

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON OLUŞUMUNUN VE NÜKSÜNÜN
SERUM OKSİDATİF STRES VE YANGI BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

DR. SEDAT KÖROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. CEMAL TUNCER

KAHRAMANMARAŞ – 2010

PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON OLUŞUMUNUN VE NÜKSÜNÜN
SERUM OKSİDATİF STRES VE YANGI BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. SEDAT KÖROĞLU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Ocak – 2010

ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF) ile yangı ve oksidatif stres arasında giderek artan sayıda kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada biz, C-reaktif protein (CRP) ve oksidatif stres belirteçlerinin, paroksizmal atriyal fibrilasyonun (PAF) başarılı farmakolojik kardiyoversiyonu sonrası nüksü öngörebileceği yönündeki hipotezi test ettik. Ayrıca, bu belirteçlerin AF gelişimi ile olası ilişkisini araştırdık. Vaka-kontrol yöntemi kullanılarak; 41 adet kanıtlanmış PAF atağı geçiren hastanın CRP, katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri, 21 kontrol ile karşılaştırıldı. Tüm AF hastaları 6 ay boyunca takip edildi ve bu süre zarfında 17'si nüks etti. Böylelikle, AF hastaları iki gruba ayrıldı ve aynı belirteçler kullanılarak birbiriyle kıyaslandı. C- reaktif protein, SOD ve MDA seviyeleri kontrol grubuna kıyasla AF hastalarında anlamlı olarak yüksekti. Bununla birlikte, sadece CRP seviyeleri nüks etmeyenlerle kıyaslandığında nüks eden AF hastalarında anlamlı olarak yüksekti. Yangı ve oksidatif stres belirteçlerinin PAF hastalarında yüksek bulunması, aritminin varlığı ile yangı ve oksidatif stresin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma sonuçlarına göre sadece CRP, PAF nüksünü öngördürebilir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon; C- reaktif protein; Oksidatif stres; Yangı

Sayfa Adedi: 42

Danışman: Prof. Dr. Cemal Tuncer

RELATION OF INFLAMMATORY AND OXIDATIVE MARKERS WITH THE
OCCURENCE AND RECURRENCE OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

Specialization Thesis

MD. SEDAT KOROGLU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

January – 2010

ABSTRACT

There is increasing evidence linking inflammation and oxidative stress to atrial fibrillation (AF). In this study, we sought to test the hypothesis that C- reactive protein (CRP) and oxidative stress markers can predict the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) after successful pharmacological cardioversion. We also investigated the possible relationship between these markers and the occurrence of AF. Using a case-control study design, the CRP, catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels in 41 patients with a documented episode of PAF were compared with the same markers of 21 controls. Overall AF patients were followed-up for 6 months and 17 of them showed recurrence. Then, AF patients were divided into two groups and compared with each other. C –reactive protein, SOD and MDA levels were significantly higher in patients with AF compared to controls. However, only CRP levels were significantly higher in patients with AF recurrence compared to those without recurrence. Increased markers of inflammation and oxidative stress are found in patients with PAF, suggesting that inflammation and oxidative stress may be associated with the presence of the arrhythmia. According to the results of our study, only CRP levels may predict the recurrence of PAF.

Key Words: Atrial fibrillation; C- reactive protein; Inflammation; Oxidative stress

Page Number: 42

Advisor: Cemal Tuncer, Prof., MD.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Atriyal Fibrilasyon Tanımı	3
2.2.Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması	4
2.3.Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyoloji ve Prognozu	5
2.4.Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi	7
2.5.Nedenler ve Eşlik Eden Durumlar	9
2.6.Klinik Belirtiler	10
2.7.C-Reaktif Protein.....	12
2.8.Oksidatif Stres	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1.Çalışma Hastaları	14
3.2.Kan Örnekleri.....	15
3.3.İstatistiksel Değerlendirme.....	16
4. BULGULAR.....	17
4.1.Temel Özellikler.....	17

