



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ATRİAL FİBRİLASYONU OLAN
KAPAK HASTALARINA UYGULANAN
SERUM İRRİGASYONLU RADYOFREKANS
ABLASYONUN BAŞARISINA
GENETİK DEĞİŞİKLİKLERİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem ATİK

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HAŞİM ÜSTÜNŞOY

OCAK- 2010

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ATRİAL FİBRİLASYONU OLAN
KAPAK HASTALARINA UYGULANAN
SERUM İRRİGASYONLU RADYOFREKANS
ABLASYONUN BAŞARISINA
GENETİK DEĞİŞİKLİKLERİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem ATİK

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HAŞİM ÜSTÜNŞOY

OCAK- 2010

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından TF. 09.16 proje numarası ile desteklenmiştir

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince edindiğim mesleki bilgi ve beceride; hastalara yaklaşımı ve titizliği ile bana her zaman örnek olan, bölüm başkanımız ve tez hocam sayın Prof. Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY'a, kısa süre çalışmamıza rağmen kalp cerrahisinin güler yüzünü bizlere gösteren Yrd. Doç. Dr. Hayati DENİZ'e, bilgi ve becerilerinden faydalandığım eski öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Bahadır DAĞLAR, Doç. Dr. Adnan CELKAN, Doç. Dr. Hakkı KAZAZ, Doç. Dr. Oktay BURMA ve Yrd. Doç. Dr. Nihat ÇİNE'ye, tezimin oluşmasında gösterdikleri yoğun emek için Yrd. Doç. Dr. Beyhan CENGİZ'e ve Dr. Serdar ÖZTUZCU'ya, gece gündüz demeden hep yanımda desteklerini hissettiğim, çok değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma; yoğun bakım, klinik ve ameliyathane çalışanlarına tek tek teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca dürüstlüğünü örnek alacağım babama, canım anneme, beni hep destekleyen ablama, sevgimi ancak uzaktan göstermek zorunda kaldığım güzel kardeşime ve benimle beraber bu zor yolda durmadan yürüyen eşim Derya'ya sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Dr. Cem ATİK

GAZİANTEP 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
RESİM LİSTESİ	X
TEZ METNİ	
1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Prognoz	4
2.1.4. Patofizyolojik Mekanizma	7
2.1.5. Patoelektrofizyolojik Mekanizmalar	8
2.1.6. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik ve Miyokardiyal Sonuçları	10
2.1.7. Tromboemboli Oluşumu ve Klinik Etkileri	11
2.1.8. Klinik Bulgular, Değerlendirme ve Teşhis	12
2.1.9. Tedavi Yöntemleri	14
2.1.9.1. Farmakolojik ve Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri	15
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri	15
2.1.9.2.1. Hız Kontrolü	15
2.1.9.2.2. Ritm Kontrolü	19
2.1.9.2.3. Tromboembolizmin Önlenmesi	24

2.1.9.3. Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri	26
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONDA CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ	28
2.2.1. Atriyal Fibrilasyon Cerrahi Tedavisinin Tarihsel Gelişimi	28
2.2.2. Maze Prosedürü	30
2.2.3. Değişik Enerji Modelleri İle Yapılan Ablasyon Yöntemleri	32
2.2.3.1. Mikrodalga Ablasyon	32
2.2.3.2. Lazer Ablasyon	32
2.2.3.3. Kriyoablasyon	33
2.2.3.4. Ultrason Ablasyon	33
2.2.3.5. Radyofrekans Ablasyon	33
2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON VE GENETİK	40
3- GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Grupların Oluşturulması ve Kan Örneklerinin Eldesi	45
3.2. Cerrahi Teknik	45
3.3. DNA Eldesi ve DNA Analiz Yöntemi	49
3.4. Primer Tasarımı ve Kullanılan Primerler	49
3.5. PCR Karışımının Hazırlanması	50
3.6. Elektroforez	51
3.7. Agaroz Jel Elektroforezi	52
3.8. SSCP Yöntemi	52
3.8.1. SSCP'nin Yapılışı	53
3.8.1.1. Camların Hazırlanması	53
3.8.1.2. Jelin Hazırlanması	53
3.8.1.3. Örneklerin Hazırlanması	53
3.8.1.4. Örneklerin Yüklenmesi	53
3.8.1.5. Örneklerin Görüntülenmesi	54

3.9. DNA Dizi Analizi	54
3.9.1. ACE Geni I/D Polimorfizminin Analizi	54
3.9.2. MinK Geni S38G Polymorfizmi Analizi	55
3.10. İstatistiksel Analiz	55
4- BULGULAR.	56
5- TARTIŞMA	63
6- SONUÇ	68
7- KAYNAKLAR	69

ÖZET

ATRİAL FİBRİLASYONU OLAN KAPAK HASTALARINA UYGULANAN SERUM İRRİGASYONLU RADYOFREKANS ABLASYONUN BAŞARISINA GENETİK DEĞİŞİKLİKLERİN ETKİSİ

Dr. Cem ATİK

Uzmanlık Tezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Haşim ÜSTÜNSOY

Ocak 2010, 94 Sayfa

Serum irrigasyonlu radyofrekans ablasyon (SIRFA), atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde güvenle uygulanabilen ve başarısı belli faktörlerle ilişkili cerrahi yöntemlerden biridir.

Bu çalışmada Min K geni S38G ve ACE geni polimorfizmlerinin SIRFA cerrahisinin başarısındaki rolü araştırılmıştır. Eylül 2003-Ağustos 2008 tarihleri arasında kapak hastalığı ve AF tanısı ile kapak cerrahisi ve SIRFA uygulanan 60 yaş altında, sol atriyum çapı 6 cm'den küçük olan ve KAH olmayan hastalar çalışmaya alındı. SIRFA cerrahisi sonrasında sinüs ritminde olan 30 hasta grup I, AF devam eden 30 hasta grup II, preoperatif kapak hastalığı olup sinüs ritminde olan 30 hasta kontrol grubu (grup III) olarak olarak sınıflandırıldı. DNA analizi için EDTA'lı tüpe 5 cc venöz kan alınarak genetik laboratuvarında MinK geni S38G ve ACE geni polimorfizm analizlerinin standardizasyonu yapıldı.

Hastaların yaş ortalaması 48.74 ± 10.07 idi. Gruplar arası demografik bulgular benzerdi. Min K 38G allelinde yapılan çalışmalar sonucunda GG genotipine sahip hastalarda SIRFA başarısının daha düşük olduğu saptandı ($p < 0.03$). ACE geni ile I/D genotipine sahip hastalarda SIRFA başarısının daha az olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p < 0.38$). Sol atriyal trombüsün AF grubunda daha fazla görüldüğü ve bu durumun SIRFA başarısını azalttığı saptandı ($p < 0.01$).

AF ile ilişkisi olduğu bilinen ACE geni I/D genotipi ve Min K geni GG genotipine sahip kişilerde SIRFA başarısı azalmakla birlikte, Min K geni GG genotipine sahip kişilerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde SIRFA başarısının azaldığını saptadık. SIRFA cerrahisi başarısını azaltan faktörler içinde genetik faktörlerinde değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: SIRFA, Min K S38G, ACE

ABSTRACT

INFLUENCES OF GENETIC CHANGES ON THE SUCCESS OF SERUM IRRIGATING RADIOFREQUENCY ABLATION IN PATIENTS WHO HAVE ATRIAL FIBRILLATION AND MITRAL VALVE DISEASE

Dr. Cem ATİK

Speciality Thesis, Cardiovascular Surgery Department

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY

January 2010, Pages 94

Serum irrigating radiofrequency ablation (SIRFA) is one of surgical techniques can be applied for the treatment of atrial fibrillation (AF) with confidence and its success is associated with in the some certain factors. In this study, minK S38G gene and ACE gene polymorphisms' role were investigated in the success of SIRFA surgery.

Between September 2003-August 2008 patients with valve disease and applied SIRFA and valve surgery with the diagnosis of AF, under 60 years of age, left atrial diameter is less than 6 cm, and without CAD were studied. After SIRFA surgery, with 30 patients have sinus rhythm were classified as group I, 30 patients with continued AF as group II, 30 patients with preoperative valve disease in sinus rhythm as a control group (group III) 5 cc venous blood taken into EDTA tubes for the DNA analysis, minK S38G gene and ACE gene polymorphism analysis standardization were performed at genetic laboratory.

The mean age was 48.74 ± 10.07 years respectively. Demographic findings were similar between groups. As a result of the studies done on the MIN K 38G allele, in patients with GG genotype SIRFA success was lower ($p < 0.03$). With ACE gene, in patients with I / D genotype, SIRFA success was lower but not statistically significant ($p < 0.38$). Left atrial thrombuses were more in AF group and this situation is revealed on the low success of SIRFA ($p < 0.01$).

In people with the ACE gene I / D genotype and minK gene GG genotype known to be associated with AF, SIRFA success is reduced, but in individuals with minK gene GG genotype SIRFA success was reduced statistically significant. We considered that the factors in reducing SIRFA surgery success, genetic factors should be evaluated.

Keywords: SIRFA, MinK S38G, ACE

KISALTMALAR

AF	Atrial fibrilasyon
SIRFA	Salin Irrigated Radio Frecansy Ablation
ACE	Anjiotensin coverting enzim
AV	Atriyoventriküler
PAF	Paroksismal atriyal fibrilasyon
AME	Akut miyokart enfarktüsü
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KMP	Kardiyomiyopati
KY	Kalp yetmezliği
MD	Mitral darlığı
HT	Hipertansiyon
LAA	Sol atriyum apendiksi
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
TEE	Transözafageal ekokardiyografi
WPW	Wolf-Parkinson-White
KAH	Koroner arter hastalığı
TIA	Trans iskemik atak
INR	International normalized ratio
RF	Radyofrekans
SNP	Single nucleotid polymorphism
PAB	Pulmoner arter basıncı
EKG	Elektrokardiyografi
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilen daimin tetra asetisit
PCR	Polymerase Chain Reaction
SSCP	Single strand conformation polymorphism
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
MVR	Mitral kapak replasmanı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Atriyal fibrilasyon etyolojisi ve predispozan faktörler	5
Tablo 2- Atriyal fibrilasyon için uygun zeminin oluşması	7
Tablo 3- Antiaritmik ilaçların sınıflandırması	21
Tablo 4- Atriyal fibrilasyon hastalarında antitrombotik tedavi	25
Tablo 5- ACE genine ait primerler ve bu primerlere ait ürün büyüklüğü, yapışma sıcaklığı	49
Tablo 6- Min K geni S38G polymorfizmi için kullanılan primerler ve bu primerlere ait ürün büyüklüğü, yapışma sıcaklığı	49
Tablo 7- ACE genine ait PCR içeriği ve miktarları	50
Tablo 8- ACE geni PCR döngü şartları	51
Tablo 9- Min K geni PCR döngü şartları	51
Tablo 10- Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	56
Tablo 11- Grupların preoperatif EKO bulgularının karşılaştırılması	57
Tablo 12- Grupların cerrahi özelliklerinin karşılaştırılması	59
Tablo 13- Min K genotipleri açısından grupların karşılaştırılması	59
Tablo 14- ACE genotipleri açısından grupların karşılaştırılması	60
Tablo 15- Sinüs + AF grupları ile kontrol gurubunun Min K genotipleri açısından karşılaştırılması	61
Tablo 16- Sinüs + AF grupları ile kontrol gurubunun ACE genotipleri açısından karşılaştırılması	61
Tablo 17- Cinsiyet ile ACE genotiplerinin karşılaştırılması	62
Tablo 18- Cinsiyet ile Min K genotiplerinin karşılaştırılması	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Sol atriyal izolasyon prosedürü	28
Şekil 2- AV nodu ablasyonu	29
Şekil 3- Koridor prosedürü	29
Şekil 4- Maze prosedürünün şematik görünümü	30
Şekil 5- Lezyon derinliği ve ablasyon zamanı arasındaki ilişki	35
Şekil 6- Bipolar RF ablasyon uygulama şeması	37
Şekil 7- Unipolar ablasyon sol atriyal uygulama	38
Şekil 8- Unipolar RF sağ atriyal uygulama şeması	39
Şekil 9- Atriyal fibrilasyonun başlangıcında veya devamında sorumlu olduğu düşünülen temel mekanizmalar	43
Şekil 10- ACE I/D polimorfizminin agaroz jel görüntüsü	54
Şekil 11- MinK geni SSCP jel sonuçları	55

RESİM LİSTESİ

Resim 1- Kliniğimizde kullanılan SIRFA cihazı ve SIRFA kalemi	47
Resim 2- Sağ pulmoner venlerin ablasyonu	47
Resim 3- Sol pulmoner venlerin ablasyonu	48
Resim 4- Sol atriyal apendiksin ablasyonu	48

GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) günümüzde en sık rastlanan uzun süreli bir aritmidir. Atriyal fibrilasyon tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmaktadır. Diğer kardiyovasküler rahatsızlıklar giderildikten sonra bile AF ölüm açısından önemli bir risk faktörüdür. Büyük bir kısmı organik kalp hastalığıyla (koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon) ilişkili iken yaklaşık %31'inde altta yatan bir kalp hastalığı yoktur.

Dr Cox ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve sol atriyal izolasyon prensibine dayanan Cox- Maze III prosedürü altın standart olmuştur. Bu yöntemin yüksek başarısına rağmen tecrübe gerektirmesi, invaziv olması, uzun sürmesi nedeniyle aynı prensiple daha pratik yöntemler kullanılması amaçlanmış ve değişik enerji kaynakları kullanılarak tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla kriyoablasyon, mikrodalga, elektrokoterizasyon, ultrason, lazer ve radyofrekans ablasyon ile çalışmalar yapılmıştır. Bu enerji kaynakları arasında en sık kullanılanlar uygulama kolaylığı ve geniş bilgi birikimi nedeniyle radyofrekans ablasyondur.

SIRFA (Serum İrrigasyonlu Radyofrekans Ablasyon) cerrahisi AF bulunan hastalarda sinüs ritmini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak SIRFA cerrahisi uygulanmasına rağmen bazı hastalarda sinüs ritmi görülememektedir. Son yıllardaki çalışmalarda AF ile genetik değişiklikler arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Literatür incelendiğinde SIRFA cerrahisine etki eden faktörler araştırılmış ancak genetik değişiklikler incelenmemiştir. Bu çalışmada; SIRFA cerrahisi uygulanan AF'li hastalarda, SIRFA cerrahisinin başarısına genetik değişikliklerin (Min K geni ve ACE geni polimorfizmleri) etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları ulusal ve uluslararası toplantı ve bilimsel dergilerde tartışılarak literatüre faydası olacak şekilde planlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.1.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon ilk olarak 1909 yılında Lewis tarafından tarif edilmiştir. Atriyal fibrilasyon, hızlı, düzensiz ve inefektif atrial aktiviteye bağlı olarak düzensiz ventriküler kontraksiyonla karakterize kompleks bir aritmidir. Sinüs ritmi kaybolmuştur, birçok yönde oluşan düzensiz atriyum depolarizasyonları, efektif bir atriyum kasılmasına izin vermemektedir (1,2).

Elektrokardiyogramda atriyum kontraksiyonunu gösteren 'p' dalgaları yerine, izoelektrik hat üzerinde küçük, düzensiz, farklı amplitüd ve morfolojiye sahip 'f' dalgaları görülür. Bu dalgaların sıklığı dakikada yaklaşık 350 ile 600 atım arasında değişmektedir. Ventrikül cevabı tamamen düzensiz olup, tedavi edilmemiş normal atriyovenriküler (AV) iletiye sahip kişilerde genellikle dakikada 100 ile 160 atım arasındadır. Atriyovenriküler iletimin normal olması durumunda ventriküler yanıt düzensiz ve sıklıkla hızlıdır. Atriyal fibrilasyonda ventriküler yanıt atriyovenriküler düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonüs düzeyine ve ilaçların etkisine bağlı olarak değişir. Atriyovenriküler blokla birlikte idiyovenriküler, idiyonodal ritm varlığında veya ilaç etkisi ile bazen düzenli RR aralıkları da görülebilir. Hızlı, düzensiz, sürekli ve geniş QRS'li bir taşikardi, dal bloğu ile birlikte AF'yi veya aksesuar yol üzerinden iletimli bir AF'yi akla getirmelidir (3,4).

AF varlığında ventriküler ritim, düzenli ve yavaşlamış ise (30–60 atım/dk) tam kalp bloğundan; düzenli ve hızlanmış ise (>100 atım/dk) AV nodal ya da ventriküler bir ritimden şüphelenilmelidir. Ayrıca atriyal taşikardi ve atriyal flutter, AF ile beraber ya da ayrı olarak görülebilir. AV re-entry taşikardiler ve AV node re-entry taşikardiler de görülebilmektedir (2).

2.1.2. Sınıflandırma

Elektrokardiyografi paternine dayanan epikardiyal yada endokaviter kayıtlara, atriyal elektrik aktivitenin haritalanmasına veya klinik özelliklerine göre AF'nin çeşitli sınıflandırmaları yapılmıştır (2).

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti/Avrupa Kardiyoloji Derneği (ACC/AHA/ESC) ortak kılavuzunda, klinik ve tedavi ile ilgili nispeten basit bir sınıflandırma önerilmektedir (2).

Klinik Sınıflama

- 1. Paroksizmal AF (PAF):** Atriyal fibrilasyon, aralıklarla ortaya çıkar ve 48 saatten önce kendiliğinden sinüs ritmine döner.
- 2. Persistan AF:** Atriyal fibrilasyon, 48 saatten uzun sürer ve kardiyoversiyon ile başarılı şekilde sinüs ritmine döner.
- 3. Permanent AF:** Atriyal fibrilasyon, kardiyoversiyona karşı dirençlidir ve sinüs ritmine dönmeden AF olarak devam eder.

İki yada daha fazla epizod varsa AF "rekürren" olarak düşünülür, eğer AF kendiliğinden sonlanıyorsa "rekürren paroksizmal AF" olarak adlandırılır. Atriyal fibrilasyon 48 saatten uzun sürüyorsa persistent AF olarak adlandırılır. Farmakolojik tedavi yada elektromekanik kardiyoversiyonla sonlandırılması tanımlamayı değiştirmez. İlk tespit edilen AF paroksizmal yada persistent olabilir. Persistent AF kategorisi, uzun süreli AF'yi içerir (1 yıldan uzun süreli) ve genellikle permanent AF'ye ilerler (2).

Etiyolojiye Göre Sınıflama

- 1. Birincil (lone) AF:** Lone AF terimi 60 yaşından genç ve kardiyopulmoner hastalıkların klinik yada ekokardiyografik kanıtının olmadığı bireylerdeki AF'dir. Bu hastalar tromboembolizm ve mortalite açısından iyi bir prognoza sahiptirler. Zaman geçtikçe lone AF'li hastalar yaşlanma ya da sol atriyum genişlemesi gibi kardiyak

bozuklukların gelişmesi nedeniyle bu tanımın dışına çıkarlar, tromboembolizm ve mortalite riskleri artar (2).

2. İkincil AF: Akut miyokart enfarktüsü (AME), kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertroidizm, akut akciğer ödemi, pulmoner emboli gibi hastalıklarla birlikte alkol ve çeşitli ilaç kullanımını sonucu oluşan AF'dir. Bu gibi durumlarda AF, primer problem değildir ve altta yatan sorunun giderilmesi genellikle aritmiyi sonlandırır (2).

2.1.3 Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Prognoz

Atriyal fibrilasyon, klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmidir. Hastaneye yatırılarak takip edilen kardiyak ritim bozukluklarının 1/3'ünü oluşturur. Kuzey Amerika'da 2.3 milyon, Avrupa Birliğinde 4.5 milyon kişinin paroksizmal yada persistant AF'ye sahip oldukları tespit edilmiştir. Son 20 yılda popülasyonun yaşlanması, kronik kalp hastalıklarının yaygınlığının artması ve ambulatuvar cihazların kullanılarak daha sık tanı konulması nedeniyle hastaneye başvuran AF'li hasta sayısı %66 artmıştır (2). Görülme sıklığı 60 yaş altında %1'den az iken, 80 yaş üzerinde %6'dan daha fazladır (2,5,6). Yetmiş beş yaş altı AF'li kadın ve erkek hastaların sayısı yaklaşık olarak eşitken, 75 yaş üzerinde AF'li hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkektir (7).

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında 40-59 yaş grubunda atriyal fibrilasyon/flutter prevalansı 1990'da %0.63, 1998'de %0.16, 60 yaş üzerindeki grupta ise prevalans 1990'da %1.2, 1998'de %2.1 bulunmuştur (8). Multivarite analiz ile belirlenen risk faktörleri; ileri yaş, kalp yetmezliği, sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, erkek cins, sol ventrikül hipertrofisi, miyokart infarktüsü ve kalp kapak hastalığıdır (9). Geçici AF'nin nedenleri arasında; kalp cerrahisi sonrası, KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı), elektrolit inbalansı, hipertroidi, KMP (Kardiyomyopati), alkol, ailesel nedenler sayılabilir. Atriyal fibrilasyon gerek kalp, gerekse kalp dışı hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabilir,

bazen de herhangi bir hastalık zemini olmadan meydana gelebilir (5). Tablo 1’de atriyal fibrilasyon etyolojisi ve predispozan faktörler gösterilmiştir.

Tablo 1. Atriyal Fibrilasyon Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler

Elektrofizyolojik bozukluklar
Artmış otomatisite (focal AF)
İleti bozukluğu (re-entry)
Atriyal basınç artışı
Mitral ve triküspid kapak hastalığı
Sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açan miyokard hastalığı
Ventrikül hipertrofisine yol açan aort veya pulmoner kapak hastalıkları
Sistemik veya pulmoner hipertansiyon
İntrakardiyak tümör veya trombus
Atriyal iskemi
Koroner arter hastalığı
İnflamatuvar ve infiltratif atriyal hastalıklar
Perikardit
Amiloidoz
Miyokardit
Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler
İlaçlar
Alkol, kafein
Endokrin bozukluklar
Hipertiroidi
Feokromasitoma
Otonomik değişiklikler
Parasempatik aktivite artışı
Sempatik aktivite artışı
Atriyum duvarının primer veya metastatik hastalıkları
Postoperatif
Kalp, akciğer ve özofagus operasyonları
Konjenital kalp hastalıkları
Nörojenik
Subaraknoid kanama
Hemorajik olmayan inme
İdiyopatik (lone AF)
Ailesel AF

Atriyal fibrilasyon, inme, Kalp yetmezliği (KY) ve tüm nedenlere bağlı mortalitede uzun dönemde özellikle kadınlarda artmış risk ile iliskilidir (10). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) alışmalarında AF'nin mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11,12). Kalp yetmezliği, AF'yi indüklerken, AF'de KY'yi kötüleştirir ve bu iki durumun birlikte olduğu bireyler kötü prognoza sahiptirler (13). Non-valvüler AF'li hastalarda iskemik inme hızı her yıl için %5'dir, ve bu AF'si olmayan kişilere göre 2-7 kat daha fazladır (2). Framingham Kalp alışmasında, Romatizmal Kalp Hastalığı ve AF'nin birlikte olduğu hastalarda inme riski, yaşları eşleştirilmiş kontrol grubuna göre 17 kat daha fazla iken, non-romatizmal hastalara göre ise risk 5 kat fazladır. İnme riski yaşla birlikte artmaktadır, 50-59 yaşları arasında yıllık risk AF'li hastalarda %1.5 ken, 80-89 yaşları arasında bu oran %23.5'lere çıkmaktadır (14). Atriyal fibrilasyon en sık romatizmal kalp hastalığı ile birlikte dir. Romatizmal kalp hastalığı olan 1100 hastada yapılan çalışmada en yüksek atriyal fibrilasyon sıklığı (%70) mitral stenozu, mitral yetmezliği ve triküspit yetmezliğinde görülmüş ve izole mitral stenozu olanların %29'unda, izole mitral yetmezliği olanların %16'sında ve her ikisinin birlikte olduğu hastaların %52'sinde tespit edilmiştir (15). Mitral kapak hastalığı ile kronik AF'un birlikte olduğu durumlarda, sadece kapağa yönelik cerrahi girişim sonrası olguların %80'inden fazlasında AF'un sebat ettiği görülmüştür (16).

