sahip olan hastalarda daha belirgin yarar gösterebileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde farklı bölgeler ve farklı hastalık gruplarında daha büyük çalışma grupları üzerinde yapılacak ileri incelemeler ile bu konuda yeni açılımlar sağlanabilecektir.

#### Referanslar

- Özyurtlu, F, Çetin, N, "Nonvalvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Dabigatran Tedavisinin Trombosit Hacim İndeksleri ve Trombosit Sayısı Üzerine Etkileri", *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020,7, 373-376.
- Wolf, P.A, Abbott, R.D, Kannel, W.B, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study, *Stroke*, 1991, 22, 983-988.
- Krahn, A.D, Manfreda, J, Tate, R.B, Mathewson, F.A, Cuddy, T.E, The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study, *American Journal of Medicine*, 1995, 98:476-484.
- Wachtell, K, Horneham, B, Lehto, M, et al., Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Journal of American Collage of Cardiology*, 2005, 45, 705-711.
- Kannel, W.B, Abbott, R.D, Savage, D.D, McNamara, P.M, Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study, *New England Journal of Medicine*, 1982, 306, 1018-22.
- Benjamin, E.J, Levy, D, Vaziri, S.M, D'Agostino, R.B, Belanger, A.J, Wolf, P.A, Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham heart study, *JAMA*, 1994, 271, 840-4.
- Rigat, B, Hubert, C, Alhenc-Gelas, F, Cambien, F, Corvol, P, Soubrier, F; "An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels", *J Clin Invest*, 86, 1343-1346, 1990.
- Danser, AHJ, Schalekamp, MADH, Bax, VA, van den Brink, AM, Saxena, PR, Reigger, GAJ, et al; "Angiotensin converting enzyme in the human heart : effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 92, 1387-1388, 1995.
- Gharavi, AG, Lipkowitz, MB, Diamond, JA, Jhang, JS, Phillips, RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodelling in systemic hypertension, *American Journal of Cardiology*, 1996, 77, 1315-9.
- Schut, AF, Bleumink, GS, Stricker, BH, et al., Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of heart failure in hypertensive subjects. *Eur Heart J* 2004;25:2143-8.
- Fatini, C, Abbate, R, Pepe, G, et al., Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type I receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. *Eur Heart J* 2000;21:633-8.
- 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, *Journal of Human Genetic*, 2002, 47,184-9.
- Goette, A, Staack, T, Rocken, C, et al. 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.
- Rigat, B, Hubert, C, Corvol, P, Soubrier, F. PCR detection of the insertion / deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCPI) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 20:1433. (1992)
- Shanmugam, V, Sell, KW, Saha, BK, (1993) Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 3:120-121.
- Kem, DC, Brown, RD. Renin--from beginning to end. *N Engl J Med*. 1990 Oct 18;323(16):1136-7.
- Beldent, V, Michaud, A, Wei, L, Chauvet, MT, Corvol P. Proteolytic release of human angiotensin-converting enzyme. Localization of the cleavage site. *J Biol Chem*. 1993 Dec 15;268(35):26428-34
- Zisman, LS. Inhibiting tissue angiotensin-converting enzyme: a pound of flesh without the blood? *Circulation*. 1998 Dec 22-29;98(25):2788-90.
- Ashizawa, N, Graf, K, Do, YS, et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates AII-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest* 1996;98:2218-27.
- Rothermund, L, Kreutz, R, Kossmehl, P, et al. Early onset of chondroitin sulphate and osteopontin expression in angiotensin II-dependent left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2002;15:644-52.
- Yamashita T, Havami N, Ajiki K, Oikawa N, Sezaki K, Inoue M, et al. Is ACE gene polymorphism associated with lone atrial fibrillation? *Jpn Heart J*. 1997 Sep;38(5):637-41.
- Tsai CT, Lai LP, Lin JL, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:1640-6.
- Zaman AG, Kearney MT, Schecter C, Worthley SG, Nolan J. Angiotensin converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;147:823-7.
- Ribichini, F, Steffenino, G, Dellavalle, A, et al., Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis, *Circulation*, 1998, 97:147-54.
- Healey, J.S, Baranchuk, A, Crystal, E, et al., Prevention of atrial fibrillation with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, *Journal of American Collage of Cardiology*, 2005, 45, 1832-9.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