4.2.Oksidatif Stres Parametreleri ve C-Reaktif Protein ile Atriyal Fibrilasyon İlişkisi	18
5. TARTIŞMA	19
5.1.Yangı ve Atriyal Fibrilasyon	20
5.2.Oksidatif Stres ve Atriyal Fibrilasyon	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	24
7. KISITLAMALAR	25
8. KAYNAKLAR	26
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	39
10. TABLOLAR DİZİNİ	40
11. EKLER	41
12. ÖZGEÇMİŞ	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	: American College of Cardiology (Amerika Kardiyoloji Koleji)
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF	: Atriyal fibrilasyon
AHA	: American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
AV	: Atriyoventriküler
CAPS	: 3-siklohexilamino-1-propanesulfonik asit
CAT	: Katalaz
CRP	: C-reaktif protein
EDTA	: Etilen diamin tetra asetat
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: European Society of Cardiology (Avrupa Kalp Birliği)
MDA	: Malondialdehit
PAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
SA	: Sol atriyum
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
TBA	: Tiyobarbütirik asit
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon, klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmidir; özellikle toplumun yaşlanması ve diğer kalp-damar hastalıklarından yaşam süresinin uzaması nedeniyle son birkaç dekada sıklığı giderek artmaktadır (1,2). Kalp-damar hastalıklarından ölüm ve hastalık oranını, bağımsız olarak artırdığı için temel bir halk sağlığı sorunudur (1-3). Aritminin elektrokardiyografik olarak ilk fark edilmesinin üzerinden yaklaşık yüzyıl geçmesine rağmen; klinisyenler AF için etkili tedavi yöntemlerinden hala uzaktır (3-5). Elektrofizyolojik, metabolik, iskemik, hemodinamik ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucunda oluşuyor gibi görünüyorsa da (6); etyoloji ve patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır (7,8). Bununla birlikte, bu alandaki son gelişmeler araştırmacıları altta yatan mekanizmaları daha iyi anlama ve daha etkin tedaviler geliştirme konusunda cesaretlendirmiştir (5,9). Güçlü kanıtlar AF'nin oluşması ve devamının atriyumun elektrofizyolojik ve yapısal zeminine bağlı olduğunu işaret etmektedir. Yapısal zemini; atriyal genişleme, fibrozis, apoptotik fenomen gibi atriyal mimarideki bozukluklar oluştururken; elektrofizyolojik zemini ise etkin duyarsız dönem kısalması, duyarsız dönem hız adaptasyonunun kaybı, iletinin uzaması, duyarsızlık ve iletinin artmış dağılımı meydana getirmektedir (7-9). Son dönemlerde AF konusunda dikkatli incelemeler yapan araştırmacılar yangı ve oksidatif stres ile AF arasında güçlü bağlar tespit etmiş; atriyal aritmilerin oluşumu ve devamında sistemik yangının etkisi olabileceğini vurgulamıştır. Sistemik yangının tespit edilmesinde sık kullanılan serum belirteçlerinden biri CRP'dir. CRP yangı için duyarlı fakat özgül olmayan bir belirteçtir (6,10-14). Yapılan çalışmalarda CRP'nin yeni başlangıçlı AF gelişme olasılığını belirleyebileceği (6) ve sinüs ritmindeki hastalara kıyasla AF'li hastalarda artmış olduğu saptanmıştır (6,11,12). Yine son dönemdeki araştırmalarda, AF sırasında atriyal dokuda oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, oksidatif stresin yeniden biçimlenme fenomeninde rolü olduğunu düşündürmektedir (15-17). Bu konuyla ilgili giderek artan sayıda araştırma yapılmakta ve bilgiler sürekli güncellenmektedir.