Atriyal fibrilasyon mortalite ve morbiditeyi önemli oranda arttırmanın yanı sıra hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmakta ve sosyoekonomik olarak önemli bir yük getirmektedir. AF' ye bağlı mortalite ve morbidite hastalığın 3 ana sonucuyla ilgilidir:

- a) Düzensiz kalp atışlarına bağlı çarpıntı hissi, endişe, huzursuzluk gibi şikâyetler,
- b) Eşzamanlı atriyoventriküler kontraksiyonun kaybına bağlı olarak, kardiyak hemodinaminin bozulması ve değişen derecelerdeki kalp yetersizliği,
- c) Sol atriyumda kan stazı sonucunda gelişen tromboemboli riski.

Tromboemboliye bağlı mortalite, lone AF'li genç hastalarda ve özellikle 60 yař altında dūřuktur. İlerleyen yař ve ortaya çıkan kalp hastalıklarıyla beraber tromboemboli ve mortalite artmaktadır (2). Kalıcı AF'li hastaların mortalite oranı, sinüs ritminde olan hastaların yaklaşık 2 katı olup, bu oran altta yatan hastalıkların ciddiyetiyle doğru orantılı olarak artış göstermektedir (7,17).

2.1.4. Patofizyolojik Mekanizma

Atriyal fibrilasyonun kendi oluşumunu ve bunun sürdürülmesini kolaylaştıracak şekilde atriumun özelliklerini değiştirdiği ortaya konulmuş ve bu durum atriumun "remodeling"i olarak tanımlanmıştır (18). Elektriksel, kontraktıl ve yapısal remodelingler atriyal fibrilasyona zemin hazırlayan bir dizi değişikliği içerir (Tablo 2).

Tablo 2. Atriyal fibrilasyon için uygun zeminin oluşması

Elektriksel remodeling

L-tipi Kalsiyum Kanallarının Aktivite ve Ekspresyonunda Azalma

Azalmış dinlenim membran potansiyeli

Üçgen biçimli ve kısalımış aksiyon potansiyeli

Çok kısa refrakter periyodu olan atriyum dokularının ortaya çıkması

Hıza bağlı refrakterlik değişikliklerinin olamaması, dispersiyon bozukluğu

Sodyum-Kalsiyum Değiş Tokuşunda Artış

Ard-depolarizasyonlar

Kısmen depolarize olmuş hücreler ve bu nedenle yavaşlamış iletim

Konneksin Proteinlerinin Fenotipik Ekspresyonundaki Değişiklikler

Hücrelerarası elektriksel ilişkide-eşleşmede bozulma

Kontraktıl Remodeling

Atriyal kontraktılıtede miyosit fonksiyon bozukluğu

Miyoflement sliding bozuklukları, kontraktıl elemanlarda azalma

Miyositlerin fetal formlara dedifferansiasyonu

Takikardi nedenli atriyal kardiyomiyopati

Yapısal Remodeling

Atriyumun genişlemesi

Yaşlanma ve fibrozis

Hücrelerarası kollojen septaların oluşumu

Konneksin Proteinlerinin Fenotipik Ekspresyonundaki Değişiklikler (tekrar)

Atriyal fibrilasyonda, aksiyon potansiyeli sırasında sürekli hücre içine kalsiyum akımı hücrenin kalsiyum yükünde önemli artışa neden olur. Bu yüksek kalsiyum yükünü azaltmak amacıyla adaptif mekanizmalar devreye girer önce kalsiyum girişini sağlayan L-kanallarının aktivitesi düşürülür, sonuçta hücreye kalsiyum akımı azalır ve bu da aksiyon potansiyelinin süresini kısaltır. Aksiyon potansiyeli süresi kısalınca refrakter periyotta kısalır ve hücre yeniden uyarılabilir duruma daha çabuk geri döner. Böylece “çoklu dalga re-entry”si için uygun ortam yaratılmış olur. Atriyal fibrilasyon oluşumu ve oluşuktan sonra sürdürülmesi için uygun bir elektiriksel ortam meydana gelir. Atriyal fibrilasyon uzun süredir mevcut olsa dahi sinüzal ritme bir kez döndüğünde bu elektiriksel remodeling süratle ve tamamen düzelir (19,20).

AF etyolojisinde etkili birçok hastalık ve yaşlılık atriyumlarda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Atriyumlarda dilatasyon ve yağlı metamorfoz, pulmoner venlerde gerilme ve dilatasyon pulmoner ven kaynaklı spontan uyarıları arttırmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinde gelişen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ kotransportundaki artış gecikmiş ard-depolarizasyonlara ve tetiklenmiş aktiviteye yol açar. Bu durumda da pulmoner venlerden ektopik atımlar artmaktadır. AF’li hastalardan alınan biyopsilerde atriyumlara sınırlı inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır. Atriyal dokunun histolojik incelemesinde yama tarzında fibrotik alanlar ve normal atriyum dokusunun, nonhomojen bir yapı oluşturduğu saptanmıştır. Bu değişiklikler elektiriksel aktivite açısından farklı refrakterlikler ve farklı ileti hızları anlamını taşır ki AF’deki “multiple circuit re-entry”si için uygun ortam oluşturur (21,22).

2.1.5. Patoelektrofizyolojik Mekanizmalar

Atriyal fibrilasyon patogenezi tam olarak anlaşılamamış bir disritmidir (21). Ektopik odak, bu odaktan çıkan uyarıların tekli devre “re-entry”si ya da çoklu devre “re-entry”si disritminin başlamasında ve devam etmesinde rol oynamaktadır. Tartışmalıda olsa çoklu devre “re-entry”si yaklaşık 50 yıldır atriyal fibrilasyonun başlıca izah modeli olmuştur. Son yıllarda pulmoner venlerin bir ektopik odak kaynağı olarak öneminin anlaşılmasıyla ”fokal odak” teorisi yeniden gündeme gelmiştir (23). Pulmoner venlerin başlıca fokal odak olmasının yanında bu odak superior vena cava,

Marshall ligamenti, sol posterior serbest duvar, crista terminalis, koroner sinüsde de bulunabilir (24). Atriyal fibrilasyon’lu hastaların pulmoner venlerindeki atriyal doku kontrol grubundaki hastalara göre veya AF’li hastaların atriyumunun kalan kısmına göre daha kısa refraktör periyoda sahiptir. Bu iletimdeki heterojenite reentran ve devamlı AF’yi doğurabilir (25).

Atriyal fibrilasyonun oluşmasında bir substrat ve bir tetikleyici gerekmektedir. Söz konusu substrat, çoğu durumda anjiyotensin etkisiyle harekete geçen “mitojen aktivasyonlu protein kinazlar”ın etkisiyle meydana gelen doku fibrozisi, atriumda genişleme, inflamasyon veya hücreye aşırı kalsiyum yüklenmesine neden olan atrial taşikardi şeklinde bir anormalliktir. Tetikleyiciler arasında ise otomatisite artışı ile aktivasyon kazanmış bir ektopik odak veya otonom sinir sistemindeki değişiklikler sayılabilir (5,26).

Re-entry bir impuls formasyon anormalliği olmayıp, daha çok impulsun çıktıktan sonra anormal bir devrede ilerlemesi ile karakterli bir impuls yayılması bozukluğudur. Bir bölgede ortaya çıkan ve diğer bölgeleri uyararak ilerleyen impuls, bir şekilde ilk ortaya çıktığı dokuya tekrar ulaşır ve onu refrakter dönemden, yani ikinci bir uyarıya cevap veremez durumdan kısmen ya da tamamen çıkmış olarak bulursa ikinci kez uyarılmasına neden olacaktır. Bu şekilde oluşan uyarılara “re-entry” denir. Uyarının buradan yeniden daha önce yayıldığı dokulara tekrar geçmesi ile bir döngü ortaya çıkacak ve uyarı süreklilik kazanacaktır (sustained re-entry). Böylece re-entry uygun zamanlamaya sahip bir stimulus ve bu stimulusun hiçbir zaman tamamen refrakter dokuyla karşılaşmayacağı bir devreye ulaşacak bir yol ister (18).

1960’lardan beri atriyal fibrilasyon mekanizmaları arasında en çok rağbet gören teori, çoklu dalgacıklarla fonksiyonel re-entry hipotezidir. Bu modelde kritik sayıda dalgacık atriyal doku içerisinde ilerleyerek birbiri ile karşılaşmakta, çarpışmakta, birbiri ile eklenmekte veya bölünmekte ve sonuçta yeni dalgacıklar ortaya çıkarmaktadırlar. Bu küçük dalgaların sayısı refrakter periyoda, atriyum kalınlığına ve atriyumun farklı bölgelerindeki ileti hızına bağlı olarak değişir. Genişlemiş bir atriyum, yavaş ileti hızı ve kısa refrakter dönem, fibrilasyonun çok sayıda dalgacıklar ile uzun süreli olmasına

sebepler olur. Atriyum boyutlarında genişleme fibrilasyonun devamlılığını kolaylaştırarak tedavinin sonuçlarını etkileyen önemli bir faktördür. Maze prosedürü makro re-entry akımlarını engelleme prensibine dayanarak geliştirilmiştir (27).

AF'nin tetiklenmesi ve devamlılığını açıklayan, henüz araştırma aşamasında olan başka teoriler de vardır. Bu teoriler arasında erken atımlar, otonomik sinir sisteminin aktivitesi, atriyal iskemi, atriyal gerilme, yaşlanma, refrakter dönemin ve ileti hızının homojen olmaması, atriyum içi fibrozis, apoptozis ve katekolaminlere karşı hassasiyet sayılabilir (2). AF'ye sebep olan bir başka faktör ise AV-nodal re-entry ve AV re-entrylerdir (28).

2.1.6. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik ve Miyokardiyal Sonuçları

Senkronize atriyal kontraksiyonun bozulması: Atriyal kontraksiyonun azalması kalp debisini %10-20 oranında azaltır, bu durum özellikle mitral darlığı (MD), hipertansiyon (HT), hipertrofik kardiyomyopati, restriktif kardiyomyopati gibi diyastolik ventriküler dolunun bozulduğu durumlarda belirgindir. Miyokardiyal kontraktilete siklus uzunluğundaki değişkenlik nedeniyle AF sırasında değişkenlik gösterir. Persistan AF'li hastalarda sağ ve sol atriyum ortalama hacimleri zamanla artar, sinüs ritminin sağlanması ve devamı sağlanabilirse bu hacimler azalır. Kardiyak siklusun düzensizliği de hastalarda kardiyak debinin düşük olmasına yol açmıştır (29-31).

Hızlı kalp atımı: Uzun süreli hızlı atriyum atımı, atriyumun mekanik fonksiyonunu olumsuz etkiler. Yapılmış deneylerde hızlı atriyal pace edilen atriyumlarda zaman içinde, atriyal dilatasyona ve refrakter periyodun azalmasına yol açan anatomik, patolojik ve elektrofizyolojik değişiklikler görülmüştür. Persistan AF hastalarında yapılan araştırmalarda sağ ve sol atriyum çaplarında artış saptanmıştır. Atriyum ileti hızının uzun süre yüksek kalması AF'nin devamlılığına ve kronikleşmesine sebep olarak, tedavide başarımın azalmasına neden olabilmektedir. Atriyumların hızlı iletiye verdiği bu değişimlerin SR korunduktan sonra geri dönüşlü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (32-34).

Düzensiz ventrikül cevabı: Atriyumlardaki hızlı iletinin bir kısmı, AV noda ya da aksesuar yollar üzerinden ventriküllere geçerek değişken ve hızlı ventrikül cevabına sebep olurlar. Atriyumlarda oluşan patolojik değişimlere benzer şekilde, ventriküllerde de yüksek atım hızına bağlı olarak yapısal değişiklikler görülmektedir. SR'nin korunmasıyla bu değişikliklerde geri dönüşüm mümkündür. Yapılan bir çalışmada ventrikül hızının kontrolüyle beraber hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ortalama %25'den %52'ye artış görülmüştür. Artan ventrikül hızı kardiyak debide düşüşün yanı sıra iskemi riskini arttırmaktadır (35,36).

2.1.7. Tromboemboli Oluşumu ve Klinik Etkileri

Sol atriyum apendiksi (LAA) içinde trombus oluşabilmesi için kan akımında staz, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülasyon gibi şartlardan birinin ya da birkaçının bulunması gerekir. AF'de sol atriyum içindeki trombus en sık olarak apendiks içinde oluşur. Trombus daha sık olarak iskemik inme geçiren AF hastalarında, inme geçirmemiş hastalara oranla daha fazla görülür (37).

Yapılan araştırmalarda AF süresince LAA içindeki kan akım hızında, senkronize atriyal mekanik kontraksiyonun kaybına bağlı düşüklük ölçülmüştür. Staza bağlı azalmış akım hızları ile spontan eko-kontrast, trombus oluşumu ve embolik olaylar bir arada saptanmıştır (38,39). Endotel disfonksiyonu olan bazı hastalarda Von Willebrand faktör yüksekliği görülmüştür. Benzer şekilde paroksizmal ve persistan AF'li bazı hastalarda hiperkoagülasyonu gösteren d-dimer, fibrinojen ve fibrin seviyesi yüksek bulunmuştur (40-42).

Hipertansiyonu olan AF'li hastalarla yapılmış çalışmalarda LAA içi akım hızında düşüklük, spontan eko-kontrast ve trombus oluşumu saptanmıştır. Bu hastalarda LAA içinden emboli sonucu inme görülme sıklığı oldukça fazladır. Ayrıca hipertansiyonun AF'li hastalarda, kalp dışı embolileri arttırdığı da bilinmektedir (43). İlerleyen yaş inme riskini tek başına arttırdığı gibi, AF varlığında ve diğer risk faktörleri ile birlikte emboliye sebep olabilmektedir. AF'li hastalarda ilerleyen yaşla beraber, düşük LAA akım hızı ve spontan eko-kontrast bulgusu saptanabilir. Bununla birlikte hastalarda,

aorta ve ana damarlarında ateroskleroza bağlı plak oluşumuna sebep olarak, AF'den bağımsız emboli riskini arttırmaktadır. Ayrıca 75 yaş üzeri bayan hastalar ile kalp yetersizliği bulunan AF'li hastalarda da kardiyak ve non-kardiyak emboli riski yüksek bulunmuştur (44-46).

2.1.8. Klinik Bulgular, Değerlendirme ve Teşhis

AF'lu hastaların bazılarında ya minimal semptomlar mevcuttur ya da hiç semptom yoktur. Bazılarında ise, özellikle AF'un ilk başladığı anda yoğun olmak üzere ęarpıntıdan akut pulmoner ödeme kadar ciddi semptomlar ortaya çıkabilir, ancak yorgunluk ve diğer nonspesifik semptomlar en yaygın olarak ortaya çıkan belirtilerdir (47).

Eğer semptom varsa bu semptomlar ventriküler cevabın hızı ve dzenini, hastanın fonksiyonel kapasitesi, AF'nin suresi ve kişisel faktörlere bağlı olarak değisir (48). Atrial fibrilasyon'un ilk ortaya çıkması embolik komplikasyonlarla yada KY'nin şiddetlenmesi ile olabilir. Fakat pek çok hasta ęarpıntı, gөгüs ağrısı, nefes darlığı, yorgunluk, bayılma şikayetleri ile başvururlar. Atrial fibrilasyon başlangıç ve sonlanma epizodlarında atriyoventriküler salınan atriyal natriüretik peptite bağlı olarak poliüri ortaya çıkabilir. Özellikle aritmiden haberdar olmayan hastalarda sürekli ve hızlı ventriküler yanıt taşikardiye neden olabilir. Senkop yaygın olmayan bir komplikasyondur, fakat sinüs düğüm disfonksiyonu olan hastalarda kardiyoversiyon sonrasında yada hipertrofik kardiyomyopati ve aort darlığı olan hastalarda hızlı ventriküler yanıtı bağlı olarak ortaya çıkabilir (2).

Veriler göstermektedir ki, AF esnasındaki hayat kalitesi sinüs ritmi oluşturulduktan sonraki hayat kalitesi ile karşılaştırıldığında bozulmuştur. Ancak son dönemlerde bazı çalışmalarda, diltiazem kullanılarak kardiyak hızın kontrol altına alındığında semptomlardaki azalmanın, amiodaron ile sinüs ritminin sağlandığında semptomlardaki azalma kadar olabileceği gösterilmiştir. Paroxismal AF'lu hastaların yaşam kalitesindeki bozulma neredeyse anjioplasti yapılan hastalarda ki yaşam kalitesindeki bozulma ile eşdeğerdir. Bir pace-maker yerleştirilerek atriyo-ventriküler düğümün

ablasyonu, yaşam kalitesi skorunda ciddi düzelmelerle sonuçlanabilmektedir. Sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesinin yaşam kalitesini iyileştirdiği ve daha iyi egzersiz performansı sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (49-51).

AF'yi değerlendirmede ilk basamak atağın hikâyesidir. Atağın ilk kez mi olduğu, tekrarlayan atakların varlığı, şiddeti, süresi, ne şekilde ortaya çıktığı, kişinin geçmiş hikâyesi sınıflandırma ve tedavi açısından önemlidir. İyi alınmış dikkatli bir hikâye tedaviye etkin bir başlangıç olacaktır. Atriyal fibrilasyon'un ilk değerlendirilmesi sırasında, aritminin karakteri, nedeni, ilişkili kardiyak ve kardiyak dışı faktörler de saptanmalıdır. Düzensiz nabız, düzensiz jugüler venöz pulsasyon, birinci kalp sesinin şiddetindeki değişiklikler, daha önce tespit edilen S4'ün kaybolması AF tanısını düşündürülen fizik muayene bulgularıdır (2,52).

Semptomların ciddiyeti ventrikül hızına ve düzensizliğinin durumu ile atriyal kontraksiyon kaybının ventrikül dolumu üzerine etkisine göre değişmektedir. Altta yatan kalp hastalığının varlığı, akciğer hastalıkları, metabolik hastalıklar ve aile hikâyesi varlığının saptanması aritminin tedavisinde önemli ipuçlarıdır. Alkol alımı, uykusuzluk ve duygusal stres AF'yi tetikleyebilir. Vagal uyarıyla uyku sırasında AF olabileceği gibi ağır bir öğün sonrasında da ataklar görülebilir. Kafein, nikotin ve egzersizle ataklar sıktır. Ani başlangıçlı çarpıntı AF ya da supraventriküler taşikardi olabilir. Nefes darlığının çarpıntıyla varlığı altta yatan kalp yetersizliğini gösterir. Göğüs ağrısı iskemik kalp hastalığını, senkop ise klinik durumdaki ciddiyeti belirtebilir. Alınan ilaçlarda AF eğilimini arttırabilirler. Örneğin β -blokerler ve dijitalis vagal uyarıyla oluşan AF'yi kolaylaştırırlar (52).

AF tanısı çoğunlukla hikaye ve klinik değerlendirmeyle koyulabilir ve EKG kayıtları ile tanı kesinleştirilir. AF'nin teşhisi için atak sırasındaki EKG dokümantasyonu yeterlidir. Eğer hastada aritmi paroksizmal ise 24 saatlik holter monitörizasyonu teşhiste atakların yakalanması açısından faydalıdır. Efor testi iskemik patolojiyi ekarte ettirir. Göğüs X-ray mediasten ve kalp boşluklarının genişlemesini ve olası akciğer patolojisini göstererek altta yatan hastalıkların tanısına yardımcı olabilmektedir. Biyokimya testlerinden tiroid fonksiyon, elektrolit ve hemogram

değerleri de tedavi açısından önem taşır. TTE (Transtorasik ekokardiyografi) AF'nin rutin izleminde kullanılmamakla birlikte tanı halinde sol atriyum ve ventrikül boyutları tedavide ölçüt olmaktadır. Sol atriyum ve LAA içinde trombus teşhisi TTE ile konulabilse de TEE (Transözafageal ekokardiyografi) trombus tanısı için en hassas ve özgün inceleme yöntemidir. Bu sebeple AF hastalarında tromboemboli riskinin varlığında ve kardiyoversiyon öncesi değerlendirmede kullanılır (52).

AF'de ekokardiyografik risk faktörlerini sıralamak gerekirse; Sol atriyal trombus, Spontan eko kontrastı, Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, Sol atriyum genişlemesi, Aortik atheromatöz plaklar, LAA akım hızının azalması (52).

Ayrıca elektrofizyolojik çalışmalar ile AF mekanizmaları araştırılmakta ve hız kontrolünü sağlamak amacıyla, AV iletinin kateter ablasyonu yapılmaktadır (52).

2.1.9. Tedavi Yöntemleri

Atriyal fibrilasyonda optimal tedavi yaklaşımı, hastaların semptomlarının azaltılması, morbidite ve mortalitenin önlenmesi yanında uzun süreli ve tekrarlama potansiyeli olan bir hastalığın tedavisinin en yüksek güvenilirlik ve en düşük maliyetle gerçekleştirilebilmesi açısından da önemlidir (53).

Atriyal fibrilasyon'lu hastaların tedavisinde 3 ana hedef vardır;

- hız kontrolü
- sinüs ritim kontrolünün ve devamlılığın sağlanması
- tromboembolinin önlenmesi (2).

Başlangıçtaki tedavi kararında esas olarak kalp hızı denetimi ya da kalp ritmi denetimi stratejisi temel alınır. Kalp hızı denetimi stratejisinde, sinüs ritmine geri dönüş ya da sinüs ritminin sürdürülmesi üzerinde durulmaksızın ventrikül hızı denetim altına alınır. Kalp ritmi denetimi stratejisinde ise sinüs ritmine geri dönülmesine ya da sinüs ritminin sürdürülmesine çalışılır. Son stratejide kalp hızı denetimine de dikkat edilmesi gereklidir. Hastanın seyrine göre, ilk seçilen strateji başarısız olabilir ve diğer stratejiye

geçilir. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi stratejisi benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi üzerinde durulmalıdır (2).

2.1.9.1. Farmakolojik ve Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri

İlaç tedavisi ve ablasyon gerek kalp hızı denetiminde, gerekse kalp ritmi denetiminde etkilidir; ayrıca özel durumlarda tercih edilen seçenek cerrahi girişim olabilir. Hangi yaklaşım benimsenirse benimsensin, antikoagülasyon gereksiniminde, sinüs ritminin sürdürülmesi değil, inme riski temel alınır. Özellikle semptomatik tek başına AF bulunan hastalarda, kalp ritmi denetiminde genellikle ilaç tedavisi ilk tercih, sol atriyal ablasyonu ise ikinci tedavi seçeneğidir. Bazı hastalarda, özellikle de sinüs ritmi gereken genç yaştaki ileri derecede semptomatik AF hastalarında, yıllarca ilaç tedavisi uygulanması yerine radyofrekans ablasyon yöntemi tercih edilebilir. Ameliyat öncesinde AF bulunan kalp cerrahisi hastaları özel bir durumu temsil eder. Bu hastaların ufak bir bölümünde maze ya da sol atriyal ablasyon teknikleri uygulanarak tek bir cerrahi girişimle AF’de tam iyileşme sağlamak mümkün olabilmektedir; ancak bu yaklaşımlar yineleyen postoperatif AF’yi önlemek amacıyla koroner bypass ya da kapak onarımını cerrahi girişimlerine yardımcı bir işlem olarak da uygulanabileceği gibi son tedavi yöntemi olarakta kullanılabilmektedir.

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

2.1.9.2.1. Hız Kontrolü

Semptomlara bağlı olarak hız kontrolü, kalp hastalığı veya HT’nu olan persistan AF’li yaşlı hastalarda başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir. Atriyal fibrilasyon’lu hastalarda ventriküler hız, istirahat halindeyken kontrol altında olmasına rağmen egzersizde aşırı şekilde hızlanabilir. Hız kontrolü kriteri hastanın yaşıyla değişebilmektedir ve genellikle istirahatte 60-80 atım/dk arasında, hafif egzersizde ise 90-115 atım/dk arasındaki kalp hızlarını amaçlamaktadır (2).

Hız kontrolü tedavisi AF'nin tekrarını önlemeye yönelik antiaritmik tedavinin etkisiz kaldığı durumlarda veya sinüs ritminin idamesine alternatif olarak uygulanabilir. Atriyal fibrilasyonda hız kontrolünün amacı, semptomların iyileştirilmesi ve hıza bağlı taşikardiyomiyopatinin önlenmesidir (53,54).

AF hastalarında ritim kontrolüyle kalp hızı denetimi stratejilerini karşılaştıran rastgele yöntemli çalışma sonuçlarından AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında bu stratejilerden birinin ya da diğerinin uygulandığı hastalarda mortalite ya da inme oranı açısından herhangi bir fark olmadığı belirlenmiştir. RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) çalışmasında ölüm ve morbiditenin önlenmesi açısından kalp hızı kontrolünün kalp ritmi kontrolünden daha az etkili olmadığı belirlenmiştir (55).

İnme riski yüksek olan hastalarda ister kalp hızı kontrolü, ister kalp ritmi kontrolü stratejisi seçilsin, antikoagülasyon uygulanması gerekli olabilir. Semptomlara bağlı olarak, hipertansiyon ya da kalp hastalığı olan dirençli AF'li yaşlı hastalarda ilk tedavi olarak kalp hızı kontrolü akla uygun olabilir. Daha genç bireylerde, özellikle tek başına paroksizmal AF bulunanlarda, ilk tedavi yaklaşımı olarak kalp ritmi kontrolü daha iyi olabilir. Çoğu zaman hem antiaritmik etki sağlanması hem de hızın kontrol altına alınması gerekir. Antiaritmik ilaç tedavisine yanıt vermeyen seçilmiş bazı hastalarda sinüs ritmini sürdürmek için kateterle ablasyon ve mini maze operasyonu üzerinde durulmalıdır (56).

AF hastalarında ventrikül hızı dinlenme halinde yeterince kontrol altında tutulsa bile, egzersiz sırasında aşırı ölçüde artabilir. Hızın düşürülmesi yoluyla ventrikül içi iletimin güçlendirilmesi, ventrikül dolumuna ve hızla ilişkili iskeminin önlenmesine yeterli süre sağlamak yanında, hemodinamiği de olumlu etkileyecektir (2).

AF hastalarının tedavisine yol göstermek üzere kalp hızı kontrolüne ilişkin standart bir yöntem bulunmamaktadır. Kalp hızı kontrolünde ölçütler hasta yaşına göre değişmektedir. AF sırasında yüksek ventrikül hızları olan semptomatik hastalara angina ya da KY varsa kardiyoversiyon üzerinde durulmalıdır. Kontrol altına alınmamış uzun

sürekli taşikardi, ventrikül işlev bozukluğuna (taşikardiyle ilişkili kardiyomiyopati) yol açabilir ve bu durum yeterli kalp hızı kontrolüyle düzelebilir. Taşikardiye bağlı kardiyomiyopati genellikle 6 aylık kalp hızı ya da kalp ritmi kontrolüyle ortadan kalkar; taşikardi yinelerse, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşer, kısa sürede KY gelişir ve bu tabloda prognoz oldukça kötüdür (57).

Hız kontrolü, semptomların önemli bir kısmını giderebilir. Hız kontrolünün sağlanmasıyla taşikardiye bağlı şikayetler olan hipotansiyon, çarpıntı hissi, anjina ve kalp yetersizliği bulgularında düzelme görülmektedir. Hız kontrolü (genellikle antikoagülasyon ile beraber) hastaların genelinde en uygun ilk seçenek ve persistan AF'lerin hemen hemen yarısında tek mantıklı uzun dönem yaklaşımdır. Hız kontrolüne rağmen semptomatik olan, uzun dönem antikoagülasyona kontrendikasyonu olan hastalarda sinüs ritminin sağlanması için gerekli tüm çaba gösterilmelidir (58,59).

Atriyovenriküler iletiyi bloke edici ilaç kullanmayan olgularda istirahatteki ventrikül hızı genelde 100-160/dk olup belirgin olarak daha düşük hızlar vagal tonüs artışını veya AV nodal hastalık varlığını düşündürmelidir. Dakikada 160'ın üstündeki hızlarda ise altta yatan Wolf-Parkinson-White (WPW) sendromu veya ateş, dehidratasyon, hipoksi, konjestif kalp yetersizliği, hipertroidi, akselere AV ileti, stimulan ilaç kullanımı veya genç yaş gibi unsurlar akla getirilmelidir. Holter monitörizasyonu hız kontrolünü yönlendirmede en ideal yöntem olabilir. Egzersiz stres testi veya hastaya birkaç merdiven çıkartmak gibi daha ucuz ve basit yöntemler de tamamlayıcı bilgi verebilir. Transtelefonik monitorler ve olay kaydedici cihazlar (event recorder) alternatif olarak kullanılabilir. En iyi yaklaşım ventriküler yanıtı istirahatte <90 atım/dk (60-80 vuru/dk) ve orta düzeyde eforla 90-120 atım/dk (hastanın yaşına göre <180 vuru/dk) tutmaya çalışmaktır (60).

AF sırasında AV nodun işlevsel refrakter dönemi ventrikül hızıyla ters orantılıdır ve genellikle refrakter dönemi uzatan ilaçlarla kalp hızı kontrolünde etkili sonuç alınır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar digoksin, beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleridir. Tercih altta yatan etiyoloji, eşlik eden hastalık ve tedaviye tolerans faktörleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Farmakolojik tedavi sırasında bradikardi ve

kalp bloğu, β blokerler, amiodoron, digital glikozidleri ve non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin istenmeyen bir etkisi olarak ortaya çıkabilmekte ve bu durum özellikle PAF'lı yaşlı hastalarda görülebilmektedir. Atriyal fibrilasyona hızlı ventrikül yanıtı hemodinamik olarak stabil hastalarda negatif kronotropik ilaçlar uygulanabilir. Akut ve kronik durumların ikisinde de hız kontrolü amacıyla kombinasyon tedavileri gerekebilmektedir. Semptomatik bradikardi gelişen hastalar için geçici pil ihtiyacı olabilir (2).

Akut/Paroksizmal AF'li hastalarda ventriküler cevabı azaltmak için kullanılan digoksinin sinüs ritmine dönüşüm oranı açısından plaseboya üstünlüğü yoktur ve AF süresini uzattığı görülmüştür . Artmış sempatik aktivite sırasında etkinliği paroksizmal AF'de azdır. Bu sebeple tedaviye b-bloker eklenmesi ventrikül cevabını azaltmaktadır. Daha etkin ilaçların kullanılması sebebiyle digoksin AF tedavisinde ilk seçenek olmamakla beraber, kalp yetersizliği bulunan hastalarda tedaviye eklenmesi hız kontrolü açısından daha faydalı olmaktadır (52).

Beta-bloker ve non-dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri istirahatte ve eforda etkin hız kontrolü sağlarlar. Obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bir ölçüde bronkodilatör etkisi olan ve multifokal atrial taşikardi sıklığını azaltan verapamil tercih edilebilir. Yine periferik arter hastalarında ve bazı diyabetik hastalarda kalsiyum kanal blokerleri tercih edilir. Bazı çalışmalarda verapamilin sol ventrikül hipertrofisini beta-blokerlere kıyasla daha etkin geriletmediği ve atriyal remodellingi önlediği gösterilmiştir. Geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olanlarda, hipertiroidi, ateş, ağrı ve anksiyete gibi sempatik aktivitenin hakim olduğu durumlarda beta-bloker ilaçlar ilk tercih olmalıdır. Hız kontrolünde monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda kombinasyona gidilebilir. Verapamil digoksin ile birlikte kullanıldığında digoksin düzeylerinin yükseldiği unutulmamalıdır. Propranolol, atenolol, metoprolol ve esmolol özellikle yüksek sempatik aktivite esnasında (postoperatif AF gibi) etkindirler (52,53).

Her ne kadar medikal kardioversiyon veya sinüs ritmini koruma amacıyla kullanılıyorsa da dirençli durumlarda sempatolitik ve kalsiyum antagonisti etkilerine bağlı AV iletiyi baskılayıcı özelliği nedeniyle hız kontrolü amacıyla kullanılabilir.

Ancak geniş yan etki spektrumu nedeniyle diğer ilaçlara dirençli durumlarda tercih edilmelidir. Atriyal fibrilasyonda medikal kardiyoversiyon girişimi öncesi mutlaka hız yavaşlatılmalıdır (53).

Atriyal fibrilasyonda; kalıcı pacemaker implantasyonu, radyofrekans enerji uygulanımı, AV nod modifikasyonu, ablasyon gibi non-farmakolojik yöntemlerle de hız kontrolü sağlanabilmektedir.

Atriyal Fibrilasyon'lu seçilmiş hastalarda geçici pacemaker implantasyonu ile beraber atriyoventriküler düğüm ablasyonu, kalp hızını oldukça etkili şekilde kontrol altına alır ve semptomlarda düzelme sağlar. Genellikle bu stratejiden fayda görecektir olan hastalar antiaritmik ve negatif kronotropik ilaçlarla ventrikül hızının kontrol altına alınamadığı taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gelişen hastalardır. Atriyoventriküler düğüm ablasyonunun tam kalp bloğuna neden olabilmesi, atriyoventriküler senkronun kaybı ve uzun süre pile bağımlı olma gibi kısıtlamaları mevcuttur. Hipertrofik kardiyomiyopati ve hipertansif kalp hastalığı gibi kardiyak debinin atriyoventriküler senkroniye önemli ölçüde bağımlı olduğu durumlarda atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve pil implantasyonu sonrası atriyoventriküler senkroni bozularak dirençli semptomlar gelişebilmektedir. Yapılan işlemler geri dönüşümsüz olduğundan hastalar iyi değerlendirilmelidir. Normal sol ventrikül fonksiyonu yada geri dönüşümlü sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ise, atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve pil implantasyonu daha iyi tolere edilebilmekte ve bu hastalar tedaviden daha fazla faydalanabilmektedirler (2,61-63).

2.1.9.2.2 Ritm Kontrolü

Dirençli AF hastalarında sinüs ritmini geri getirmek için elektif olarak kardiyoversiyon uygulanabilir. Bu aritminin KAH (Koroner arter hastalığı) hastasında akut KY, hipotansiyon ya da angina pectorisin artmasından sorumlu başlıca faktör olması durumunda, kardiyoversiyonun hemen uygulanması gerekebilir. Bununla birlikte, girişimden önce antikoagülasyon profilaksisi başlatılmaması durumunda,

kardiyoversiyon tromboemboli riskiyle bağlantılıdır ve aritminin 48 saatten daha uzun bir süredir devam etmesi durumunda bu risk en yüksek düzeye ulaşmaktadır.

Kardiyoversiyon ilaçla ya da elektriksel şoklarla sağlanabilir. Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonun standart girişim olmasından önce, genellikle ilaçlar kullanılmıştır. Yeni ilaçların geliştirilmesiyle farmakolojik kardiyoversiyonun popülaritesi artmaktadır, ancak önemli bir dezavantaj ilaca bağlı ciddi aritmi riskidir. Farmakolojik kardiyoversiyon bifazik şokların kullanıldığı doğrudan elektriksel kardiyoversiyon kadar etkili değildir. Elektriksel kardiyoversiyonun dezavantajı sedasyon ya da anestezi gerektirmesi, oysa farmakolojik kardiyoversiyonda bunun gerekmemesidir (2).

Farmakolojik kardiyoversiyon: Farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyon direkt olarak karşılaştırılmamışsada farmakolojik kardiyoversiyon, daha kolay fakat daha az etkilidir. Major risk kullanılan ilaçların toksisitesidir. Plasebo kontrollü bir çalışmada farmakolojik kardiyoversiyon, AF epizodunun başlangıcından 7 gün içinde uygulandığında daha etkili gözükmektedir. İlk 24 ile 48 saat arasında başlanması halinde sinüs ritmine dönüşü sağlayan anti-aritmik ilaçların, 48 saatten sonra etkinliği azalarak devam etmekte ve persistan AF'de etkili olma şansı oldukça sınırlanmaktadır. Yedi günden uzun süren AF'li hastalarda, spontan ve farmakolojik kardiyoversiyon etkinliği azalmıştır. Bazı ilaçların etkisinin başlangıcı için geçen süre uzundur ve kardiyoversiyon, tedavi başlangıcından uzun bir süre sonra elde edilebilir (2,52,64,65).

İlaçların dozu, uygulama şekli ve süresi dönüş üzerine etkilidir. Önemli bir özellik anti-aritmik ilaçların antikoagulan ilaçların etkisini arttırarak ya da azaltarak, sinüs ritmine dönüş sağlanan hastalarda kanama ve tromboemboli riskini yükseltmeleridir (52).

AF'ye bağlı semptomlarda ve atakların sıklığında artış varsa, klinik durum göz önüne alınarak tedaviye başlanır. Eğer tek ilaçla etkinlik sağlanamadıysa bir diğer guruptan ilaçlar tedaviye eklenebilir ancak, her eklenen ilacın proaritmik etkiyi arttıracağı iskemik kalp hastalarında ve kalp yetersizliğinde özellikle unutulmamalıdır.

Bu yüzden hastalar senkop, anjina ya da nefes darlığı gibi belirtiler açısından dikkatle izlenmelidir (52). Antiaritmik ilaçlar Tablo 3'te sınıflandırılmıştır.

Tablo 3. Antiaritmik İlaçların Sınıflandırması

Sınıf IA
Disopramid
Prokainamid
Kinidin
Sınıf IB
Lidokain
Meksiletin
Sınıf IC
Flekainid
Propafenon
Sınıf II
β - Blokerler
Sınıf III
Amiodarone
Dofetilide, Bretilyum, İbutilide
Sotalol
Sınıf IV
Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri

Kinidin en eski kullanımı olan ilaçlardan biridir. İdame doz tedavi ile AF'li olguların yaklaşık %10-15'inde sinüs ritmi elde edilebilmekte, doz artışıyla başarı şansı da artmaktadır. Yüksek dozlarda farmakolojik kardiyoversiyon başarı şansı %80'lere ulaşabilmektedir. Fakat yüksek dozlarda proaritmik olaylar ve diğer yan etkiler artmaktadır. Prokainamidin sinüs ritmi elde etmedeki başarısının %20-60 dolaylarında olduğu bildirilmektedir ve özellikle akut AF'li vakalarda önerilmektedir (66). Propafenon ve flecainid farmakolojik kardiyoversiyonda oldukça yararlıdır. Flekainidin AF'nin akut olarak düzeltilmesinde %65'in üzerinde bir başarı sağladığı, prokainamid, sotalol, propafenon ve amiodorondan daha etkili olduğu gösterilmiştir (67). Amidoronun kardiyoversiyondaki başarısı sınıf IA ya da sınıf IC kadar yüksek

değildir, ancak sinüs ritmi elde edilmiş olgularda AF nüksünün önlenmesinde oldukça etkilidir. Sotalol, flekainid yada ibutilid kadar etkili olmamakla beraber proaritmik riski nispeten daha azdır. İbutilid, sadece akut olarak AF'nin sinüs ritmine döndürülmesinde kullanılmaktadır, fakat torsade de pointes türü ciddi ventriküler aritmilere neden olabilmektedir. Beta blokerlerin sempatik aktivasyonla indüklenen AF'yi tedavide ve önlemede yararlı olabileceği yönünde görüşler olmakla beraber kardiyoversiyonda tek başına kullanımından ziyade özellikle sınıf I antiaritmiklerle kullanımı daha çok kabul görmektedir (2,66,67).

Tedavi süresince potasyum ile magnezyum seviyeleri ve renal fonksiyonlar izlenmeli; proaritmik etkiye karşı dikkatli olunmalıdır. Kardiyak fonksiyonlar açısından izlem sürmelidir (52).

Elektriksel kardiyoversiyon: kalbin elektriksel aktivitesi ile QRS kompleksleriyle senkronize, R dalgası ile eş zamanlı uyarı verilir. Tüm anormal kardiyak ritimlerin (VF hariç) sinüs ritmine döndürülmesini sağlayabilir. Başarısı altta yatan kalp hastalığına, verilen direkt akıma ve uygulanma şekline bağlıdır, farmakolojik tedaviye göre daha etkindir. Akım göğüs duvarı dışındaki elektrodlarla ya da kalp içi elektrodlarla uygulanabilir (2).

50 J ile 200 J arasında enerji kullanılarak başlanır, lüzum halinde 360 J' e kadar enerji artırılabilir. Akut AF'de elektrik kardiyoversiyon uzun süreli AF'de yapılanaya göre daha başarılı olmaktadır. Ayrıca farmakolojik olarak destekleniyorsa sinüs ritminin sağlanma olasılığı daha da artmaktadır. Elektrik kardiyoversiyon yapılabilmesi için sedasyon ya da anestezi gereklidir (52).

Altmış dört hastanın alındığı randomize bir çalışmada hastalara 100, 200 ve 360 joule enerji uygulanmış, sonuç olarak yüksek monofazik enerjinin daha efektif olduğu tespit edilmiştir. Özellikle uzun süreli AF'li hastalarda eğer bifazik dalga kullanılacaksa 200 joule ile kardiyoversiyon önerilmektedir (68).

Sinüs ritmi sağlandıktan sonra dakikalar ve günler içinde AF, tekrar edebilir. Rekürrens, sıklıkla ilk 1 hafta içinde olmaktadır (69). Atriyal fibrilasyon nedeniyle elektriksel kardiyoversiyon uygulanan hastalarda işlemin başarısızlık yada hızlı rekürrens oranı, yaklaşık olarak vakaların %25 kadardır (2). Bir yıl ve daha uzun süreli AF'da sinüs ritminin sağlanma ve sürdürülme oranı kısa süreli AF'ye göre daha azdır. Literatüre göre farklı hasta gruplarında kardiyoversiyon işlemi sırasındaki başarı oranı, %70-99 oranında bildirilmiştir (70). Elektriki kardiyoversiyon ile birlikte antiaritmik ilaç kullanımında amaç başarı yüzdesinin artırılması ve rekürrens riskinin azaltılmasıdır. Uzun süreli AF'si olan hastalarda antiaritmik medikasyon daha fazla yarar sağlamaktadır (2).

Kırk sekiz saatten uzun süreli AF'si olan hastalarda kardiyoversiyon öncesi antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Spontan, farmakolojik yada elektriksel kardiyoversiyon sonrası sinoatriyal nodda geçici mekanik disfonksiyon ortaya çıkar. Trombüs muhtemelen geçici mekanik disfonksiyon periyodunda oluşmakta, mekanik fonksiyonların geri dönmesi ile emboliye neden olmaktadır. Bu durum tromboembolik olayların daha çok kardiyoversiyon sonrası ilk 10 gün içinde olmasına da neden olmaktadır (45). Akut AF, hemodinamik instabilite, angina, AME, kardiyojenik şok, pulmoner ödeme neden olmuşsa yeterli antikoagülasyon düzeyi elde edilmesi için işlem geciktirilmemelidir. Elektriki kardiyoversiyon yada antiaritmik ilaç başlamadan önce bu durumdaki hastalara heparin verilmelidir. Kardiyoversiyon yapılan hastaların takibinde uzun dönem antikoagülasyon tedavi stratejisi, rekürrens ve tromboembolizm riski değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir (2,71,72).

Elektriksel kardiyoversiyonun en önemli komplikasyonu tromboemboli olmakla birlikte, ventriküler aritmiler, sinüs bradikardisi, hipotansiyon, akciğer ödemi, cilt yanıkları, geçici ST segment ve T dalga düzensizlikleri diğer görülebilen komplikasyonlardır (2).

2.1.9.2.3. Tromboembolizmin Önlenmesi

SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III, Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi III) çalışmalarında, aspirin tedavisi sırasında yıllık iskemik inme riskinin paroksizmal (%3.2) ve kalıcı (%3.3) AF hastalarında benzer düzeyde olduğu belirlenmiştir. Daha önce inme ya da TIA (Trans iskemik atak) geçiren ve aspirin tedavisi uygulanan kişilerde sonraki inme riski yılda %10 ile %12 arasında değişmektedir ve bu hastalarda dozu ayarlanmış oral antikoagülyasyondan büyük yarar sağlanmaktadır. Daha önce tromboemboli geçirmiş olmak yanında, KY, hipertansiyon, ileri yaş ve diabetes mellitusun, valvüler olmayan AF ile bağlantılı iskemik inme için tutarlı bir biçimde bağımsız risk faktörü olduğu gözlemlenmektedir. Kadın olmak, 160 mm Hg'nin üzerinde sistolik kan basıncı ve sol ventrikül işlev bozukluğu gibi diğer faktörler de zaman zaman inmeyle bağlantılandırılmıştır (73-76).

Non-valvüler AF'li hastalarda önceki inme ve geçirilmiş iskemik atak öyküsünün, inmenin güçlü prediktörleri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İnme ve geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda kontrendikasyon yoksa antikoagülan verilmelidir. Yaşlı hastalarda kanama riski açısından antikoagülan tedavi dikkatli verilmelidir (2).

Yapılan TEE incelemelerinde sol atriyumda trombüs görülmesi ya da 48 saatten sonra antikoagülan almayan hastalar için kardiyoversiyon kontraendikedir. Hastaların işlem öncesi heparin (ya da 4 hafta öncesinden oral antikoagülyasyon) başlanarak TEE yapılmalı ve atriyal trombüs görülmeyen hastalara kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Bu sebeple tedavi seçeneklerinin planlanması ve emboli riskinin azaltılması amacıyla antikoagülan tedavi önemlidir (52).

Yapılan çalışmaların metaanalizlerinde, antikoagülan tedavinin plaseboya göre iskemik inmenin önlenmesinde etkili olduğu ve %65 risk azalması sağladığı gösterilmiştir (2).

Antikoagülan tedavide hedef özellikle yaşlı hastalarda, iskemik inmenin önlenmesi ve hemorajik komplikasyonlardan kaçınma arasında denge kurmak şeklinde olmalıdır.

İskemik inmeden korunma için INR düzeyinin 2-3 arası olması gerekir (Tablo 4). Antikoagülan tedavi alan yaşlı AF'li hastalarda intraserebral hemoraji oranı yılda %0.1-0.6 arasındadır. Antikoagülan tedavi dozunun daha kontrollü ayarlanması ve HT'nin daha başarılı tedavisiyle bu hemorajik inme oranları geçmişe göre belirgin olarak azalmıştır (77,78).

Tablo 4. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Antitrombotik Tedavi

Risk kategorisi	Önerilen tedavi
Risk faktörü yok	Aspirin, günde 81 ile 325 mg
Orta derecede bir risk faktörü	Aspirin, günde 81 ile 325 mg ya da varfarin (INR 2.0 ile 3.0, hedef 2.5)
Herhangi bir yüksek risk faktörü ya da birden çok orta derecede risk faktörü	Varfarin (INR 2.0 ile 3.0, hedef 2.5)*

*Mekanik kapak varsa, INR hedefi 2.5'tan büyük olmalıdır.

INR; international normalized ratio, uluslararası normalleştirilmiş oran.

Çalışmaların metaanalizi incelendiğinde aspirin ile inme riskinde %19 düzeyinde azalma saptanmıştır. Aspirinin koruyucu etkisi hipertansif ve diyabetik hastalarda daha belirgindir. Kalp kaynaklı inme, kalp kaynaklı olmayan inmeye göre daha kötü prognoza sahip olup bu hastalarda aspirinin koruyuculuğu daha azdır (44,79,80).

Stabil KAH'ı olan birçok AF'li hastada warfarin ile antikoagülasyon (INR 2-3) serebral ve myokardiyal iskemik olayları önleme açısından yeterli antitrombotik profilaksi sağlamaktadır. Kronik antikoagülan tedavi almakta olan ve anjioplasti uygulanan hastalarda trombosit inhibe edici ajanların kullanımını hakkında yeterli çalışma yoktur. Ancak çoğunluğun görüşü bu hastalarda koronerlerin ve stent açıklığının devam etmesi açısından tedaviye klopidogrel ve aspirin eklenmesinin kanama riskini artırdığı yönündedir. Uzun dönem tedavide 75 mg/gün klopidogrel ile warfarin (INR 2-3) 9-12 ay için kombine edilebilir, eğer koroner olay tekrarlamazsa tedaviye warfarin ile monoterapi şeklinde devam edilir (2).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, akut durumlarda AF'nin tedavisini kolaylaştırmakta, antikoagülan tedavisinin başlangıç sürecinde hastaneye yatış süresini kısaltmakta yada ortadan kaldırmaktadır (2).