Atriyal fibrilasyon tedavisinde uygun seçenekler konusunda ise henüz fikir birliği yoktur. Bazı hasta gruplarında ventrikül hızı kontrolü kabul edilebilir bir yaklaşım olsa da; çoğu hastada sinüs ritminin sağlanması tercih edilen yöntem olmaya

devam etmektedir (3,18). Bu yöntem, atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden biçimlenmesinin önlenmesi, hemodinamik işlevlerin korunması, şikâyetlerin rahatlatılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi gibi birçok olumlu etki sağlar (18,19). Bununla birlikte, farmakolojik ya da elektriksel kardiyoversiyon sonrası en önemli sorun kısa sürede gelişebilen nükslerdir [hastaların 2/3'ünde ilk ay içinde (20-22)]. Uygun idame antiaritmik tedaviye rağmen sıklıkla karşılaşılabilen bir klinik problem olmaya devam etmektedir (3,23). Geçmişteki çalışmalardan, sol ventrikül işlev bozukluğu, sol atriyal genişleme, aritmi süresi ve hipertansiyon varlığı gibi etkenlerin AF gidişatına yön verdiği bilinmekteydi (24). Son dönemlerde ise, bazı diğer faktörlerin de bu süreçte etkili olabileceği tartışılmaya başlanmıştır (25-27). Kardiyoversiyonu takiben AF'nin yüksek oranda erken nüks etmesinden atriyal yeniden biçimlenmenin sorumlu olduğu gösterilmiş olup (28) yangının bu sürece olası katkısı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, CRP seviyelerinin başarılı kardiyoversiyon sonrası nüksü öngördürmede anlamlı olabileceği saptanmıştır (29-32), bununla birlikte bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (33-35). Bu alandaki çalışmalar giderek artmakta ve daha homojen hasta topluluklarını çalışmalara dahil etme hedeflenmektedir. Ne var ki, bu konuyla ilgili literatürdeki çalışmaların çoğu genelde heterojen hasta topluluklarında ve yangı veya oksidatif stres belirteçleri için potansiyel tetikleyici olabilecek, zeminde yatan kalp hastalıkları (kalp yemezliği, kalp kapak hastalığı) olan hasta gruplarında yapılmıştır. Ayrıca, kronik atriyal yeniden biçimlenmeye uğramış direngen (32,36-39) ve uzun süreli AF'si olan hastalar da sıklıkla bu çalışmalara dahil edilmiştir. Genelde seçilen tedavi yöntemi elektriksel kardiyoversiyondur (30,32,36-39). Sadece farmakolojik kardiyoversiyon yapılan çalışmalar ise çok az sayıdadır (40,41).

Bu çalışmada ise mümkün olduğunca homojen hasta topluluğu seçilmeye gayret edilmiştir. Sadece başarılı farmakolojik kardiyoversiyon yapılan PAF'lı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Farmakolojik kardiyoversiyonda ise yalnızca propafenon kullanılmıştır.