Elektif cerrahi işlemler için bazen antikoagülan tedaviye ara verilebilmektedir. Mekanik prostetik kapağı olan hastalar için, fraksiyone olmayan heparin yada düşük molekül ağırlıklı heparin trombotik olayları önlemek için oral antikoagülan tedavinin yerine kullanılabilir. Non-valvüler AF'li hastalarda, kanama riski olan cerrahi işlemlerde yaygın görüş 1 hafta oral antikoagülan tedavinin kesilebileceği şeklindedir (heparin eklenmeksizin). Yüksek riskli hastalarda ya da daha uzun süreli antikoagülasyonun kesilmesini gerektirecek cerrahi işlemler sırasında fraksiyone olmayan ya da düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanabilir (2,81).

Antikoagülan tedavinin en korkulan yan etkisi kanamadır. Kanamalar major ve minör olmak üzere ikiye ayrılır. Major kanama, hemoglobinde 2 gr/dl düşme veya 2 üniteden daha fazla transfüzyon ihtiyacı, büyük eklem içine kanama, retroperitoneal kanama ve intrakraniyal kanamadır. Bunun dışındaki kanamalar minör kanama olarak adlandırılır. Kanama olduğunda antikoagülan stoplanıp düşük molekül ağırlıklı heparinler tercih edilmelidir (82,83).

2.1.9.3. Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri

Antiaritmik ilaç tedavilerinin tutarlı bir biçimde etkin olmaması ve potansiyel toksisitesi, AF'nin önlenmesi ve kontrolü için geniş bir yelpazedeki farmakolojik olmayan tedavi alternatiflerinin araştırılmasını teşvik etmiştir.

Farmakoloji dışı tedavi yaklaşımları;

1. Atriyal kalp pili (pace)
2. Endokardiyal kateter ablasyonu
3. Cerrahi girişim, olarak sınıflanabilir (84).

Pil (pace) Tedavisi; Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, pil tedavisi endikasyonları, bradikardi-taşikardi sendromu ile birlikte sinüs düğümü disfonksiyonu ve atriyoventriküler bloktur. Atriyal odaklı pil uygulamaları AF'yi başlatabilen atriyal erken atımları azaltarak ve uzun duraklamaları önleyerek bradikardi esnasında oluşan AF'yi önleyebilir. Andersen ve arkadaşları tarafından yapılan ve hasta sinüs sendromu olan 255 kişiyi kapsayan prospektif bir çalışmada atriyal odaklı pil uygulamasının 3 yıllık takipte AF sıklığını ve tromboemboli olasılığını azalttığı bildirilmiştir. Hasta sinüs sendromu bulunan ve atriyal odaklı pil tedavisi uygulanan hastalarda, ortalama yıllık kronik AF insidansı %1.5 iken ventriküler pacing uygulanan hastalarda %12 olarak saptanmıştır. Atriyal pil, ventriküler odaklı pil tedavisine göre anlamlı derecede daha düşük AF, tromboemboli, KY riski ve mortalite ile ilişkilidir. Mod değiştirme kabiliyeti olan pillerin kullanıma girmesi, semptomları daha belirgin düzeltmiş ve egzersiz sürelerini uzatmıştır (85-87).

Perkutan Endokardiyal Kateter Ablasyonu; diğer kardiyak aritmilerin ve özellikle aksesuar iletim yollarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde prensip, aritmi devresi ve kaynağının elektrofizyolojik ve anatomik olarak tanımlanması ve bu bölgelerin ablasyonudur. Kateterle uzun lineer lezyonlar yaratılmasındaki zorluklar, pulmoner ven stenozu ve işleme bağlı tromboembolik komplikasyonlar, bu işlemin AF tedavisinde yaygın kullanımını bir süre sınırlamıştır. Son yıllarda, Pappone ve Haissugarre'nin aritmiyi tetikleyici bölgenin eliminasyonuna yönelik dairesel pulmoner ven izolasyonu teknikleri ile elde ettikleri sonuçlar ümit vericidir. Ancak özellikle atriyal fibrilasyonda diğer ritm bozukluklarına göre komplikasyon oranı ve tekrarlama oranı yüksek olarak bulunmuştur (88,89).

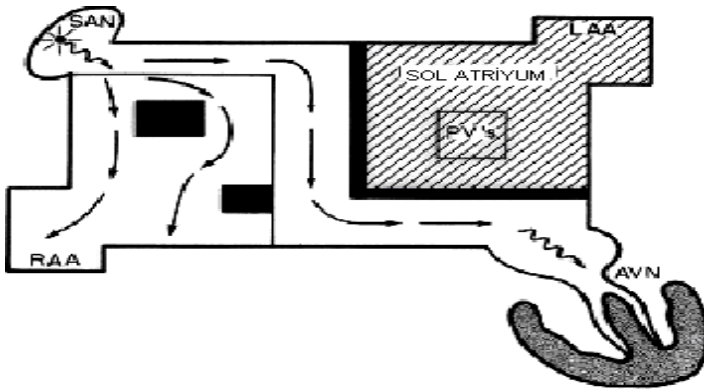
Atriyal İmplant Edilebilir Defibrilatör; Atriyal bir defibrilatör kullanımı "atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonu doğurur" kavramına dayanır. Bu kavram, AF'nin hemen geri döndürülmesinin nöksleri ve kalıcı AF riskini azaltacağını gösterir. Atriyal defibrilatör, hastaların ataklarını önlemeyi sağlayan bir araçtır. Seçilmiş hastalarda ilk atriyal defibrilatörlerle ilk klinik deneyimler umut verici olmuştur. Bu cihaz AF'nin varlığını saptar ve sinüs ritmini sağlamak için QRS senkronizasyonlu şoklar verir. Bu

cihazların kullanımı sınırlı olup özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventriküler defibrilatör ile kombine edilerek kullanılabilir (90).

2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONDA CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.2.1. Atriyal Fibrilasyon Cerrahi Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

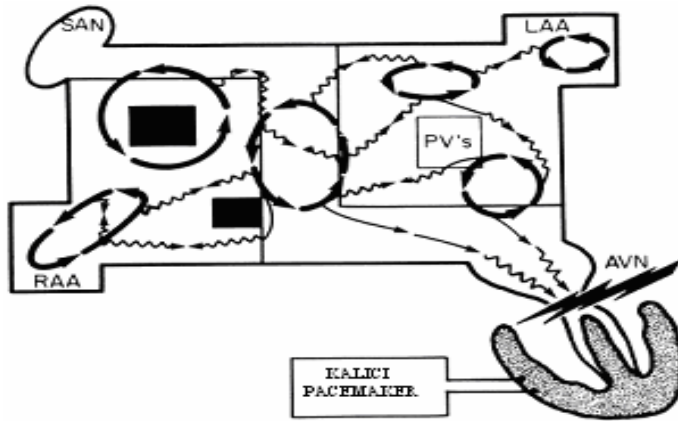
İlk olarak 1980 yılında Cox ve arkadaşları “**sol atriyal izolasyon prosedürü**”nü tarif etmişlerdir (Şekil 1) (91). Bu prosedürde AF sol atriyum içine hapsedilirken, kalbin diğer bölümleri sinüs ritmini sürdürebilmektedirler. Kalıcı pacemaker ihtiyacı olmadan düzenli ventrikül ritim ve kardiyak hemodinami sağlanmıştır. Bunun nedeni, işlem sonrası sağ atriyum ve sağ ventrikülün senkronize çalışması ile kalbin sol tarafına sağladığı debi olarak açıklanmıştır. Ancak bu işlem sonrasında düzensiz kalp hızı kontrol altına alınmış olsa da, sol atriyumun fibrilasyonda kalması sebebiyle sistemik tromboemboli riski azalmamaktadır (92).



Şekil 1. Sol atriyal izolasyon prosedürü

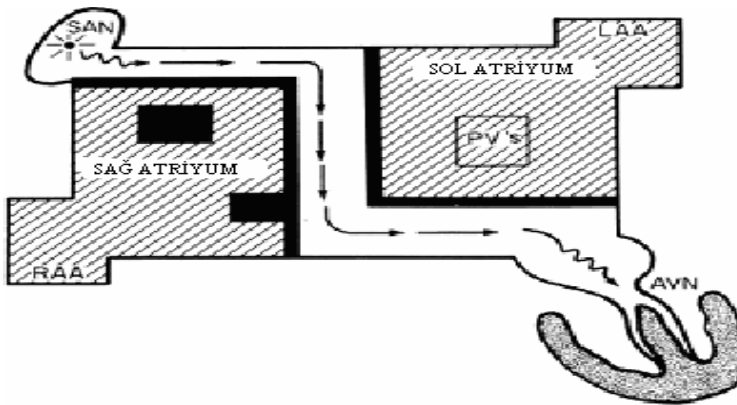
Ardından 1982 yılında Scheinman, AF ve diğer tedaviye yanıtız supraventriküler aritmilerin kontrolü amacıyla “**his düğümünün kateter ile ablasyonu**” nu başlattı (Şekil 2) (93). Bu da supraventriküler aritmeyi atriumlara hapsederek ventriküllere geçişini engelleyen bir çeşit izolasyon prosedürü olmuştur. Normal ventrikül ritminin sağlanması için kalıcı pacemaker implantasyonu mecburidir. Bu yöntem ile sadece düzensiz kalp hızı ortadan kaldırılabilmektedir. Atriyo-ventriküler senkronizasyonun

kaybına bağlı hemodinamik bozukluk ve sistemik tromboemboli riski bu işlem sonrası sürmektedir (92).



Şekil 2. AV nodu ablasyonu

1985 yılında Guiraudon, AF cerrahi tedavisine yönelik bir açık kalp tekniği olan ve her zaman kalıcı pace maker gerektirmeyen “**koridor prosedürü**” nı tarif etmişlerdir (Şekil 3) (94). Bu prosedürde, atriyal septumda içerisinde sino-atriyal düğümü ve atriyo-ventriküler düğümü de bulunduran bir bant yani koridor oluşturularak sino-atriyal düğümün ventrikülleri uyarmasına müsaade edilir. Koridor prosedürü ile ne hemodinamik dengesizlik ne de tromboemboli riski ortadan kaldırılamamaktadır (92).



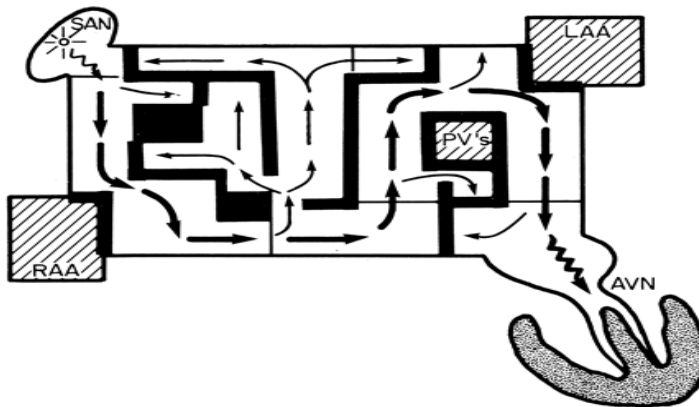
Şekil 3. Koridor prosedürü

Bunlar ve benzeri nonfarmakolojik tedavi yöntemlerinde yer yer %90'ın üzerinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu yöntemlerden hiç birinde her üç hedefe birden (normal sinüs ritminin sağlanması, atriyo-ventriküler senkronizasyon, tromboemboli riskinin ortadan kalkması) ulaşılması mümkün olamamaktadır (92).

2.2.2. Maze Prosedürü

Daha önce bahsedilen tekniklerin yetersizliği nedeniyle, Dr. Cox ve arkadaşları AF'nin anatomik ve elektrofizyolojik temellerine yönelik çalışmalarının sonunda, 1980 yılında Maze adı verilen yeni bir cerrahi teknik geliştirdiler. Cox ve arkadaşlarının yaptığı elektrofizyolojik çalışmalar, AF'nin genişlemiş atriyum dokusunda oluşabilen büyük yeniden giriş (re-entry) elektriksel devrelerinden kaynaklandığını, öte yandan atriyal otomatisite ve küçük yeniden giriş devrelerinin daha az önemli olduğunu ortaya çıkardı. Böylece, bu büyük yeniden giriş elektriksel devrelerinin kesilmesi fikri ortaya çıktı. Bilindiği gibi, sağ atriyumda vena kavalalar ve triküspid kapak annulusu, sol atriyumda da pulmoner venler ve mitral kapak annulusu elektriksel aktivitenin geçmesini engelleyen doğal bariyerlerdir. Yaratılan yeni insizyonlarla, AF odaklarının hapsedilmesi, oluşabilen büyük yeniden giriş devrelerinin bu doğal ve yeni yaratılan bariyerlere takılarak sonlanması ve sinüs ritminin devam etmesi sağlanmaktadır. Bir labirent mantığı ile yerleştirildikleri için, bu insizyonlara İngilizce'de labirent anlamına gelen Maze adı verilmiştir (95,96).

Maze prosedüründe elektriksel aktivitenin bir girişi (sino-atrilyal düğüm), bir tek yönlü doğru yolu, bir tek çıkışı (atriyo-ventriküler düğüm) ve aralarda bazı kör yolları vardır (Şekil 4). Küçük bazı modifikasyonları takiben Cox ve arkadaşları ilk olarak 25 Eylül 1987'de maze prosedürünün klinik uygulamasına geçmişlerdir (92).



Şekil 4. Maze prosedürünün şematik görünümü

Operasyonun basitleştirilmesi ve sonuçların iyileştirilmesi amacıyla iki defa değişime uğradıktan sonra bu yöntem, Cox-Maze III olarak adlandırılmıştır.

Maze III prosedürü kardiyopulmoner bypass'ta her iki vena kavanın kanülasyonu ve bikaval venöz direnaj altında yapılır. Kardiyak arresti takiben sağ atriyotomi ve sağ atriyal apendiks ampütasyonu yapılır. Sağ atriyotomi, apendiks anterior yüzünden inferior vena kavaya doğru atriyum ortasına dek, posterior yüzünden ise trikuspid kapağa kadar ilerletilir. Diğer taraftan, sağ atriyumda superior vena kava ile inferior vena kava arasında, krista terminalisin arkasından ikinci bir insizyon yapılır. Bu insizyonun tam ortasından başlayan ilave insizyon, trikuspid kapak annulusune doğru uzatılır, annulus yaklaşan hat kriyoablasyon ile sonlanır. Kardiyak arrest sağlandıktan sonra, sağ pulmoner venlerin hemen sağından sol atriyotomi yapılır. Sol atriyotomi alt ve üst pulmoner venlere doğru uzatıldıktan sonra venlerin sol tarafına kriyoablasyon yapılır ve venlerin etrafı izole edilmiş olur. Daha sonra bu izolasyon çemberi ile mitral kapak annulusu birleştirilir. Ardından, atriyal septumda superior ve inferior vena kavanın tam ortasından, fossa ovalise kadar bir insizyon yapılır. Buradan da trikuspid kapak annulusune kadar kriyoablasyon uygulanır. Atriyal insizyonlar sinüs düğümünü besleyen arteri koruyacak şekilde yapılır. Tüm sol atriyal insizyonlar içeriden tek devamlı dikiş ile kapatılır. Sol tarafın havası alındıktan sonra aorta klempı kaldırılır ve kalp beslenirken sağ atriyum kapatılır. Kalp ritmi geri döndükten sonra kardiyopulmoner bypassa son verilir (52).

Maze operasyonu daha çok geniş atriyuma sahip mitral kapak hastalarında uygulanmaktadır. Ayrıca atriyal apendiksler işlem sırasında atriyum dışında bırakılmaktadır. Cox-maze operasyonun modifiye edilmiş şeklinde pulmoner venlerin daire içine alınarak atriyumdan izolasyonu ile mitral ve triküspid anülüsleri birleştiren, her iki atriyumu içine alan radyal insizyonlar bulunur (97,98).

Maze prosedürünün başarı oranının yüksek olmasına rağmen uygulanışı yaygınlık kazanmamıştır. Genel olarak karışık olması, tecrübe gereksinimi, kanama riskinin yüksek oluşu ve ameliyat süresinin uzun olması temel şikâyet konularıdır. Bu sebeple

sayılı cerrah tarafından, mitral kapak hastalığı sebebiyle açık kalp operasyonu olacak hastalara uygulanmaktadır. Lone AF'de uygulanişı tartışma konusudur.

Cerrahi 'cut and sew' ablasyon günümüzde tek başına düşünülmemektedir. Hasta herhangi bir tanısından dolayı (kapak, iskemi, konjenital gibi) açık kalp ameliyatı olacaksa, eşzamanlı cerrahi ablasyon düşünülür. İzole maze operasyonunun mortalitesi %1'den azdır ancak, ilave prosedürler operasyon mortalitesini ve morbiditesini arttırmaktadır. Operasyon başarısı sol atriyum genişliği ile doğru orantılı olmakta ve preop 7 cm üzerinde olan çaplarda, atriyum küçültme işlemi gerekmektedir. Postop hastaların yaklaşık %90'ında görülen başarı oranı, TTE incelemesinde sol ve sağ atriyal transport fonksiyonunun görülmesi ile desteklenir (52).

2.2.3. Değişik Enerji Modelleri İle Yapılan Ablasyon Yöntemleri

2.2.3.1. Mikrodalga Ablasyon

Son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan hipertermik bir enerji yöntemi olup, elektromanyetik bir alanda su moleküllerinin yüksek enerjiyle birbirine çarpması sonucu ortaya çıkan yüksek enerji ve ısı etkisiyle lezyonlar oluşturur. Ancak enerjinin kontrolü zordur. Bu yöntem özellikle epikardiyal uygulamalarda kendine önemli bir yer edinmiştir ve çalışan kalpte baypas işlemi sırasında tercih edilmektedir. Derin ve geniş lezyonlar oluşturarak ısı dağılımının eşit olmaması dezavantajlarıdır. Erken dönem sonuçları RF ablasyon kadar iyi olmasına rağmen uzun dönem sonuçları tam bilinmemektedir (52,99).

2.2.3.2. Lazer Ablasyon

Lazer enerjisi yüksek enerjili optik dalgalardan oluşur. Dokuda titreşimsel enerji ve ısı artışı sayesinde etkisi görülmektedir. Oluşturulan lezyon dokunun rengi ve lazerin dalga boyu ile ilişkilidir. RF ile kıyaslandığında 8 kat daha büyük lezyonlar oluşturur ve dokularda incelleme yaratarak perforasyon riskini artırır. Epikardiyal uygulamada emboli ve perforasyon riski vardır (52).

2.2.3.3. Kriyoablasyon

Dokunun argon veya azot gazı dondurulması ve temas yerinde hücre ölümüne sebep olması prensibine göre çalışan hipotermik bir enerji çeşitidir. Eksi 60-70 derece soğukluğa erişen prob vasıtası ile lezyonlar oluşturulur. Perforasyon ve tromboemboli riskinin düşük olması ve lezyon genişliği kontrol edilebilir olması bu yöntemin en önemli avantajıdır. Epikardiyal yüzeyde uygulanmasının zor olması ve uygulama sürelerinin uzun olması ise yöntemin dezavantajları olarak sayılabilir. Sonuçları iyi olmasına rağmen daha çok AV nodal taşikardi ve ventriküler taşikardi cerrahisinde kullanım alanı bulmuştur (100).

2.2.3.4. Ultrason Ablasyon

Titreşimin oluşturduğu ısı etkisi sonucu hücre zarlarının parçalanmasına sebep olur. Ablasyon esnasında görüntüleme yapılabilmesi avantajıdır ancak ısı dağılımı eşit değildir. Oluşan lezyonların sınırları belirli ve teorik olarak radyofrekans ile oluşarlardan daha geniştir. Transdüserin kırılğan olması ve 100 dereceyi aşan sıcaklıklarda zarar görebilmesi bir dezavantajıdır. Nekrotik doku varlığında ultrason emilim katsayısı değişeceğinden lezyonun genişlik ve derinliği değişecektir (101).

2.2.3.5. Radyofrekans Ablasyon

Radyofrekans (RF) enerjisinin perkütan ablasyon tekniklerden sonra aritmi cerrahisinde kullanıma girmesi, AF'nin tedavisinde yeni bir sayfa açmıştır. Radyofrekans yönteminde radyo bandında yer alan; 350kHz'den 1 MHz'e kadar alterne edilen ve dokuda ısı artışı meydana getiren radyofrekans enerjisi kullanılır. Bu teknikte prensip, RF enerjisinin yol açtığı ısıyı kullanarak, atriyum endokardının belirli bölgelerinde tam kat lezyonlar oluşturmaktır. Elektrik akımı kateter ucundaki verici kutup ile hastanın sırtına yerleştirilmiş veya bipolar sistemde yine kateter üzerinde yer alan diğer alıcı kutup arasında hareket eder. Geçen enerjinin büyük bölümü kateter ile miyokardiyal dokunun temasta bulunduğu yüzeye iletildiğinden vücudun diğer bölümleri etkilenmez. Bu etkileşim sonucu dokularda titreşim ısı enerjisine dönüşür ve

koagülasyon nekrozu oluşur. Bu şekilde, hem AF'yi tetikleyen odakların buldukları yerde izolasyonu; hem de dalga şeklinde ilerleyen büyük yeniden giriş devrelerin yeni oluşturulan lezyonlara ve doğal anatomik engellere takılarak ilerlemesi engellenmiş olmaktadır (52,84).

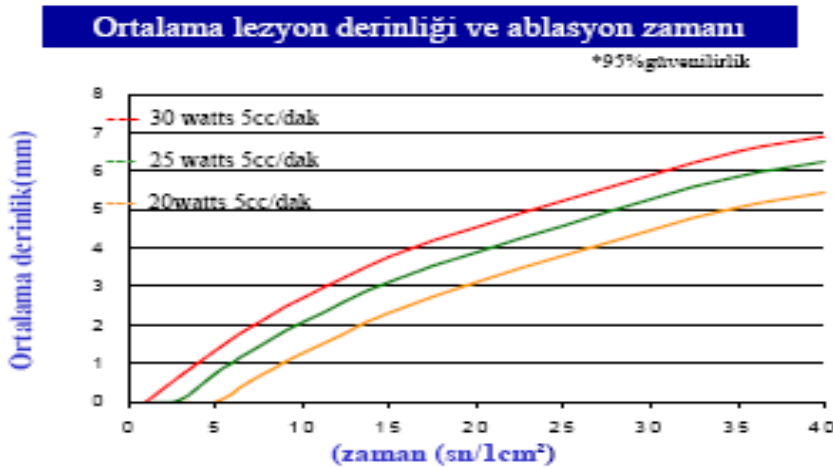
Endokardiyal uygulanan RF monopolar kateter ablasyon tekniği, sıcaklık kontrolü yönünden kuru ve serum irrigasyonlu olarak iki guruba ayrılıp; serum irrigasyonlu yöntemin daha geniş ve derin lezyonlar oluşturarak daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu monopolar sistemde hastanın sırt bölgesine elektrod yerleştirilir ve kateterin uç kısmına uygulanan enerji ile kontrollü ısınma gerçekleşir (52).

Radyofrekans enerjisinin bu amaçla ilk kullanımı, 1988 yılında Dr. Wittkamp tarafından bildirilmiştir. Bunu takip eden yıllarda Dr. Melo ve arkadaşları (98), RF enerjisi kullanarak sınırlı bir işlem olan basit pulmoner ven izolasyonu ile bir yıllık %69 oranında sinüs ritmi sağlamışlardır. Daha sonra, RF enerjisini kullanan ve değişik ablasyon paternleri izleyen gruplar, %70-94 arasında değişen oranlarda sinüs ritmi bildirmişlerdir. Wittkamp'tan sonra, yine Hollanda'dan Dr. Sie ve arkadaşları, irrigasyonlu bir RF sistemi kullanarak, Modifiye Maze adını verdikleri bir model geliştirdiler (102,103). Bu sistemde, orijinal Maze III operasyonu ile elde edilen lezyonların tamamı yıkamalı bir RF sistemi ile oluşturulmaktadır. Bu yöntemle, Dr. Sie ve arkadaşları, bir yıllık %98 sinüs ritmi elde etme başarısı göstermişlerdir (104,105). Aynı sistemi ve ablasyon paternini uygulayan diğer merkezler de benzer başarı oranları vermişlerdir. Kullanılan yıkama sistemi ile etraf doku hasarı (özofagus, koroner) önlenmekte, soğutma yoluyla indirekt ileti ile daha derin dokulara temas edilerek, transmural lezyon oluşma şansı artmakta ve bazı kuru sistemlerde görülen pıhtı ve kurut olma riski ortadan kalkmaktadır (106,107).

RF enerji uygulamasını etkileyen faktörler şunlardır:

1. Güç (watts)
2. Serum irrigasyon hızı (ml/dk)
3. Uygulama süresi
4. Elektrodun çapı

Bu yöntemde oluşturulan lezyon büyüklüğü ve derinliği kullanılan enerji ile doğru orantılıdır. Güç ne kadar artarsa doku yüzey ısısında hızı artış olur ve bu da “karbonizasyon” (kararma) riskini artırarak, daha derin dokularda ablyasyon yapılmasına imkân vermez. İrigasyon karbonizasyon riskini azaltmaktadır. Diğer yandan güç azaldıkça da ablyasyon süresinde artış olacaktır. Bunun yanında yüksek irrigasyon hızı derin dokularda ani buhar çıkışına sebep olur ve dokuda küçük “poplamalar” (patlama benzeri pop sesi çıkması) olur. Oluşan buhar, doku arasından yüzeye çıkarken kendine bir aralık yaratarak dokuda çatlaklar ve yırtıklar oluşmasına sebep olur. Bu nedenle karbonizasyon ve poplama arasındaki denge irrigasyon hızı ile sağlanır. Dr. Khargi ve arkadaşları (106) ideal ablyasyonun 32W güç ve 320 ml/saat irrigasyon hızı ile gerçekleşebileceğini bildirmişlerdir (Şekil 5).



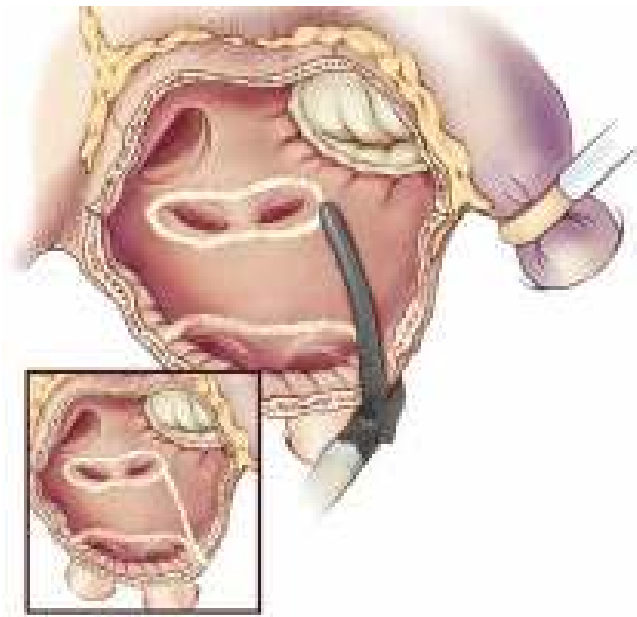
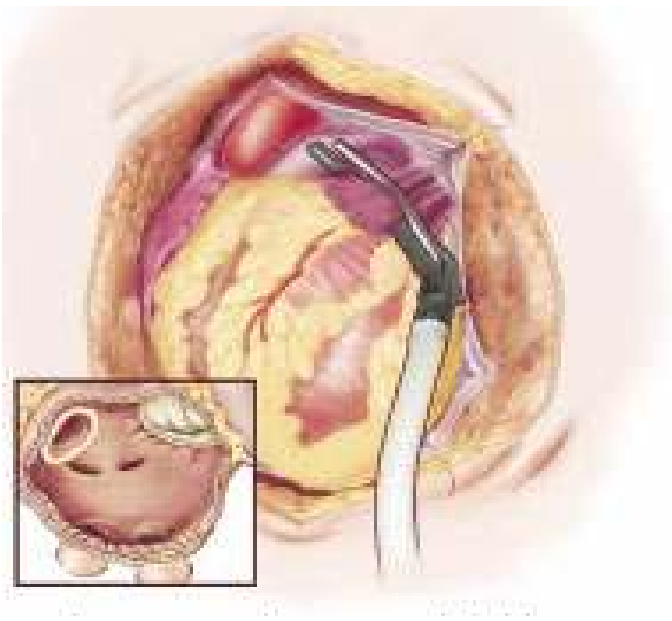
Şekil 5. Lezyon derinliği ve ablyasyon zamanı arasındaki ilişki

Değişik ablyasyon kateterlerinin etkinliğini araştıran Nagakawa ve arkadaşları, kuru ve serum irrigasyonlu kateterleri karşılaştırdılar ve sonuç olarak kuru sistemde istenen lezyon derinliğine ulaşmak için verilen enerji düzeyinde dokuda karbonizasyon oluştuğunu, karbonize yüzeyin ısıyı diğer katmanlara iletmede dirençli olduğunu ve bunun neticesinde tam kat lezyon oluşturmanın güç olduğunu ayrıca bu karbonize yüzeyin tromboemboli için odak oluşturduğunu ve en geniş ve en derin lezyonların serum irrigasyonlu kateter ile gerçekleştiğini gözlemlediler. Son zamanlarda geliştirilen bipolar sistemde kontrollü ve kesin transmural lezyon oluşturularak bu dezavantaj ortadan kaldırılır (108).

Bu sistemde, RF enerjisine dayanan diğer sistemlerde olduğu gibi kombine operasyonlar sırasında oluşan ısı enerjisinin, dikiş hatlarına zarar vermemesi için, önce ablasyon işleminin yapılması, kapak veya diğer cerrahi girişime daha sonra geçilmesi önerilmektedir (106). Monopolar kateter ablasyonun sırasında kateterin ucu endokardiyal yüzeyde ablasyon hattında yukarı aşağı hareket ettirilir. Ablasyonun tamamlandığına temas yüzeyinde beyaz renk değişimi ve “pop” sesleri ile karar verilerek bir başka bölgeye geçilir. Oluşan kabarıklık atriyal miyositlerde ısınma sonucu oluşan akut şişmeyi gösterir.

Ablasyon sonrası oluşabilecek sayılı komplikasyonlar; atriyum duvarının perforasyonu ve kanama, komşu doku ve organlarda hasar (özofagus, vagus siniri ve koroner arterler), pulmoner ven ağızlarında stenozdur. Bu komplikasyonların engellenebilmesi için işlem sırasında TEE probu varsa geri çekilmeli, pulmoner ven ağızlarına en fazla 10 mm yaklaşılmalı ve sağ-sol pulmoner venleri çevreleyen ablasyon hatları sol atriyum tavanı üzerinde birleştirilmelidir. Ayrıca olası sirkumfleks arter hasarını engellemek için sol pulmoner venleri birleştiren hat ile mitral anülüsü bağlayan ablasyon hattı P2-P3 arasından yönlendirilmelidir (52).

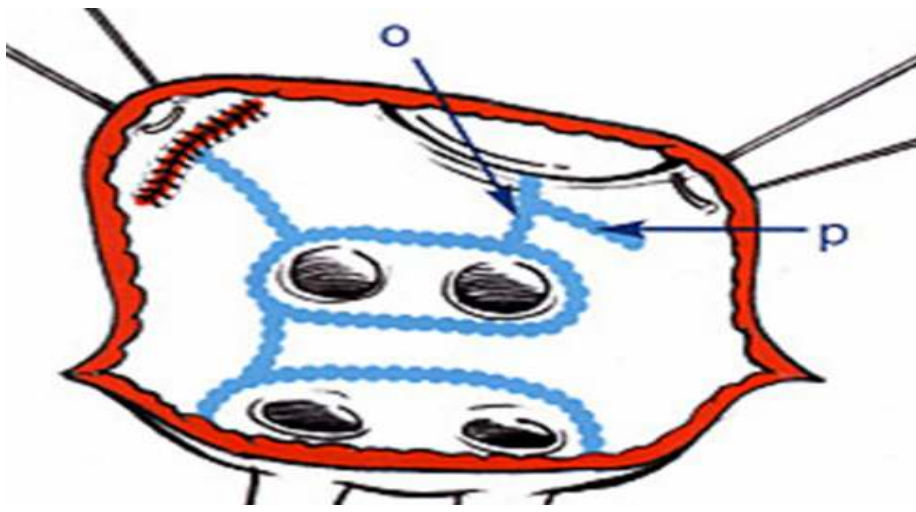
İrrigasyonlu bipolar RF ablasyonda, epikardiyal uygulanan, uzun, bükülebilir ya da sert klemp şeklinde tasarlanmış proplar ile epikardiyal olarak transmural lezyonlar oluşturulur. Propların epikardiyal uygulanması özellikle çalışan kalpte (off-pump) ablasyon tedavisine olanak sağlayarak kardiyopulmoner bypass ve yan etkilerinden kaçınılmaktadır (Şekil 6) (109). Bu sistem özellikle çalışan kalpte revaskülarizasyon planlanan kronik AF’li hastalarda ideal bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Epikardiyal bipolar ablasyon tekniği sayesinde pulmoner venlerin izolasyonu ve sol atriyal apendiks izolasyonu ya da eksizyonu yaklaşık 10–20 dk arasında gerçekleşebilmektedir. Epikardiyal ablasyon ile %77 ‘e varan başarı oranları literatürde bildirilmektedir (110,111).



Şekil 6. Bipolar RF ablasyon uygulama şeması

Sol atriyal trombüs, orta ve ciddi mitral yetersizlik, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu ($EF < 25\%$) ve peroperatif hemodinaminin stabil olmaması bu tekniğin kullanımında kontraendikedir. RF enerjisi ile bipolar ablasyonda transmural lezyonlar,

monopolar sisteme göre daha güvenilir olarak sağlanır. Bipolar klempin her iki ağzı arasında oluşan ve dokudan geçen akımın impedansı ölçülerek transmural lezyon oluşumu saptanır (52). Radyofrekans ablasyon amacıyla çeşitli lezyon tipleri oluşturulmuştur. Bu lezyon tiplerinin tamamı pulmoner venlerin tamamen veya tama yakın izolasyonunu, sol atriyum apendiksini eksizyonunu veya dışlanmasını içerir. Ayrıca sol pulmoner venler ile sol atriyum apendiksi arasında ve yine sol pulmoner venler ile mitral kapak anulusu arasında lezyon oluşturularak iletinin engellenmesini içerir (Şekil 7) (109).



mitral kapak ve annulus

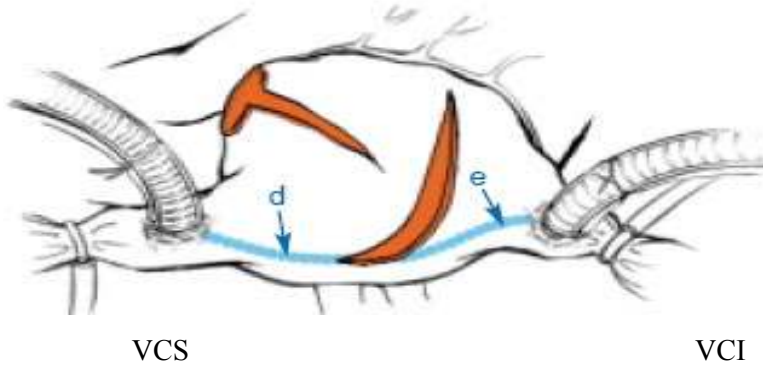
kırmızı: cerrahi insizyon hattı

mavi: radyofrekans ablasyon hattı

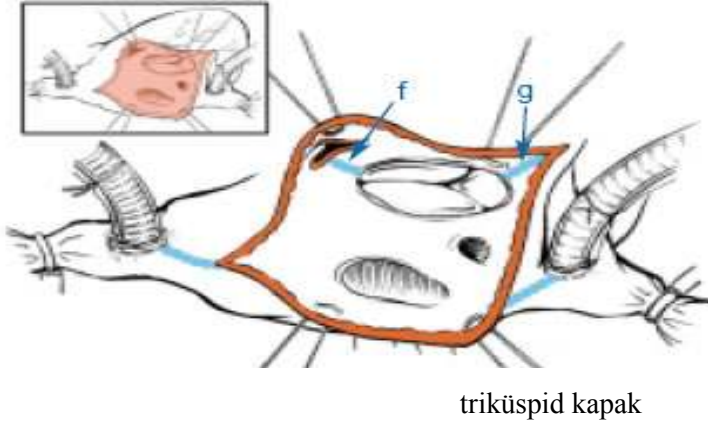
Şekil 7. Unipolar ablasyon sol atriyal uygulama

Sağ atriyal uygulamalar ise Cox Maze III prosedürüne benzer şekilde yapılır (Şekil 8) (109). Sol atriyal uygulama ortalama 10-20 dakika sürmektedir. Bu süre Cox Maze III prosedürünü gerçekleştirmek için gerekli 1 saatlik süreden oldukça kısadır. Bu lezyon tiplerinin çeşitli olmasına rağmen AF'nin tedavi oranı %70 ila %80 arasında bildirilmiştir. Elde edilen başarı radyofrekans ablasyona olan ilgiyi arttırmaktadır (105,112-116).

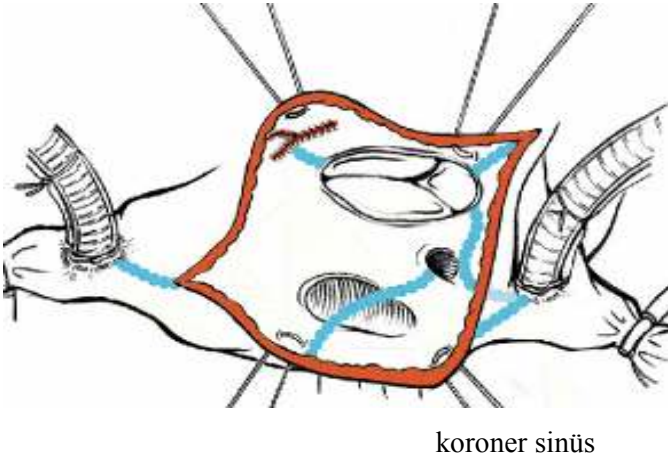
A)



B)



C)



kırmızı: cerrahi insizyon hattı

mavi: radyofrekans ablasyon hattı

Şekil 8. Unipolar RF sağ atriyal uygulama şeması

2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON VE GENETİK

Atriyal fibrilasyon genellikle sporadik, genetik olmayan bir hastalık olarak bilinir. Ancak önemli genetik belirleyicilerle birlikte giderek artan kanıtlar atriyum fibrilasyonunun kalıtsal bir temeli olduğunu işaret etmektedir. Hızla ilerleyen çalışmalar atriyum fibrilasyonunun önemli genetik belirleyicileri olduğunu göstermekte ve bu belirleyicilerin anlaşılmasının hem bu sık rastlanan kardiyak durumun altta yatan patofizyolojisini daha iyi öğrenmeye, hem de tanı, önleme ve tedavisinde yeni yaklaşımlar sağlamaya yardımcı olacağı düşünülmektedir (117).

Son yıllarda 2.243 katılımcı ile yapılan Framingham kalp çalışmasında en az bir akrabasında AF öyküsü olan kişilerde riskin %85 artış gösterdiği belirlenmiştir. Kalıtsal özelliklere göre AF'nin 2 önemli tipi vardır. Bunlar ailesel ve ailesel olmayan atriyal fibrilasyondur. Ailesel AF monogenetik bir sağlık sorunudur ve aynı ailenin birçok üyesinde görülür, ancak yaygın değildir bazen diğer yapısal kalp hastalıklarının varlığında meydana gelir. Ailesel olmayan AF'de majör neden genetik faktörlerdir, tipik olarak altta yatan kardiyovasküler hastalıkla birlikte meydana gelir. Ailesel olmayan AF'ye ailesel AF'ye göre klinik uygulamalarda daha sık karşılaşırlar (118).

Atriyal fibrilasyon patogenezi ve ailevi yatkınlıkta genetiğin rolü birçok çalışmada değerlendirilmiştir. 18 aylık bir süreçte bir aritmi kliniğinde görülen 2610 hastada yapılan çalışmada, AF'li hastaların en az %5'inin, tek başına (lone) AF'li hastaların ise %15'inde pozitif aile öyküsü bulunduğu gösterilmiştir. İzlanda'da 5000'den fazla AF'li hastada yapılan popülasyon temelli kohort çalışmasında AF'li hastaların birinci derece yakınlarında AF görülme riski genel nüfusa göre 1.77 kat artmış bulunmuş, hastaların 60 yaş altında ve atriyal fibrilasyonu bulunan birinci derece yakınlarında rölatif risk 4.67 olarak hesaplanmıştır (119,120).

Bu çalışmalar atriyal fibrilasyonun önemli ailesel kümelenme gösterdiğini göz önüne sermekte ve aile öyküsünün atriyal fibrilasyonlu hastalarda tıbbi değerlendirmenin önemli bir bileşeni olduğuna işaret etmektedir. Ailesel yatkınlık tek başına atriyal fibrilasyonu olan hastaların üçte birinde saptanmıştır ve altta yatan

kardiyovasküler hastalık zemininde gelişen atriyal fibrilasyonunda da predispozan kalıtsal faktörler söz konusudur (121,122).

Japonyada yapılan bir çalışmada genetik faktörlerin kardiyak fibrozis gelişimini artırdığı bununda lone AF gelişiminde belirleyici faktör olduğu öne sürülmüştür. Araştırmacılar ACE gen polimorfizmini, enzimin anjiyotensin II ile etkileşimini ve kardiyak remodelinge etkilerini incelemişlerdir. ACE geni intronik delesyonlarla kalıtsal olabilir, yüksek dereceli hipertrofi ve miyokardiyak fibrozis ile dolaşımdaki yüksek enzim seviyesi bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Bu kardiyak fibrozis ventriküler seviyede tanımlanmıştır, araştırmacıların hipotezine göre bu durum atriyumunu etkiler ve aritmiye sebep olur (123,124).

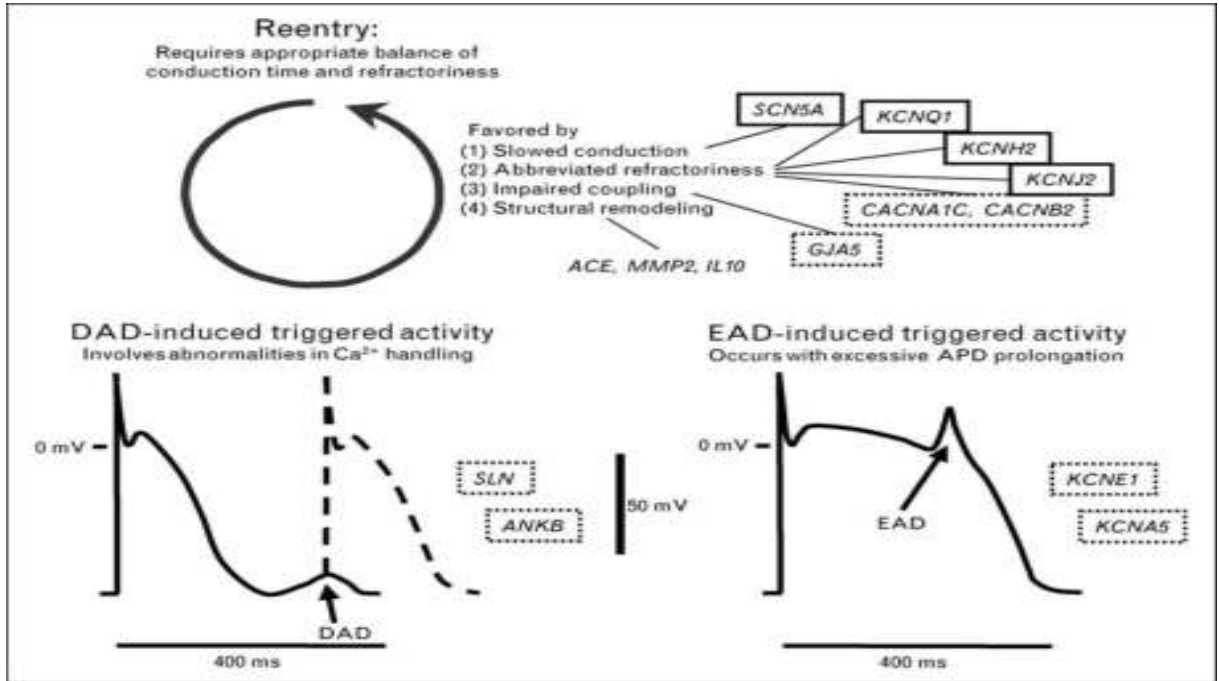
Yapılan bir çalışmada enflamasyon ve postoperatif AF gelişimi arasındaki ilişki ele alınmıştır. Çalışmada koroner arter bypass cerrahi uygulanan 110 hastada -174 G/C Interleukin-6 polimorfizminin rolü araştırılmıştır. Bu polimorfizm öncelikle postoperatif interlökin-6 seviyeleriyle ilişkili olmuştur. 26 hastada postoperatif dönemde AF saptanmıştır. AF'li hastalarda GG genotip prevalansı oldukça yaygın bulunmuştur. Benzer şekilde GG fenotipli hastalarda daha yüksek interlökin ve fibrinojen seviyesi belirlenmiştir. Bu çalışmada inflamasyon komponentlerinin AF gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (125,126).

Ravn ve arkadaşları (127) tarafından yapılan çalışmada; anjiyotensinojen a-20c genotipinin yalnız veya ACE I/D genotipi ile kombinasyon yaparak atriyal fibrilasyon riskini artırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle anjiyotensin sistemindeki genetik varyasyonların neden olduğu AF'ye renin-anjiyotensin sistemi blokerlerinin etkisi olabilir.

MinK geni kardiyak I_{Ks} kanallarının β ünitelerinde kodlanmıştır. Hızlı I_{Ks} ve yavaş I_{Kr} olmak üzere iki tip potasyum kanalı vardır. Potasyum kanallarının alt ünitelerine dört gen kodlanmıştır; KCNQ1 I_{Ks} potasyum iyon kanallarının α alt birimine, KCNH2 potasyum iyon kanallarının α alt birimine, KCNE1 (Min K) ve KCNE2 potasyum kanallarının β alt ünitelerine kodlanmıştır. Prystupa ve arkadaşları (128) tarafından

yapılan çalışmada paroksizmal AF oluşumu ile Min K GG genotipi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışmada mink GG alleleline AF'li hastalarda sık rastlanmıştır (%62.3). AF'li hastalarda GS genotipide oldukça yaygın bulunmuştur (%55). GG genotipide kontrol gurubuyla (%4.9) karşılaştırıldığında oldukça sık bulunmuştur (%34.7). SS genotipi ise sağlıklı bireylerle (%21.3) karşılaştırıldığında AF'li hastalarda daha az rastlanmıştır (%10.1). Sonuçta Min K'nın GG genotipinin varlığının AF oluşumunda önemli bir genetik faktörü işaret ettiği belirtilmiştir.

K⁺ kanalları atriyum aksiyon potansiyeli repolarizasyonunun önemli belirleyicilerindendir, anomalileri ise aritmiye yatkınlığın önemli bir değişkenidir. Tüm işlev kazanma K⁺ kanalı mutasyonları temel atriyal fibrilasyon mekanizmalarından biri olan atriyum aksiyon potansiyeli süresinde kısalma ve yeniden girişin kolaylaşması ile sonuçlanır (Şekil 9) (129). Erişkin başlangıçlı tek başına atriyal fibrilasyon ile ilişkisi olduğu saptanan ilk gen, kardiyak yavaş gecikmiş düzeltici (I_{Ks}) kanalının por oluşturucu α alt birimini kodlayan gen olan KCNQ1'deki "işlev kazanma" mutasyonudur (S140G). KCNH2, KCNJ2 ve KCNE2 genlerindeki K⁺ kanal alt birimindeki işlev kazanma mutasyonları atriyal fibrilasyonu ile ilişkilidir (130).