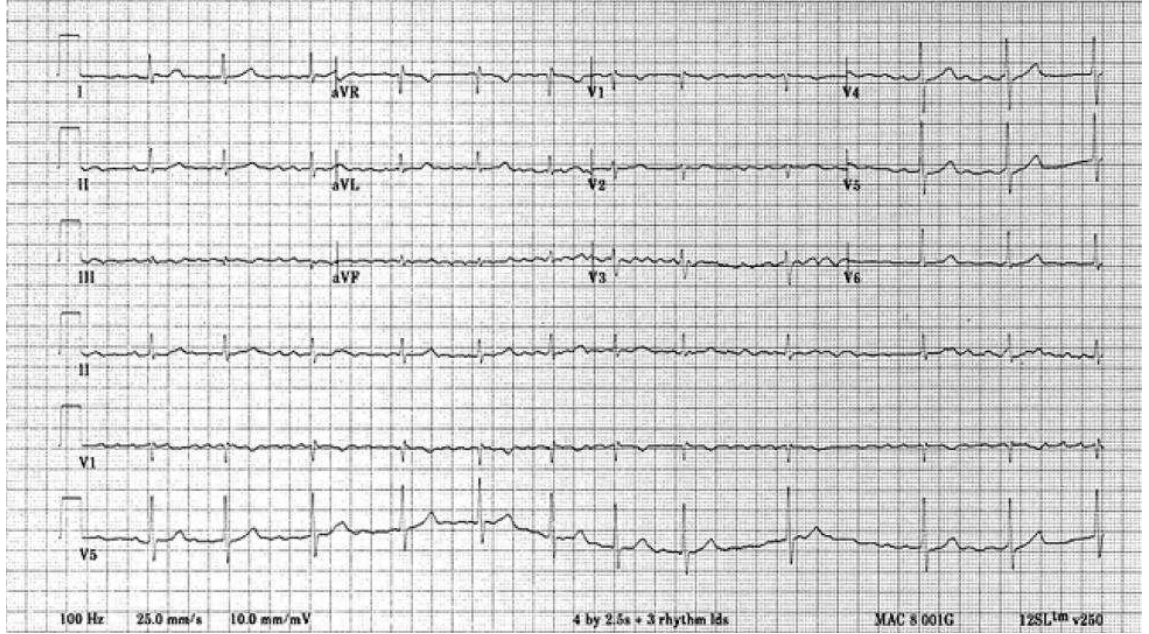
Özetle, çalışmanın amacı tek tip AF'si olan homojen hasta gruplarında, yine tek tip bir ilaçla yapılan başarılı farmakolojik kardiyoversiyon sonrası nüksü belirlemede yangı (CRP) ve oksidatif stres (SOD, MDA, CAT) belirteçlerinin öngördürücü rolünü değerlendirmektir. Ayrıca kontrol grubu ile kıyaslanarak aynı belirteçlerin AF oluşumu ile ilişkisi de değerlendirme hedefleri arasındadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı

Atriyal fibrilasyon, koordinasyonsuz atriyal aktivasyonla birlikte atriyal mekanik fonksiyonların bozulmasıyla karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. Elektrokardiyogramda (EKG) AF, uyumlu P dalgaları yerine; amplitüd, şekil ve zamanlamada değişkenlik gösteren hızlı titreşim veya fibrilasyon dalgalarıyla tanınır.

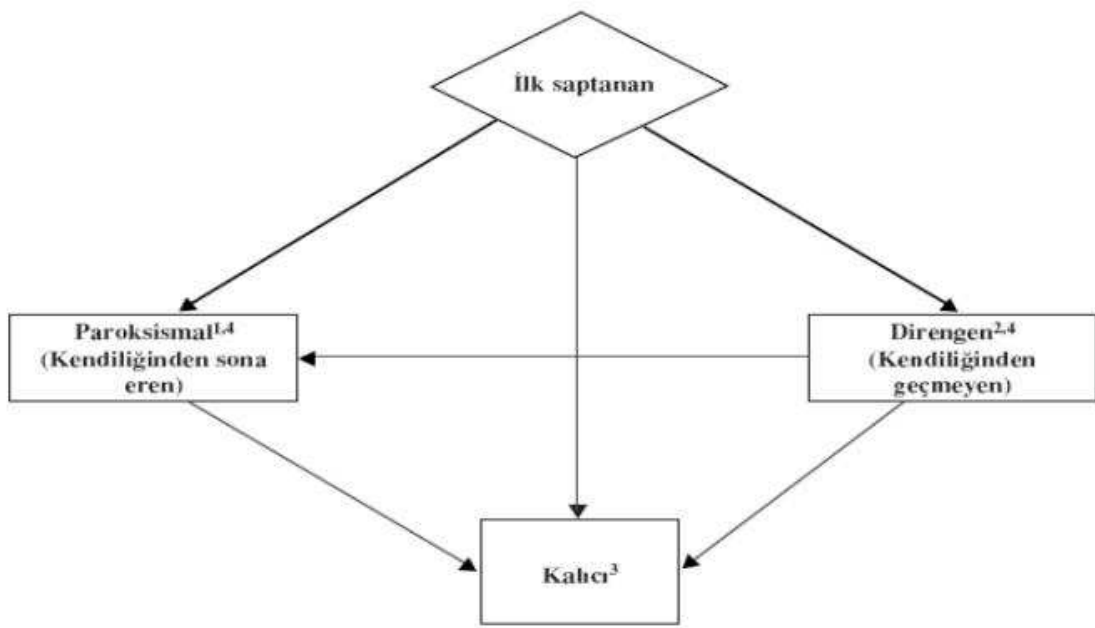
Atriyoventriküler (AV) ileti sağlam ise ventriküler yanıt düzensiz ve hızlıdır (42) (Şekil 1). AF'ye ventrikül yanıtı AV düğüm ve diğer ileten dokuların elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonusun seviyesine, aksesuar ileti yollarının varlığına veya yokluğuna ve ilaçların etkilerine bağlıdır (43).