Şekil 9. Atriyal fibrilasyonun başlangıcında veya devamında sorumlu olduğu düşünülen temel mekanizmalar

Kardiyak yeniden giriş iletim ve refrakterlik arasındaki kritik dengeye bağlıdır. Kardiyak dokunun refrakter periyod adı verilen dokunun tekrar uyarılabilmesi için gereken en kısa süreyle eşit olan özgün bir kendine gelme süresi vardır. İletim yavaş olduğunda (uyarının devreyi tamamlaması için gereken süreyi artırarak) ve/veya refrakter dönem kısa olduğunda yeniden giriş daha kolay olur. Refrakter dönemin temel belirleyicisi kardiyak aksiyon potansiyeli süresidir. Yeniden giriş yavaşlamış iletim ile kolaylaşır (elektriksel yayılma için kaynak akımının $-I_{Na}$ azalması, konneksin proteini fonksiyonundaki anormalliklerden kaynaklanan kalp hücreleri arası çiftleşmenin azalması, veya kalp hücrelerini skar dokusu ile ayıran yapısal fibrotik yeniden şekillenme nedeniyle) veya aksiyon potansiyeli süresi kısaldığında (içeri doğru Ca^{2+} akımında azalma veya dışarı doğru K^{+} akımında artış). Gecikmiş ard depolarizasyonlar (DAD) anormal Ca^{2+} tutulumu nedeniyle olur, bu da istirahat potansiyelinde anormal hücre içi Ca^{2+} salınımına neden olarak anormal depolarizasyon oluşturur. DAD'ler hücreyi ateşleyebilecek eşik değerine ulaştıkça anormal ekstra atımlar (kesik çizgilerle belirtilmiştir) veya hızlı spontan ateşlemelere yol açarlar. Erken ard depolarizasyonlar (EAD) aksiyon potansiyeli aşırı uzadığında ve Ca^{2+} akımının tekrar aktive olması için yeterli süresi olduğunda gerçekleşirler ve hücrenin istirahat potansiyeline geri dönmesine fırsat vermeden anormal depolarizasyon oluştururlar. EAD'ler repolarizasyonu engelleyen iyon kanalı anomalilerinden kaynaklanırlar, esas olarak içeri yönelimli akımlar (Na^{+} , Ca^{2+}) taşıyan iyon kanalı proteinlerinin işlev kazanma mutasyonları veya dışarı yönelimli (K^{+}) akımların işlev kaybetme mutasyonları sonucu gerçekleşirler. Atriyal fibrilasyonu uyaran özel aritmi mekanizmalarında sorumlu olan genler, işlev kazanma mutasyonları çizgili kutularda, işlev kaybı mutasyonları ise kesikli çizgili kutularda olacak şekilde gösterilmiştir. İşlevsel etkisi tanımlanmamış mutasyonlar kutu içine alınmamışlardır.

Aralarında akrabalık olmayan 154 idiyopatik atriyal fibrilasyonlu bireyde yapılan kohort analizinde, bir bireyde, atriyum aksiyon potansiyelinin repolarizasyonuna katkıda bulunan voltaj bağımlı IKr kanalının α alt birimi olan Kv1.5'i kodlayan KCNA5 geninde bir mutasyon olduğu saptanmıştır. K⁺ kanalındaki işlev kaybı mutasyonları erken ard depolarizasyon riskini arttırarak veya yeniden girişe neden olan değişken davranışları uyararak atriyal fibrilasyon gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (131).

Çeşitli kardiyak iyon kanalı genlerindeki Tek nukleotid polimorfizmlerinde (SNP) atriyal fibrilasyon ile ilişkisi saptanmıştır. Çin toplumunda hastanede yatan 142 atriyal fibrilasyonlu hastada yapılan çalışmada KCNQ1 ve KCNE1'deki ortak SNP'ler ile atriyal fibrilasyon arasında bir ilişki bulunamamış ancak K⁺ kanalı β alt birimi geni olan KCNE4 üzerindeki (E145D aminoasit değişimine neden olan) bir varyantın atriyal fibrilasyon ile bağlantısı saptanmıştır (132). KCNE1 genindeki bir başka β alt birim polimorfizmi (KCNE1 S38G) de, muhtemelen erken ard depolarizasyonlar (EAD) veya yeniden girişin uyarılması yoluyla, atriyal fibrilasyona yatkınlığın artmasıyla bağlantılı bulunmuştur. SCN5A genindeki bir polimorfizmin neden olduğu Na⁺ kanalı α alt birimde işlev kaybına bağlı oluşan varyant (H558R) da muhtemelen iletimi yavaşlatarak yeniden girişi kolaylaştırması nedeniyle atriyal fibrilasyona duyarlılığın artmasıyla ilişkilendirilmiştir (133).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Grupların Oluşturulması ve Kan Örneklerinin Eldesi

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 27/11/2008 tarihli, 11-2008/197 numaralı onay kararı ile başlanmıştır.

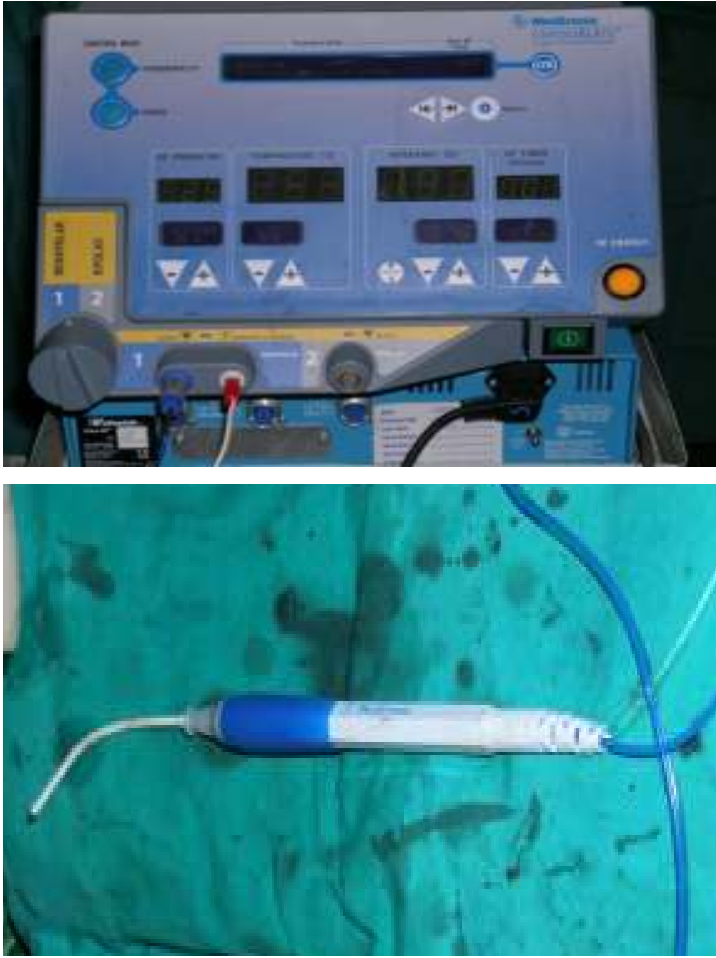
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Eylül 2003-Ağustos 2008 tarihleri arasında kapak hastalığı ve AF tanısı ile kapak cerrahisi ve SIRFA uygulanan hastalar ile kapak hastalığı nedeniyle kapak cerrahisi uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosya bilgileri klinik veri tabanı kullanılarak retrospektif olarak incelenip; ekokardiyografi ile preoperatif sol atrium çapları ve sol atriyal trombüs varlığı, pulmoner arter basıncı (PAB), EKG (Elektrokardiyografi) ile hastaların preoperatif ve postoperatif ritimleri, preoperatif ve postoperatif antiaritmik ilaç kullanımı, pompa ve kros klemp süreleri, yapılan operasyonlar ve eşlik eden hastalıkları belirlendi. Preoperatif dönemde AF ritminde olup; SIRFA cerrahisi sonrasında sinüs ritminde olan 30 hasta grup I (sinüs grubu), AF devam eden 30 hasta grup II (AF grubu), preoperatif ve postoperatif sinüs ritminde olan 30 hasta grup III (kontrol grubu) olarak planlandı. Dosyaları incelenen hastalardan SIRFA cerrahisinin başarısını azaltan faktörlere sahip (65 yaşın üstünde olan, sol atrium çapının preoperatif ve postoperatif dönemde 6 cm'den geniş olan) hastalar ve koroner arter hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı (134). Böylece çalışmamızın amacı olan SIRFA başarısı ile genetik değişikliklerin etkisini daha selektif ve homojen gruplarda çalışmak amaçlandı. Hastalar polklineğe çağrılarak çalışma hakkında bilgi verildi ve onam formu dolduruldu. Çalışma hastalarından DNA (Deoksiribonükleik asit) analizi için EDTA'lı tüpe 5 cc venöz kan alınarak genetik laboratuvarına teslim edildi.

3.2. Cerrahi Teknik

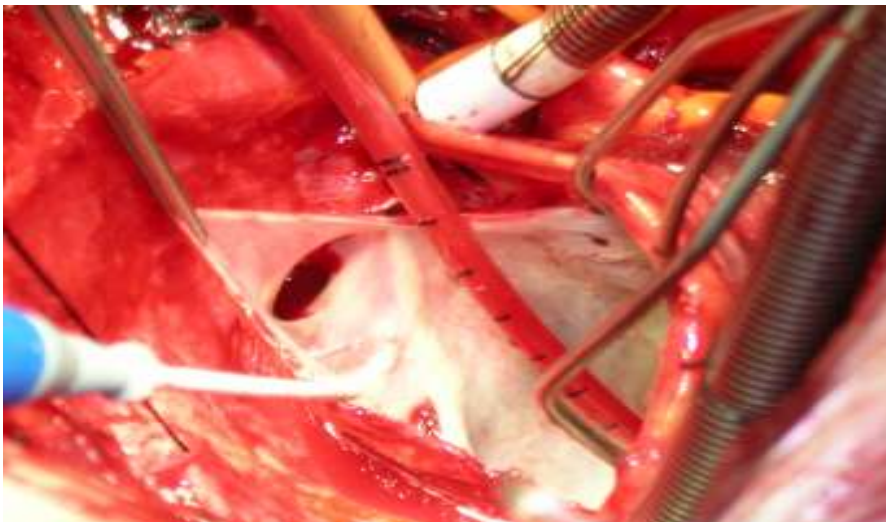
Tüm hastalar median sternotomiye takiben, standart bikaval normotermik kardiyopulmoner bypass altında opere edildi. Kros klemp sonrası mitral kapağa

müdahale edilecek hastalarda, interatrial sulkusun posteriorundan sol atriuma yapılan vertikal bir insizyon ile sol atriuma direkt girişin sağlandığı klasik sol atriotomi yöntemi uygulandı. Mitral kapak yapısının uygunluğuna göre mitral kapak replasmanlarında, posterior ve/veya anterior leaflet koruma, korda transferi, kordal kısaltma gibi, mitral tamirlerde posterior leaflete quadrangular rezeksiyon, triangular rezeksiyon, Alfieri plasti ve ring-band annüloplasti gibi kapak koruyucu yöntemler uygulandı. Ek cerrahi girişim olarak aort kapak cerrahisi planlananlarda, aortaya oblik insizyon yapılarak, aort kapağına ulaşıldı ve kapak eksize edildikten sonra replasman yapıldı. Triküspit yetmezliği için sağ atriotomi insizyonunu takiben serum fizyolojik ile test yapılarak kapaktaki yetmezlik intraoperatif test edildi. Triküspid kapağına onarım yapılmasına karar verilen hastalarda kapak yapısına ve cerrahın seçimine göre annüloplasti yöntemlerinden biri kullanıldı.

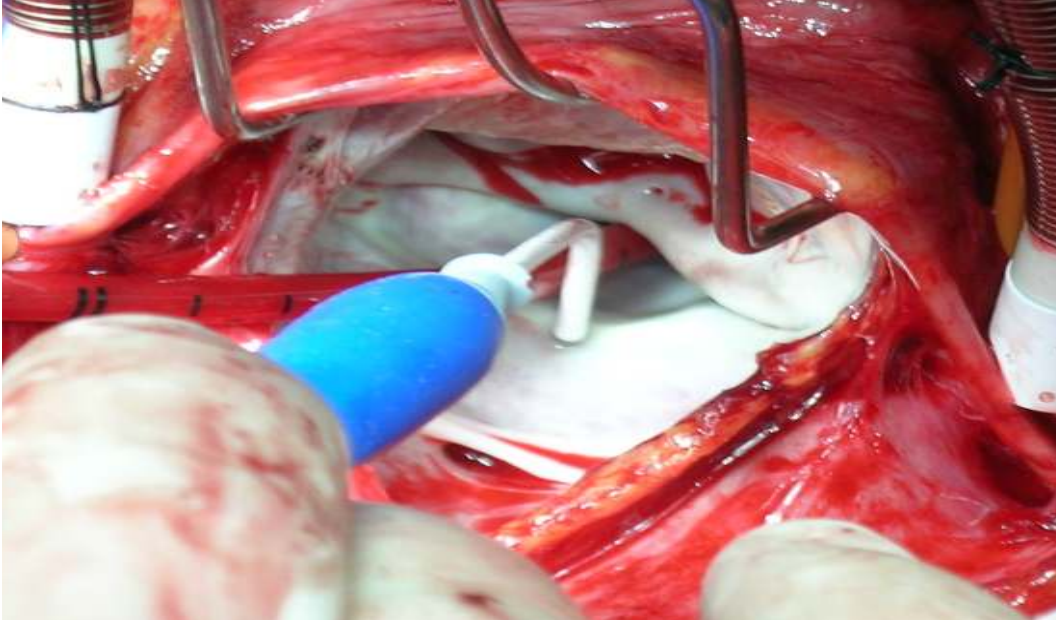
Atriyal fibrilasyon nedeniyle endokardiyal ablasyon uygulamak için serum irrigasyonlu Cardioblate ® Surgical Ablation Pen (Medtronic model 60813) kullanıldı (Resim 1). Isı 75-80 °C olacak şekilde ortalama 10-15 saniye süreyle 25-30 Watt radyofrekans enerjisi kullanıldı. Sol atriyumda trombüs bulunan vakalarda trombektomi yapıldı. İlk önce sağ pulmoner venler yarım şeklide lezyon oluşturarak her iki uçtan sol atriya insizyonu ile birleşecek şekilde izole edildi (Resim 2). Daha sonra sol pulmoner venler elips şeklide lezyon oluşturarak izole edildi (Resim 3). İzole edilen bu iki adacık düz bir hat ile birleştirildi. Daha sonra sol atriyum apendiksine ve mitral kapak posterior anulusuna sol ven pulmoner adacığından düz bir hatla lezyon oluşturularak prosedür tamamlandı (Resim 4). Daha sonra sol atriyal apendiksine internal ligasyon yapıldı. Ablasyon işleminden önce dikiş materyali termal hasar görebileceği için işlem tamamlandıktan sonra mitral kapakla ilgili prosedüre geçildi. Daha sonra ek uygulanacak cerrahi girişimler uygulandı.



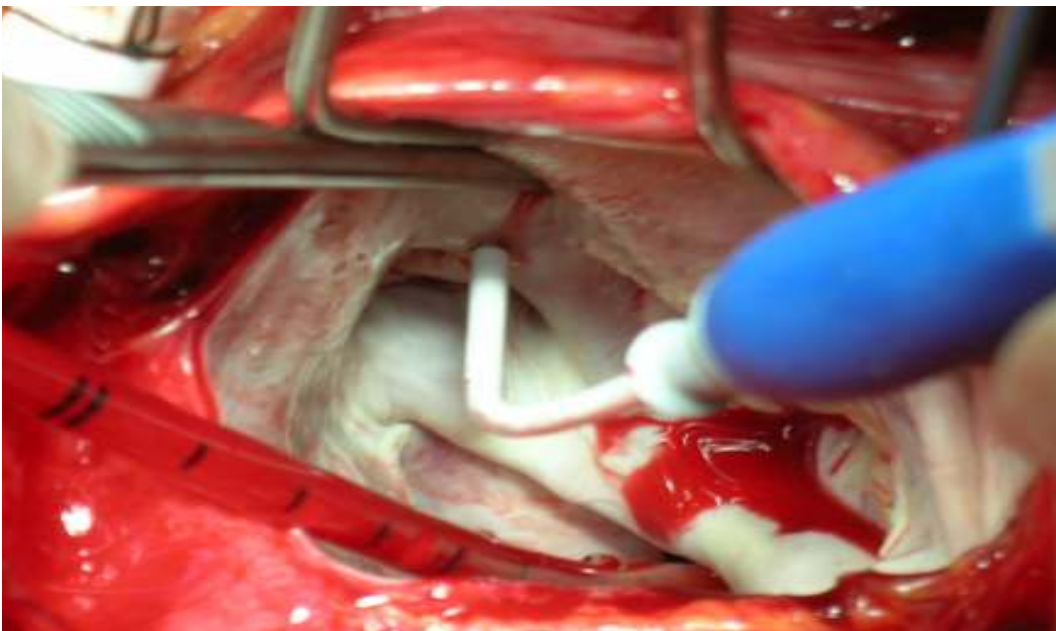
Resim 1. Kliniğimizde kullanılan SIRFA cihazı ve SIRFA kalemi



Resim 2. Sağ Pulmoner Venlerin Ablasyonu



Resim 3. Sol Pulmoner venlerin ablasyonu



Resim 4. Sol Atriyal Apendiksin Ablasyonu

3.3. DNA Eldesi ve DNA Analiz Yöntemi

DNA izolasyonu Qiagen Mini blood DNA izolasyon kiti kullanılarak yapıldı. Bu çalışmada DNA analizi için tercih edilen PCR (Polymerase Chain Reaction) tekniği, ilgilenilen bir gen bölgesinin in vitro şartlarda çoğaltılmasına dayanan, pratikliği ve güvenilirliği ile günümüzde moleküler biyolojik çalışmalarda en çok kullanılan tekniklerden birisidir (135). ACE ve MinK gen bölgelerinin çoğaltılması işlemi in-house türü MJ Research PTC-200 PCR cihazı ile yapıldı. PCR tepkimesi için gerekli karışımların tümü otoklavlanmış malzemeler kullanılarak steril kabinde hazırlandı.

3.4. Primer Tasarımı ve Kullanılan Primerler

Bu çalışmada kullanılan primerler Priemer Prime5 programı kullanılarak tasarlandı. Kullanılan PCR primerleri ve özellikleri Tablo 5 ve 6'da verilmiştir.

Tablo 5. ACE genine ait primerler ve bu primerlere ait ürün büyüklüğü, yapışma sıcaklığı

Primer Adı	5'→ 3'	uzunluk	Tm (C)	%GC	ürün
AceIDFw	ACTCCCATCCTTTCTCCCAT	20	59.75	50	196/484
AceIDRv	CTTCATATTTCCGGGACGTG	20	60.32	50	
AceInsFw	GATCTCGGCTCACTGCAAG	19	59.67	57.89	-/424

Tablo 6. MinK geni S38G polymorfizmi için kullanılan primerler ve bu primerlere ait ürün büyüklüğü, yapışma sıcaklığı

Primer Adı	5'→ 3'	uzunluk	Tm (C)	%GC	ürün
MinK-Fw	GTGGGATCCTAATGCCAGGATGATC	26	59.75	50	401
MinK-Rv	GTGGTCTGACTTCATGGGGAAGGCTTC	26	60.32	50	

Kesim enzimi: Hind III

3.5. PCR Karışımının Hazırlanması ve PCR Şartlarının Primerlere Göre Uyumlandırılması

Bu çalışmada kullanılan primerler öncelikle uygun çalışma şartların belirlemek için her bir çift uygun gradient PCR yapılarak PCR şartları iyileştirildi. Bütün primer çiftlerinin tepkime koşullarının iyileştirilmesi bittikten sonra hasta ve kontrol örnekleri tüm primer çiftleri ile çoğaltıldı. ACE ve MinK genine ait PCR içeriği, miktarları Tablo 7’de, ACE geni ve Min K geni PCR döngü şartları Tablo 8-9’ da verilmiştir.

Tablo 7. ACE genine ait PCR içeriği ve miktarları

PCR İçeriği	Miktar (µl)
ddH ₂ O	17.0
10X PCR Tamponu	2.5
MgCl ₂	2.5
dNTP	2.0
Primer Fw	0.4
Primer Rw	0.4
Taq DNA Polimeraz	0.1
Kalıp DNA	0.1

Tablo 8. ACE geni PCR döngü şartları

95 °C	5 dakika	
95 °C	1 dakika	35 döngü
60 °C	40 saniye	
72 °C	30 saniye	
72 °C	5 dakika	

Tablo 9. MinK geni PCR döngü şartları

94 °C	4 dakika	
94 °C	30 saniye	35 döngü
60 °C	40 saniye	
72 °C	30 saniye	
72 °C	5 dakika	

3.6. Elektroforez

Elektroforez, yüklü moleküllerin doğrusal elektrik akımı yardımı ile birbirinden ayrılması için kullanılan bir fiziksel ayırım metodudur (135).

Bu çalışmada ACE geni için PCR, agaroz jel elektroforezi; MinK geni için agaroz jel elektroforezi, SSCP yöntemi ve DNA dizi analizi yöntemleri kullanılmıştır.

3.7. Agaroz jel elektroforezi

Agaroz jel elektroforezi PCR tepkimelerinin verimli çalışıp çalışmadığının kontrolünde kullanıldı. Örnekler, yüzde 1 oranında hazırlanmış olan agaroz jelde 90 voltta 40 dakika kadar (100-1500 bç aralığında) pUC19 HaeIII kesimi DNA belirleyici eşliğinde yürütüldü ve etidyum bromür ile boyanarak UV ışık altında görüntüledi.

3.8. SSCP yöntemi

SSCP (Single strand conformation polymorphism), DNA üzerindeki farklılıkları tespit amacıyla geliştirilen yöntemler içerisinde çok çaba ve kimyasal gerektirmemesiyle ve pratik oluşuyla en çok kullanılan yöntemlerden biridir (135). Nokta mutasyonları, ekleme/çıkarma tipi mutasyonlar, yeniden düzenlenme tipi mutasyonlar gibi durumların tespiti için çok uygundur. Bunun yanında, tek tek bir baz çiftinde olan değişiklikleri bile SSCP ile yakalamak mümkündür (136).

Yöntem, denatüre edilerek tek sarmal haline getirilen DNA parçacıklarının denatüre edici kimyasal içermeyen poliakrilamid jelde yürütülmesi esasına dayanmaktadır. Nükleotit diziliminden kaynaklanan ikincil yapının kendi üzerine katlanarak molekül ağırlığından bağımsız, dizilime özel bir şekilde elektromanyetik alanda hareket etmesi SSCP'nin diğer metotlardan farkını oluşturmaktadır. SSCP, kıyasa dayalı bir metottur. Bu nedenle sağlıklı analiz yapabilmek için örnek sayısı mümkün olduğunca fazla tutulmalıdır. SSCP jelinde varyasyon/mutasyon içeren yapılar jel görüntüsünde örnek başına iki, üç veya dört tane bant verebilirler. İki bant ve kıyaslanan örneklerden farklı konumda bant yerleşimi farklı dizilime; üç bant mozaik yapıya; dört bant ise her iki sarmalda da farklı dizilime işaret etmektedir (137).

Bu yöntemin en büyük avantajı hızlı bir şekilde çok sayıda örneğin taranabilmesine imkan vermesidir. Ancak, SSCP kullanılarak %100 oranında mutasyon/varyasyon tespit etmek mümkün değildir. Bunun sebebi dış etkenlerden çok fazla etkilenmesidir (135). Jele yüklenen örnek büyüklüğünün belli bir aralıkta olması gereği de bu yöntem kullanılarak yapılan araştırmaları sınırlayan diğer bir faktördür. Genellikle, SSCP'de en sağlıklı sonuca ulaştıracak ürün büyüklüğü 150-400 bç aralığıdır (137).

3.8.1. SSCP'nin Yapılışı

3.8.1.1. Camların Hazırlanması

Kullanılacak olan, U şekilli ve dikdörtgen şekilli her iki cam da ilk önce %70'lik ardından da %96'lık etil alkol ile iyice temizlendi. Jelin bağlanması istenen U cama 1000 µL jel bağlama çözeltisi (3 µL gamma-metakriloksipropiltrimetoksi silane, 5 µL asetik asit, 1000 µL %96'lık etil alkol) hav bırakmayan peçete ile dikkatlice yayıldı ve 10 dakika kuruması için beklendi. Dikdörtgen cama ise 650 µL kayganlaştırıcı çözelti (sigmacote) hava bırakmayan peçete ile yayıldı ve 10 dakika kuruması için beklendi. Yanlara aralık çubukları, üste ve alta da ters olarak birer tarak yerleştirildikten sonra camlar birbiri üzerine kapatılıp mandalla birbirine tutturuldu (137).

3.8.1.2. Jelin Hazırlanması

Jel karışımı, 250 mL'lik beher içerisine 49:1 akrilamid:bisakrilamid oranında hazırlandı. Jel karışımı, 14 mL %50'lik stok akrilamid çözeltisi, 6 mL 10X TBE ve 80 mL saf su şeklinde hazırlandı ve iyice çözünmesi sağlandı (135). Manyetik karıştırıcı üzerine alınan karışıma burada 450 µL %10 APS ve 45 µL TEMED eklendi. 4-5 saniye karışması beklendikten sonra beher yardımıyla yavaşça ve hava kabarcığı bırakmamaya özen göstererek iki cam arasına döküldü ve köpek balığı dişli tarak ters olarak jelin üst kısmına yerleştirildi. Jelin donması için en az 45 dakika beklendi (137).

3.8.1.3. Örneklerin Hazırlanması

Örnekler, 0,2 mL lik tüplere 20 µL'lik toplam hacmin 6 µL'si PCR ürünü ve 14 µL'si SSCP tamponu olacak şekilde hazırlandı (136). Hazırlanan örnekler 95.5°C'de 3 dakika denatürasyonun hemen ardından buz üzerine alındı ve buz üzerinde en az 5 dakika bekletildi.

3.8.1.4. Örneklerin Yüklenmesi

Jel dolduktan sonra alttaki ve üstteki taraklar ile mandallar çıkarıldı. Camlar U cam arkada kalacak şekilde ve elektroforez tankında sızmaya meydan vermeyecek şekilde yerleştirildi. Tankın üst ve alt kısımlarına 1X TBE dolduruldu. İki cam arasındaki jel

artıkları temizlendikten sonra köpek balığı dişli tarak bu sefer düz olarak yerleştirildi. Güç kaynağı ile bağlantılar yapılarak 450 Volt'ta 30 dakika boş olarak pH dengesinin sağlanması amacıyla ön yürütme yapıldı. Ön yürütmenin ardından, hazırlanan örnekler kuyucuklara 3'er µL hacimde yüklendi ve 430 Volt'ta +15°C'de 16.5 saat yürütüldü (137).

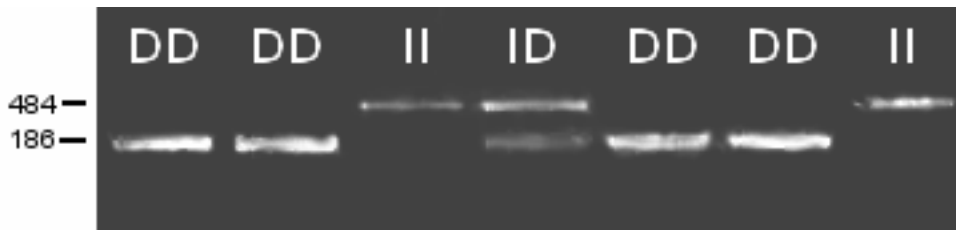
3.8.1.5. Örneklerin Görüntülenmesi

Yürütmenin ardından tanktan alına camlar birbirinden ayrıldı. Üzerinde jel olan U cam, çalkalayıcı üzerinde %10'luk 2 litre asit 15 dakika bekletildi. Ardından, 10 dakika 2 litre asetik asit içinde 15 dakika bekletildi. Ardından, 10 dakika 2 litre saf su içinde bekletildi. Gümüş nitrat çözeltisi içerisinde 45 dakika bekletildikten sonra soğuk sodyum karbonat çözeltisi içine alındı. Bantların görünmesiyle zemin kararmadan hemen önce tekrar %10'luk asetik asit çözeltisine alınarak bantların sabitlenmesi sağlandı. Beş dakika bekletildikten sonra saf suya alınarak ortamdaki fazla asetik asitin uzaklaştırılması sağlandı. Bunun ardından cam kurumaya bırakıldı. Kurumanın ardından, Jelin görüntüsü 1200 dpi tarayıcı kullanılarak bilgisayara aktarıldı (137).

3.9. DNA Dizi Analizi

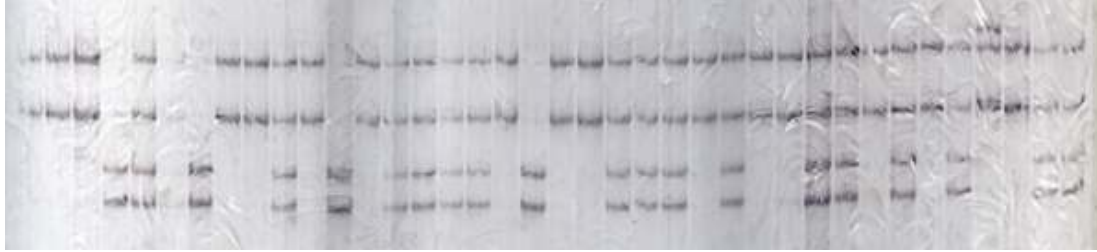
MinK geni için elde edilen PCR ürünü agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildikten sonra diziyeye özgün PCR reaksiyonu yapılmıştır. Elde edilen PCR ürünü sephadex kolon yöntemi ile saflaştırılmıştır. Daha sonra ABI-3130 otomatik DNA dizi analiz cihazında örneklerin kapiller elektroforezi yapılmıştır. Çıkan sonuçlar seqscape programı kullanılarak DNA dizi analizleri yapılmıştır (Şekil 10,11).

3.9.1. ACE Geni I/D Polimorfizminin Analizi



Şekil 10. ACE I/D polimorfizminin agaroz jel görüntüsü

3.9.2. MinK Geni S38G Polymorfizmi Analizi



Şekil 11. MinK geni SSCP jel sonuçları

3.10. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. 2 grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Student t testi, 3 grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way Anova) kullanıldı. Varyans homojenliği Levene testi ile ölçüldü. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 64 kadın (%71), 26 erkek (%29) olmak üzere 90 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 48.74 ± 10.07 idi. En genç hasta 23, en yaşlı hasta 65 yaşında opere edildi. Her grup kendi içinde incelendiğinde yaş ortalaması sinüs grubunda 50.40 ± 10.72 , kontrol grubunda 48.63 ± 11.51 ve AF grubunda 47.20 ± 9.39 olarak bulundu. Başta AF grubu olmak üzere diğer gruplarda da kadın hastaların fazla olduğu belirlendi. Diyabetes mellitus hastalığına AF grubunda 11 (%36.7), diğer iki grupta 10'er (%33.3) hastada rastlandı. Hipertansiyon AF grubunda 10 (%33.3), sinüs grubunda 9 (%30.0), kontrol grubunda 7 (%23.3) hastada görüldü. Sinüs ve AF grubunda 3'er (%10), kontrol grubunda ise 1 (%3.3) hastada KOAH tanısı olduğu belirlendi (Tablo 10). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, KOAH, KBY (Kronik böbrek yetmezliği) ve sigara kullanımı açısından anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p > 0.05$). Kontrol grubunda preoperatif antiaritmik ilaç kullanımı diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha az bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 10. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Sinüs (n:30)	AF (n:30)	Kontrol (n:30)	p	
Yaş	50.41 ± 10.72	47.21 ± 9.39	48.63 ± 11.51	0.5	
Cinsiyet	Kadın	21 (%70.0)	19 (%63.3)	24 (%80.0)	0.35
	Erkek	9 (%30.0)	11 (%36.7)	6 (%20.0)	
DM	10 (%33.3)	11 (%36.7)	10 (%33.3)	0.95	
HT	9 (%30.0)	10 (%33.3)	7 (%23.3)	0.68	
KOAH	3 (%10.0)	3 (%10.0)	1 (%3.3)	0.53	
KBY	-	1 (%3.3)	1 (%3.3)	0.99	
Sigara	10 (%33.3)	9 (%30.0)	7 (%23.3)	0.68	
Preoperatif Antiaritmik	18 (%60.0)	24 (%80.0)	9 (%30.0)	0.04	

Gruplar arasında EF (Ejeksiyon fraksiyonu) açısından yapılan karşılaştırmada, ortalama EF sinüs grubunun 50.76 ± 4.63 , kontrol grubunun 49.96 ± 4.95 , AF grubunun ise 49.76 ± 5.88 olarak bulundu. Sol atriyum çapı, AF grubunda 47.80 ± 5.71 ortalama ile en geniş bulunurken, sinüs grubunun ortalaması 46.40 ± 5.18 , kontrol grubunun ortalaması 44.00 ± 4.97 olduğu saptandı. Sol atriyal trombüs, AF grubunda 13 (%43.3) hastada, sinüs ve kontrol gruplarında 2 (%6.7)'şer hastada görüldü (Tablo 11). EF ortalamaları ve sol atriyum çap ortalaması değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). Sol atriyal trombüs oluşumunun AF grubunda daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 11. Grupların preoperatif TTEKO bulgularının karşılaştırılması

	Sinüs (n:30)	AF (n:30)	Kontrol (n:30)	P
EF	50.76 ± 4.63	49.76 ± 5.88	49.96 ± 4.95	0.73
LA çapı	46.40 ± 5.18	47.80 ± 5.71	44.00 ± 4.97	0.06
LA trombüs	2 (%6.7)	13 (%43.3)	2 (%6.7)	*0.004
PAB	40.74 ± 4.82	42.12 ± 6.51	39.76 ± 5.95	0.12

İstatistiksel değerlendirmede, ANOVA testi (ortalama değer \pm standart deviasyon) kullanıldı.
* ile işaretli olanlarda χ^2 testi kullanıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara mitral kapak girişimi uygulandı. Kontrol grubunda 20 mitral kapak replasmanı (MVR), 1 mitral ring annuloplasti, 4 mitral band annuloplasti, 2 Aort ve mitral kapak replasmanı, 3 MVR ve triküspit kalangos ring annuloplasti uygulandı. SIRFA cerrahisi uygulanan sinüs ve AF grubunda SIRFA'ya ek olarak sinüs grunda 25 MVR, 2 mitral band annuloplasti, 2 aort ve mitral kapak replasmanı, 1 MVR ve triküspit kalangos ring annuloplasti uygulanırken, AF grubunda 24 MVR, 1 mitral band annuloplasti, 3 aort ve mitral kapak replasmanı, 2 MVR ve

triküspit kalangos ring annuloplasti uygulandı. Gruplar arası uygulanan cerrahi girişimler arasında farklılık saptanmadı. Gruplarda kross klemp süresi ortalamaları karşılaştırıldığında; en yüksek ortalamaya 68.73 ± 20.43 ile AF grubunda rastlanırken, sinüs grubunun ortalaması 64.30 ± 16.21 , kontrol grubunun ortalaması ise 47.43 ± 11.74 olarak belirlendi. Grupların pompa süresi ortalaması karşılaştırıldığında yine en yüksek ortalamaya 88.03 ± 19.46 ile AF grubunda rastlandı, sinüs grubunun ortalaması 82.93 ± 15.19 iken kontrol grubunun ortalaması 65.76 ± 12.30 bulundu (Tablo 12). Yapılan değerlendirmede, pompa süresi ortalaması en yüksek AF grubunda, en kısa kontrol grubunda belirlendi, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu anlamlılığın hangi ikili gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan tukey analizinde AF ve sinüs grubu ile kontrol grubu arasındaki farkların anlamlı olduğu ($p < 0.05$), sinüs ve AF grupları arasındaki ilişkinin ise anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Kross klemp süresi ortalamasının da en yüksek AF grubunda, en az kontrol grubunda olduğu belirlendi, gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ileri analizde AF grubu ve kontrol grubu ile sinüs grubu ve kontrol grubu arasındaki ilişki anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), kross klemp süresi açısından AF ve sinüs grubu arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Bu sonuçlar göz önüne alındığında AF'lu hastalarda SİRFA uygulamasının pompa süresi ve x klemp sürelerinin uzattığı söylenebilir.

Gruplar arasında Min K genotipleri açısından yapılan karşılaştırmada; GG genotipine; kontrol grubunda 12 (%40.0), AF grubunda 18 (%60.0), sinüs grubunda ise 9 (%30.0) hastada rastlanırken, SS genotipine; sinüs grubunda 11 (%36.7), AF grubunda 4 (%13.3), kontrol grubunda ise 7 (%23.4) hastada, GS genotipine sinüs grubunda 10 (%33.3), AF grubunda 8 (%26.7), kontrol grubunda 11 (%36.6) hastada saptandı (Tablo 13). AF grubunda GG genotipine daha çok rastlanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 12. Grupların cerrahi özelliklerinin karşılaştırılması

	Sinüs (n:30)	AF (n:30)	Kontrol (n:30)	p
○ MVR	-	-	20	
○ MİTRAL RİNG	-	-	1	
○ MİTRAL BAND	-	-	4	
○ ANNULOPLASTİ	-	-	4	
○ AVR+MVR	-	-	2	
○ MVR+T.RİNG	-	-	3	
○ MVR+SIRFA	25	24	-	
○ MİTRALBAND				
○ ANNULOPLASTİ	2	1	-	
○ +SIRFA				
○ AVR+MVR+SIRFA	2	3	-	
○ MVR+T.RİNG+ SIRFA	1	2	-	
X klemp süresi	64.30±16.2	68.73±20.4	47.43±11.74	0.01
Pompa süresi	82.93±15.1	88.03±19.1	65.76±12.30	0.01

İstatistiksel değerlendirmede, ANOVA testi (ortalama değer ± standart deviasyon) kullanıldı.

Tablo 13. Min K genotipleri açısından grupların karşılaştırılması

	Sinüs (n:30)	AF (n:30)	Kontrol (n:30)	p
GS	10 (%33.3)	8 (%26.7)	11 (%36.6)	0.15
SS	11 (%36.7)	4 (%13.3)	7 (%23.4)	0.09
GG	9 (%30.0)	18 (%60.0)	12 (%40.0)	0.03

İstatistiksel değerlendirmede, χ^2 testi kullanıldı.

Gruplar arasında ACE geni açısından yapılan karşılaştırmada; D/D genotipi en fazla 13 (%43.3) hastayla kontrol grubunda görülürken, sinüs grubunda 8 (%26.7) hastada, AF grubunda 7 (%23.3) hastada görüldü. I/I genotipine; sinüs grubunda 6 (%20.0), kontrol grubunda 5 (%16.7), AF grubunda 4 (%13.3) hastada rastlandı. I/D genotipi ise AF grubunda 19 (%63.3) hastada, sinüs grubunda 16 (%53.3) hastada, kontrol grubunda 12 (%40.0) hastada belirlendi (Tablo 14) AF grubunda I/D gen polimorfizmine daha çok rastlanmasına rağmen yapılan istatistiksel çalışmada anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 14. ACE genotipleri açısından grupların karşılaştırılması

	Sinüs (n:30)	AF (n:30)	Kontrol (n:30)	p
D/D	8 (%26.7)	7 (%23.3)	13 (%43.3)	0.09
I/I	6 (%20.0)	4 (%13.3)	5 (%16.7)	0.11
I/D	16 (%53.3)	19 (%63.3)	12 (%40.0)	0.38

İstatistiksel değerlendirmede, χ^2 testi kullanıldı.

Preoperatif AF ritminde olan Sinüs grubu ve AF grubu birleştirilerek oluşturulan grup, AF'ye yatkınlık açısından Min K genotipleri incelemek amacıyla kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; GS genotipine sinüs+AF grubunda 21 (%35.0) hastada, kontrol grubunda 14 (%46.7) hastada rastlandı. SS genotipi, sinüs+AF grubunda 15 (%25.0), kontrol grubunda 2 (%6.7) hastada belirlendi. GG genotipi ise sinüs+AF grubunda 24 (%40.0) hastada, kontrol grubunda 14 (%46.7) hastada rastlandı (Tablo 15). Sinüs + AF grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Min K gen polimorfizmi açısından aralarındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 15. Sinüs+AF grupları ile kontrol gurubunun Min K genotipleri açısından karşılaştırılması

	Sinüs+AF (n:60)	Kontrol (n:30)	p
GS	18 (%30.0)	11 (%36.7)	0.09
SS	15 (%25.0)	7 (%23.3)	0.13
GG	27 (%45.0)	12 (%40.0)	0.68

İstatistiksel değerlendirmede, χ^2 testi kullanıldı.

Preoperatif AF ritminde olan Sinüs grubu ve AF grubu birleştirilerek oluşturulan grup, AF'ye yatkınlık açısından ACE genotipleri incelemek amacıyla kontrol grubuyla karşılaştırıldığında D/D genotipine, sinüs+AF grubunda 15 (%25.0), kontrol grubunda 13 (%43.3) hastada rastlandı. I/I genotipi, sinüs+AF grubunda 10 (%16.7). kontrol grubunda 5 (%16.7) hastada belirlendi. I/D genotipi ise sinüs+AF grubunda 35 (%58.3), kontrol grubunda 12 (%40.0) hastada görüldü (Tablo 16). Sinüs + AF grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; I/D genotipine sinüs+AF grubunda daha fazla rastlanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu sonuç göz önüne alınarak I/D gen polimorfizminin AF insidansını artırdığını söyleyebiliriz.

Tablo 16. Sinüs+AF grupları ile kontrol gurubunun ACE genotipleri açısından karşılaştırılması

	Sinüs+AF (n:60)	Kontrol (n:30)	p
D/D	15 (%25.0)	13 (%43.3)	0.09
I/I	10 (%16.7)	5 (%16.7)	0.16
I/D	35 (%58.3)	12 (%40.0)	0.04

Cinsiyete göre ACE genotipleri karşılaştırıldığında; kadınların 32 (%50.0)'sinde I/D genotipi, 19 (%29.7)'unda D/D genotipi, 13 (%20.3)'ünde I/I genotipi olduğu belirlendi. Erkeklerin ise 15 (%57.7)'inde I/D genotipi, 9 (%34.6)'unda D/D genotipi, 2 (%7.7)'sinde I/I genotipi tespit edildi (Tablo 17). Değerlendirme sonucunda, her iki cinsiyette de I/D genotipinin daha çok görüldüğü belirlendi ancak kadın ve erkekler arasında ACE genotipleri görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 17. Cinsiyet ile ACE genotiplerinin karşılaştırılması

	ACE			p
	D/D	I/I	I/D	
Kadın	19 (%29.7)	13 (%20.3)	32 (%50.0)	0.34
Erkek	9 (%34.6)	2 (%7.7)	15 (%57.7)	0.38

İstatistiksel değerlendirmede, χ^2 testi kullanıldı.

Cinsiyete göre Min K genotipleri karşılaştırıldığında; kadınların 29 (%45.3)'ünde GG genotipi, 22 (%34.4)'sinde GS genotipi, 13 (%20.3)'ünde SS genotipi olduğu belirlendi. Erkeklerin ise 13 (%50.0)'ünde GS genotipi, 9 (%34.6)'unda GG genotipi, 4 (%15.4)'ünde SS genotipi tespit edildi (Tablo 18). Kadın ve erkekler arasında Min K genotipleri görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 18. Cinsiyet ile Min K genotiplerinin karşılaştırılması

	Min K			p
	GS	SS	GG	
Kadın	22 (%34.4)	13 (%20.3)	29 (%45.3)	0.38
Erkek	13 (%50.0)	4 (%15.4)	9 (%34.6)	0.4

İstatistiksel değerlendirmede, χ^2 testi kullanıldı.

5. TARTIŞMA

AF Lewis tarafından ilk kez tariflenmesinden sonra ileri araştırmalara yönelinmiş özellikle hasta yaşam kalitesini azaltması, lme sebep olabilen komplikasyonlara yol aması nedeniyle hem medikal hem de cerrahi olarak çeşitli tedavi yöntemleri denenmiştir. Bilindiği üzere mevcut kardiyak aritmiler içinde cerrahi ile başarılı olarak tedavi edilebilen tek aritmi atriyal fibrilasyondur. AF tedavisinde hastalara güvenle uygulanacak, %100 başarı sağlanabilen tek bir yöntem mevcut olmaması sebebiyle hastaların klinik durumları göz önünde bulundurularak özgün bir tedavi yöntemi seçilmelidir. Atriyal fibrilasyonunun hastaya getirdiği bazı riskler vardır bunlar; aritmiye bağlı anksiyete, hemodinamik dengesizlik, atriyal ve ventriküler kontraksiyonda azalma, atriyoventriküler asenkron kasılmalara bağlı artmış tromboembolizm, uzamış yoğun bakım ve hastane kalış süresi, konjestif kalp yetersizliğine zemin hazırlama, hastaneye yeniden yatışlar, ek ilaç tedavileri ve iř gücü kaybıyla tedavi maliyetinde artış olarak sıralanabilir. Bütün bu riskler nedeniyle AF tedavisindeki amaçlar; sinüs ritmine dönüşün sağlanması ve bu ritmin korunması, yüksek ventrikül cevaplı AF ataklarının sıklığını ve süresini azaltmak, kardiyomiyopatiyi engellemek, tromboemboli riskini azaltarak hastanın yaşam kalitesi ve süresini uzatmak olarak sayılabilir. Bunun için cerrahi ve medikal tedavi eş zamanlı olarak kullanılabilir.

AF cerrahi tedavisinde Maze operasyonu tecrübe gerektirmesi ve komplikasyonları nedeniyle sınırlı kalmış ancak teknolojik gelişmeler ve alternatif enerji kaynaklarının bulunması ile beraber kalp cerrahlarının bu konuya ilgisinin yeniden artmasına neden olmuştur. AF cerrahi tedavisinde son on yılda yerini almaya başlayan ve son beş yıl içinde büyük bir ivme ile hızlanan, ülkemizde daha önce belli merkezlerde yapılabilen ancak son zamanlarda bir çok merkezde yapılmaya başlanan ve başarısı literatürde %70-90 arasında bildirilen SIRFA cerrahisinin, Maze operasyonuna göre başarı şansı biraz düşük olmakla beraber, kolaylık, hız ve ek cerrahi prosedürlerle beraber uygulanabilirliği bu tekniğin son yıllarda tercih edilme sebeplerinden olmuştur. SIRFA cerrahisinde günümüzde halen uygulanma yeri ve şekli ile ilgili bir fikir birliğine

varılamamıştır. SIRFA ilk yıllarda maze prosedürüne benzer şekilde sağ ve sol atriyumun ablasyonu ile aynı zamanda sağ ve sol atriyum appendix amputasyonu ile başlamıştır. Yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler sonrasında son yıllarda sağ atriyumun açılmadığı vakalarda ablasyonu sol atriyum ile sınırlı tutma ve özellikle pulmoner venlerin izolasyonu fikri ortaya atılmış ve yoğun ilgi görmeye başlamıştır. Ayrıca bir diğer tartışma konusu olan sol atriyal appendiksin amputasyonu yerine appendiksin internal plikasyonu ve ablasyonu daha çok kullanılmaya başlanmıştır (84,107,134,138). Bizde kliniğimizde son iki yıldır sol atriyal appendiks amputasyonu yerine sol atriyal appendiksin internal plikasyonunu ve sol atriyal SIRFA'yı tercih ediyoruz.

Kliniğimizde yapılan çalışmada, AF'li hastalarda SIRFA başarısını olumsuz etkileyen başlıca prediktör faktörler; ameliyat öncesi ve sonrası sol atriyum çapının 60 mm'den büyük olması, hastanın 60 yaşın üstünde olması ve ameliyat sonrası dönemde antiaritmik ihtiyacı olarak saptamışlardır (134). Duran ve ark. (139) ileri yaşın yanı sıra sol atriyum çapının da AF için güçlü bir öngördürücü olduğunu ve eşik değerinin 5.5 cm olduğunu bildirmişlerdir. Son yıllarda AF ile genetik faktörlerin ilişkisi çeşitli yayınlarla desteklenmiş, ancak genetik bir temele dayalı AF'li hastalardaki SIRFA başarısı araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda; SIRFA başarısını etkileyen faktörler ekarte edildikten sonra oluşturulan homojen gruplarda genetik değişikliklerin SIRFA başarısına etkisi araştırıldı. Bu sebeple 65 yaşın üstünde olan, sol atrium çapı preoperatif ve postoperatif dönemde 6 cm'den geniş olan ve KAH bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Renin-anjiyotensin sistemi atriyal fibrilasyon mekanizmasında rol oynayabilir ve renin-anjiyotensin sistemi blokerleri atriyal fibrilasyon riskini azaltır. Ravn ve ark. (127) tarafından yapılan çalışmada, anjiyotensinojen a-20c genotipinin tek başına veya ACE I/D genotipi ile birlikte atriyal fibrilasyon riskini artırdığı belirlenmiştir.

Ogimoto ve arkadaşları (140) 2002 yılında, hipertrofik kardiyomyopatiye RAS ve AF arasındaki ilişkiyi araştırmış; 138 hastada (26'sı AF, 112'si sinüs ritmi) ACE I/D gen polimorfizmine rastlamışlar, ACE genotipleri arasında I/D ve I/I'nın hipertrofik

kardiyomiyopatili hastalarda AF gelişimi açısından risk faktörü olduğunu ve D/D genotipinin daha az önemli olduğunu belirlemişlerdir.

2004 yılında Tsai ve ark. (141) tarafından yapılan genetik vaka-kontrol çalışmasında (250 AF, 250 kontrol), RAS genlerinin ailesel olmayan yapısal AF'de etkili oldukları belirlenmiştir. ACE gen I/D polimorfizmi, anjiyotensinojen genin T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A ve G-217A polimorfizmleri ile anjiyotensin II tip I receptor geni A1166C polimorfizmi araştırılmış, haplotip analizinde anjiyotensinojen gen haplotip profili gruplar arasında önemli ölçüde farklı bulunmuş, AF grubunda M235T, G-6A ve G-217A allelleri, I/D polimorfizmi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarında bu sonuçlarla benzerlik göstermektedir, kontrol grubunda D/D genotipine, sinüs+AF grubunda I/D genotipine daha çok rastlandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yani preoperatif AF grubu ile kontrol grubu arasında ACE I/D genotipinin AF riskini artırdığını belirledik. Gruplar arası karşılaştırmada bu farklılığın SIRFA cerrahisinin azalttığı yönünde bulgular belirlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Gensini ve arkadaşlarının (142) yaptıkları çalışmada ise, 148 persistan atriyal fibrilasyonlu hasta ile 210 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmış ve atriyal fibrilasyon riski ile ACE D/D genotipi arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızı desteklememektedir. Çalışmalar arasındaki farklılık seçilen popülasyonlar arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Watanabe ve ark. (143) yaptıkları çalışmada, lone AF grubunda kalp bloğu ve PR intervali ile ACE I/D gen polimorfizmi arasında pozitif ilişki belirlemişlerdir, D allelinin PR intervalinin uzamasıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Tziakas ve ark. (144) tarafından yapılan çalışmada; 158 hipertansiyon+AF'li, 174 hipertansiyon+sinüs ritimli hasta gruplarında 332 hastanın 74 (%22.3)'ünde I/I, 158 (%47.6)'inde I/D ve 100 (%30.1)'ünde D/D genotipine rastlanmıştır. Xiao ve arkadaşlarının (145) fareler üzerinde yaptığı çalışmada ise, kardiyak ACE artışının sol atriyumda büyümeyi

tetikleyerek aritmiye yol açtığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda 90 hastanın 47 (%52.2)'sinde I/D, 28 (%31.1)'inde D/D ve 15 (%16.7)'inde I/I genotipine rastlandı. Literatür incelendiğinde I/D genotipinin fazla görülmesi bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda I/D gen polimorfizminin kardiyak elektrofizyolojiyi etkileyerek AF riskini artırdığı preoperatif AF (Sinüs+ AF grubu) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmasına rağmen ve SIRFA cerrahisinin başarısını istatistiksel olarak ($p > 0.05$) etkilemediği yönünde bulgular saptandı.

I_{Ks} potasyum kanallarının β alt ünitesindeki minK proteini kardiyak hücrel elektrofizyolojide önemli rol oynar. Atriyum fibrilasyonlu ailelerde saptanan tek gen mutasyonlarının çoğu kardiyak K^+ kanalı bozukluklarına neden olmaktadır. K^+ kanalları atriyum aksiyon potansiyeli repolarizasyonunun önemli belirleyicilerindedir, anomalileri ise aritmiye yatkınlığın önemli bir değişkenidir. Tüm işlev kazanma K^+ kanalı mutasyonları temel atriyum fibrilasyonu mekanizmalarından biri olan atriyum aksiyon potansiyeli süresinde kısalma ve yeniden girişin kolaylaşması ile sonuçlanır. Çoğu, aynı zamanda ventrikul repolarizasyonunda hızlandırarak ventrikul fibrilasyonuna bağlı ani kalp ölümüyle ilişkili kısa QT sendromuna (SQTS) da neden olur (146).

Lai ve ark. (147) yaptıkları çalışmada, AF ve minK geni (38G, 38S) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (108 AF, 108 kontrol). Sonuçta minK 38G alleli ile AF arasında ilişki olduğu belirlenmiştir.

Prystupa ve arkadaşlarının (128) yaptığı çalışmada, Min K gen G38S polimorfizmi görülmesi açısından 69 lone AF'li hasta, 60 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldı. MinK G allele AF grubunda önemli ölçüde sık rastlandı. AF grubunda hastaların, %55.07'sinde GS genotipi, %34.78'inde GG genotipi, %10.14'inde SS genotipine rastlandı. AF riskinin artması ile GG genotipi varlığı önemli ölçüde ilişkilendirilmiş, çalışma popülasyonunda S alleli varlığının AF'ye karşı koruyucu faktör olduğu saptanmıştır.

Ellinor ve arkadaşlarının (148) yaptığı çalışmada, 96 hastanın 83'ünde lone AF, 13'ünde AF ve hipertansiyon saptandı. Ekokardiyografi bulgusunda ortalama ejeksiyon fraksiyonunu 62 ± 7.2 , ortalama sol atrial genişliği 39.9 ± 7.0 mm olarak belirlediler, potasyum kanallarının KCNJ2 ve KCNE1 (minK)-5 gen mutasyonlarının AF'ye neden olabileceğini belirlediler. 331 AF'li ve 441 kontrol grubunda Fatini ve arkadaşları (149) tarafından yapılan çalışmada minK gen 38G alleli ile atriyum fibrilasyonuna yatkınlığın artması bağlantılı bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları bu araştırmalarla benzerlik göstermektedir. Preoperatif AF ile başvuran hastalar (sinüs + AF grubu) ile kontrol grubu arasında AF'li hastalarda GG genotipine daha çok rastlandı, ancak yapılan istatistiksel analizde anlamlılık saptanmadı. MinK GG genotipi olan hastalarda SIRFA cerrahisi başarısının olumsuz etkilendiği görüldü ($p<0.05$). Bu hastalar yapılacak genetik çalışmalarla önceden tanımlanıp hastalara SIRFA cerrahisi başarısının daha az olduğu belirtilebilir.

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak sol atriyal trombüs riskinin, AF'li hastalarda, normal sinüs ritimli hastalara göre daha fazla olduğu belirlendi (134,150). Çalışmamızın sonuçlarında, preoperatif AF olan gruplarda (sinüs ve AF grubu) sol atriyal trombüsün kontrol grubuna göre daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu durumun AF'a bağlı sol atriyum dokusunun efektif kasılmamasına bağlı olduğu düşünüldü. SIRFA cerrahisi sonrası AF'u devam eden hasta grubunda (AF grubu) sol atriyal trombüsün eşlik ettiği hasta sayısının daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tüm bu bilgiler ışığında AF'un sol atriyal trombüs riskini artırdığı, sol atriyal trombüsü bulunan hastalarda da SIRFA başarısının azaldığı istatistiksel olarak belirlendi ($p<0.05$).

Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (128,134,139,142). Yapılan istatistiksel incelemede cinsiyet ile ACE ve MinK gen değişiklikleri arasında ilişki anlamlı ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SIRFA cerrahisi başarısına genetik değişikliklerin incelendiği çalışmamız literatür tarandığında ilk çalışma olarak göze çarpmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda ileri yaş (60-65 yaş), sol atrium çapı (5.5-6cm'den büyük olması), preoperatif ve postoperatif antiaritmik kullanımı ile cerrahi öğrenme döneminin SIRFA başarısını azalttığı bildirilmiştir.

Biz çalışmamız sonucunda MinK geni GG genotipine sahip kişilerde SIRFA başarısının azaldığını tespit ettik. Ayrıca ACE geni I/D genotipine sahip hastalarda AF gelişme oranını istatistiksel olarak anlamlı bulmakla beraber, bu gen değişikliğinin SIRFA başarısını azaltmadığını belirledik.

Çalışmamızda ayrıca sol atriyal trombüs oluşumunun literatürle uyumlu olarak AF'li hastalarda anlamlı olarak arttığını; sinüs ve AF grubu karşılaştırıldığında ise preoperatif sol atriyal trombüs varlığının SIRFA başarısını azalttığını saptadık.

Sonuç olarak; AF ile ilişkisi olduğu bilinen ACE geni I/D genotipi ve MinK geni GG genotipine sahip kişilerde SIRFA başarısı azalmakla birlikte, MinK geni GG genotipine sahip kişilerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde SIRFA başarısının azaldığını belirledik. Bu bilgiler işığında SIRFA cerrahisi başarısını azaltan faktörler içinde genetik faktörlerinde değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Rodney HF. Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2001;344:1067-78.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006;48:854-906.
3. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. Acta Medica Scandinavica. 1988;223:53-9.
4. Josephson ME, Zimetbaum P. The Tachyarrhythmias. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine (16th ed). New York, McGraw Hill Comp. 2005: 1333-1341.
5. Khairy P, Nattel S. New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation. CMAJ. 2002;167:1012-20.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22:983-8.
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. Onat A. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Orhan Matbaacılık Ltd Şti. 2000.
9. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a populationbased cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271:840-4.
10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med. 2002;113:359-64.

11. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
12. Maggioni AP, Latini R, Peter E, Carson PE, Singh SN, Barlera S, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149:548-57.
13. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-25.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-88.
15. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1996;77:96-8.
16. Handa N, Schaff HV, Morris JJ, Anderson BJ. Outcome of mitral valve repair and the Cox Maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:628-635.
17. 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.
18. Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ*. 2004;171:755-60.
19. Lai LP, Su MJ, Lin JL, Lin FY, Tsai CH, Chen YS, et al. Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca(2+)-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban: an insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1231-7.

20. Yu WC, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*. 1999;42(2):470-6.
21. 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.
22. Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96(9):3157-63.
23. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415:219-26.
24. Hsu LF, Jais P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation*. 2004;109:828-32.
25. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1631-35.
26. Olsson SB. Atrial fibrillation-new aspects on mechanism and treatment. *J Intern Med*. 1996;239:3-15.
27. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67:200-20.
28. Brugada J, Mont L, Matas M, Navarro-Lopez F. Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol*. 1997;79:681-2.
29. Brookes CI, White PA, Staples M, Oldershaw PJ, Redington AN, Collins PD, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation*. 1998;98:1762-68.
30. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, Hillege H, Lie KI. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1666-72.

31. 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.
32. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;91:1588 –95.
33. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation.* 1990;82:792–7.
34. Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, Schwabe K, Stierle U, Sheikhzadeh A. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1995;75: 944 –7.
35. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1986;57:563–70.
36. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;69:1570–3.
37. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, Hepner A, Armstrong WM. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke.* 1993;24:1015–9.
38. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:961–9.
39. Pop GA, Meeder HJ, Roelandt JR, Van Oudenaarden W, Bulens C, Verweij W, et al. Transthoracic echo/Doppler in the identification of patients with chronic non-valvular atrial fibrillation at risk for thromboembolic events. *Eur Heart J.* 1994;15:1545–51.

40. Al-Saady NM, Davies MJ, Luddington LA. Tissue factor and von Willebrand factor expressions increased in the atrial tissue of the fibrillating atrium (abstr). *Circulation*. 2000;100:I-285.
41. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21:47-51.
42. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997;77: 407-11.
43. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabolgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: reduced flow velocity in left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:1080-7.
44. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:39-43.
45. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Labovitz A, Asinger RW, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke*. 1999;30:834-40.
46. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, I: clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992;116:1-5.
47. Kerr C, Boone J, Connolly SJ, Greene M, Klein G, Sheldon R, et al. Follow-up of atrial fibrillation-the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 1996;17:48-51.
48. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, Dorian P, Green M, Klein G, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82:82-5.

49. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-94.
50. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a metaanalysis. *Circulation*. 2000;101:1138-44.
51. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-72.
52. Onan B: Atriyal Fibrilasyonun Cerrahi Tedavisinde İrrigasyonlu Monopolar ve Bipolar Radyofrekans Ablasyon Sonuçlarının Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı. İstanbul 2007, s.13-30.
53. Pehlivanoglu S, Güneş Y, Arat Özkan A, Enar R. Atriyal Fibrilasyonda Güncel Medikal Tedavi Yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji*. 2001;14:370-382.
54. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnlos-er SH, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005;150:288–93.
55. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, Dimarco JP, Hart RG, et al. Occurrence and characteristics of Stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1185–91.
56. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934–41.
57. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshanky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation*. 2004;110:247–52.

58. Blitzer M, Costeas C, Kassotis J, Reifel JA. Rhythm management in atrial fibrillation with a primary emphasis on pharmacological therapy part 1. *PACE* 1998;21:590- 602,742-752,11133-1140.
59. Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, Salerno DM, Stapczynski JS, Zbrozek AS, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*. 1993;72:567–73.
60. Rawles JM. What is meant by a 'controlled' ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J*. 1990;63:157-161.
61. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of b-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:1184-91.
62. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138-44.
63. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1258-63.
64. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie AH, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1722–7.
65. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Solomou MC, Kaleboubas MD, Chlouverakis GI, Vardas PE. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999;83:58-61.
66. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, Lewis WR; Dunn GH; Perry KT, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1414-19.
67. Hohnloser SH, Zabel M. Short and long term efficacy and safety of flecainide acetate for supra ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1992;70:3-10.

68. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J, Radomska E, Bakowski D, Bartkowiak R. Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:764-68.
69. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:167-73.
70. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, Tchou PJ. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 2004;93:1495-99.
71. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, Tanga M, Baralis G, Rovere ME. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;84:1092-1100.
72. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol.* 1998;82:1545-47.
73. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:183-7.
74. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996;348:633-8.
75. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic Stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke.* 1999;30:1223-9.
76. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum

- appears in Arch Intern Med. 1994;154:2254]. Arch Intern Med. 1994;154:1449-57.
77. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-26.
 78. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA*. 2005;293:690-98.
 79. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492-501.
 80. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LD, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. On behalf of SPAF: Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology*. 1993;43:32-36.
 81. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 2001;119:220-27.
 82. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med*. 2007;120:72-82.
 83. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006;117:493-99.
 84. Akpınar B, Sağbaş E, Güden M, Sanisoğlu İ: Atrial fibrilasyonun cerrahi tedavisi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7:65-73.
 85. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet*. 1994;344:1523-28.

86. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet*. 1997;350:1210-16.
87. Kamalvand K, Tan K, Kotsakis A, Kucknail C, Sulke N. Is mode switching beneficial? A randomized study in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:496-504.
88. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled non-randomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:185-97.
89. Macle L, Jais P, Scavee C, Weerasooriya R, Shah DC, Hocini M, et al. Electrophysiologically guided pulmonary vein isolation during sustained atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:255-60.
90. Wellens HJJ, Lau CP, Luderitz B, Akhtar M, Waldo AL, Camm AJ, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98:1651-56.
91. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80:373-380.
92. Sönmez B, Demirsoy E, Yılmaz O, Arbatlı H, Yağan N, Tükenmez F, ve ark. Aritmi Cerrahisi. In: Duran E (ed). *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul, Çapa Tıp Kitabevi, 2004:1561-1587.
93. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA*. 1982;248:851-855.
94. Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, McLellan DG, MacDonald JL. Combined sino-atrial node atrio-ventricular node isolation: A surgical alternative to his bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 1985;72(3):220.

95. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:584-92.
96. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:569-83.
97. Nitta T, Lee R, Schuessler RB, Boineau JP, Cox JL. Radial approach: a new concept in surgical treatment for atrial fibrillation, I: concept, anatomic and physiologic bases and development of a procedure. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:27-35.
98. Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira MM, Pinto MM, Rebocho MJ, et al. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: assessment of results at one year. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:851-4.
99. Manasse E, Barbone A, Faletta F, Gallotti R. Microwave ablation of atrial fibrillation in conjunction with treatment of early postoperative massive left atrial thrombosis. *Interactive CardioVasc Thorac Surg.* 2003;2:16-9.
100. Lee JW, Choo J, Kim K, Song JM, Sohn H, Song MG. Atrial fibrillation surgery simplified with cryoablation to improve left atrial function. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1479-83.
101. Viola N, Williams MR, Oz MC, Ad N. The technology in use for the surgical ablation of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;14:198-205.
102. Williams RM, Stewart RJ, Bolling FS, Freeman S, Anderson JT, Argenzi ano M, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1939-44.
103. Pasic M, Bergs P, Muller P, Hofmann M, Grauhan O, Kuppe H, et al. Intraoperative radiofrequency maze ablation for atrial fibrillation. The Berlin Modification. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1484-91.
104. Sie HT, Beukema WP, Misier RR, Elvan A, Ennema J, Wellens HJJ. The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:443-7.

105. Sie H, Beukema WP, Elvan A, Misier RR, Ennema J, Haalebos NMP. Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:249-56.
106. Khargi K, Deneke T, Haardt H, Lemke B, Grewe P, Muller KM, et al. Saline irrigated cooled tip radiofrequency ablation is an effective technique to perform the maze procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1090-1095.
107. Guden M, Akpınar B, Sanisoglu I, Sagbas E, Bayındır O. Intraoperative saline-irrigated radiofrequency modified maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1301-6.
108. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation.* 1995;91:2264-2273.
109. Mert B: Atrial Fibrilasyonun Romatizmal Mitral Kapak Hastalığında Radyofrekans Ablasyon Kateteri Kullanılarak Cerrahi Tedavisi. Uzmanlık Tezi, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koşuyolu Kalp Damar Cerrahisi Kliniği. İstanbul 2006, s. 12-30.
110. Benussi S, Pappone C, Nascimbene S, Oreto G, Caldarola A, Stefano PL, et al. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17: 524–529.
111. Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira MM, Timoteo A, Santiago T, et al. Canada Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18:182–186.
112. Chen MC, Chang JP, Guo GB, Chang HW. Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:867-874.
113. Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, Freeman S, Anderson JT, Argenziano M, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1939-44.

114. Gaita F, Riccardi R, Calo L, Scaglione M, Garberoglio L, Antolini R, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation*. 1998;97:2136-2145.
115. Chen MC, Guo GB, Chang JP, Yeh KH, Fu M. Radiofrequency and cryablation of atrial fibrillation in patients undergoing valvular operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:1666-72.
116. Benussi S, Pappone C, Nascimbebe S, Oreto G, Caldarola A, Stefano P L, et al. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:524-9.
117. Andaliba A, Brugada R, Nattela S. Atriyum fibrilasyonu: genetik olarak belirlenen bir hastalık için kanıtlar. *Current Opinion in Cardiology*. Turkish Edition. 2008;3(3):125-134.
118. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Lin JL, Chiang FT. Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. *JACC*. 2008;52(4):241-50.
119. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2185-2192.
120. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006;27:708-712.
121. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet*. 2005;118:179-184.
122. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, Shea MA, Ruskin JN, Macrae CA, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:630-638.
123. Yamashita T, Hayami N, Ajiki K, Oikawa N, Sezaki K, Inoue M, et al. Is ACE gene polymorphism associated with lone atrial fibrillation? *Jpn Heart J*. 1997;38:637-641.

124. Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation*. 1994;90:2199-2202.

125. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*. 2003;108:195-199.

126. Burzotta F, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Glieca F, Luciani N, Zamparelli R, et al. Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2001;88:1125-1128.

127. Ravn LS, Benn M, Nordestgaard BG, Sethi AA, Agerholm-Larsen B, Jensen GB, et al. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(6):525-33.

128. Prystupa A, Dzida G, Myslinski W, Małaj G, Lorenc T. MinK gene polymorphism in the pathogenesis of lone atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2006;64(11):1205-1211.

129. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415:219–226.

130. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003;299:251-254.

131. Ehrlich JR, Zicha S, Coutu P, Hebert TE, Nattel S, et al. Atrial fibrillation-associated minK38G/S polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. *Cardiovasc Res*. 2005;67:520-528.

132. Zeng Z, Tan C, Teng S, Chen J, Su S, Zhou X, et al. The single nucleotide polymorphisms of IKs potassium channel genes and their association with atrial fibrillation in a Chinese population. *Cardiology*. 2007;108:97-103.

133. Chen LY, Ballew JD, Herron KJ, Rodeheffer RJ, Olson TM. A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:35-41.
134. Kazaz H, Celkan A, Üstünsoy H, Dağlar B, Körk İ. Atriyal fibrilasyonlu romatizmal mitral kapak replasmanı yapılan hastalarda serum irrigasyonlu radyofrekans ablasyon başarısını predikte eden faktörler. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi*, 2006;14(1):14-18.
135. Sambrook J, Russel DW. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed). New York. Cold Spiring Harbor Laboratory Pres. 2001;2:46-53.
136. Humphries SE, Gudnason V, Whittal R, Ian NM. Single-Strand Conformation Polymorphism Analysis With High Throughput Modifications, and its use in mutation detection in familial hypercholesterolemia. *Clinical Chem.* 1997;43:427-435.
137. İğci YZ. Gebelikte serum arginaz seviyesi ile arginaz gen çok yapıllığı arasındaki ilişkinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Gaziantep 2004 (yayınlanmamış), s.35-37.
138. Yılık L, Bayatlı K, Lafcı B, Emrecan B, Kestelli M, Özbek C, et al. Early and mid-term results of irrigated radiofrequency left atrial ablation in chronic atrial fibrillation with concomitant mitral valvular pathology. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;14(3):185-188.
139. Duran NE, Duran I, Sönmez K, Gençbay M, Akçay A, Turan F. İleri mitral yetersizliğinde atriyal fibrilasyonun sıklığı ve öngördürücüleri. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2003;3:129-34.
140. 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;47:184-9.
141. Tsai CT, Lai LP, Lin JL, Chiang FT, Hwang JJ, Ritchie MD, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;109:1640-6.

142. Gensini F, Padeletti L, Fatini C, Sticchi E, Gensini GF, Michelucci A. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1Pt 2):295-298.
143. Watanabe H, Kaiser DW, Makino S, MacRae CA, Ellinor PT, Wasserman BS, et al. ACE I/D polymorphism associated with abnormal atrial and atrioventricular conduction in lone atrial fibrillation and structural heart disease: implications for electrical remodeling. *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1327–1332.
144. Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos DA, Papazoglou D, Papanas N, Papatheodorou K, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype on collagen type I synthesis and degradation in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2007;8(14):2225-2234.
145. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, Lewis W, Dudley SC, et al. Mice with Cardiac-Restricted Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Have Atrial Enlargement, Cardiac Arrhythmia, and Sudden Death. *Am J Pathol*. 2004;165:1019-1032.
146. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro JM, Gaita F, Borggreffe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109:30–35.
147. Lai LP, Su MJ, Yeh HM, Lin JL, Chiang FT, Hwang JJ, et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: Evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2002;144:485-90.
148. Ellinor PT, Petrov-Kondratov VI, Zakharova E, Nam EG, MacRae CA. Potassium channel gene mutations rarely cause atrial fibrillation. *BMC Medical Genetics*. 2006;7:70.
149. Fatini C, Sticchi E, Genuardi M, Sofi F, Gensini F, Gori AM, et al. Analysis of minK and eNOS genes as candidate loci for predisposition to nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:1712-1718.
150. Schlepper M. Identification of patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism. In: Olsson B, Allessie M, Campbell R (eds). *Atrial fibrillation, mechanisms and therapeutic strategies* (2th ed). Armonk, Futura Publishing Co, 1994:15-24.