Şekil 1. Atriyal fibrilasyon elektrokardiyogram örneği.

2.2. Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Atriyal fibrilasyon için birçok sınıflama sistemi önerilmiştir. ACC/AHA/ESC 2006 AF kılavuzunda yer alan sınıflama basitlik ve klinik ilişki göz önüne alındığında kullanılabilir görünmektedir. Bu sınıflamada, klinisyen semptomatik olup olmadığına bakmaksızın ilk saptanan AF atağını ayırt etmelidir. Bununla birlikte, daha önce fark edilmemiş ataklar olabileceğinin ve atak süresinin kesin olamayabileceğinin farkında olmalıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Atriyal fibrilasyon tipleri: **1.** Genelde 7 gün veya daha az süren ataklar (çoğu 24 saatten daha az); **2.** Genelde 7 günden fazla süren ataklar; **3.** Kardiyoversiyon yapılmayanlar ya da başarısız olanlar; **4.** Hem paroksizmal hem de direngen AF tekrarlayıcı olabilir.

Hasta 2 veya daha fazla atak geçirmiş ise, bu AF tekrarlayıcı olarak değerlendirilmelidir. Eğer aritmi kendiliğinden sonlanırsa, tekrarlayıcı AF paroksizmal olarak; eğer 7 günden uzun sürerse direngen olarak isimlendirilir. İlaç tedavisi ya da direkt-akım kardiyoversiyonla sonlandırılması isimlendirilmeyi değiştirmez. İlk saptanan AF paroksizmal veya direngen olabilir. Direngen AF sınıfı ayrıca uzun süreli AF olgularını da içerir ki (1 yıldan uzun süren) bunlar genelde kalıcı AF'ye dönüşür.

Bu kategoriler tamamen birbirini dışlamaz; örneğin bir hastada birçok PAF atakları ve birkaç direngen AF atağı ya da bunun tam tersi olabilir. Hastanın en sık geliş şekline göre sınıflandırmak daha pratiktir. Kalıcı AF tanımlaması çoğu kez keyfidir. AF süresi, hem her bir atağın süresini hem de hastanın aritmiden etkilendiği süreyi belirtir. Böylelikle, PAF'lı bir hasta saniyeler-saatler süren ve yıllarca tekrar eden AF atakları geçirebilir.

Akut miyokard enfarktüsü, kalp cerrahisi, perikardit, miyokardit, hipertiroidi, akciğer embolisi, pnömoni veya diğer akut akciğer hastalıkları varlığında gelişen ikincil AF ayrı olarak değerlendirilir. Bu durumlarda AF birincil problem değildir ve AF atağı ile birlikte altta yatan hastalığın tedavisi, tekrar olmadan AF'yi sonlandırır. Bunun aksine, AF altta yatan iyi kontrol edilmiş bir hastalıktan bağımsız olarak da oluşabilir; bu durumda aritmi tedavisinin genel prensipleri uygulanır.

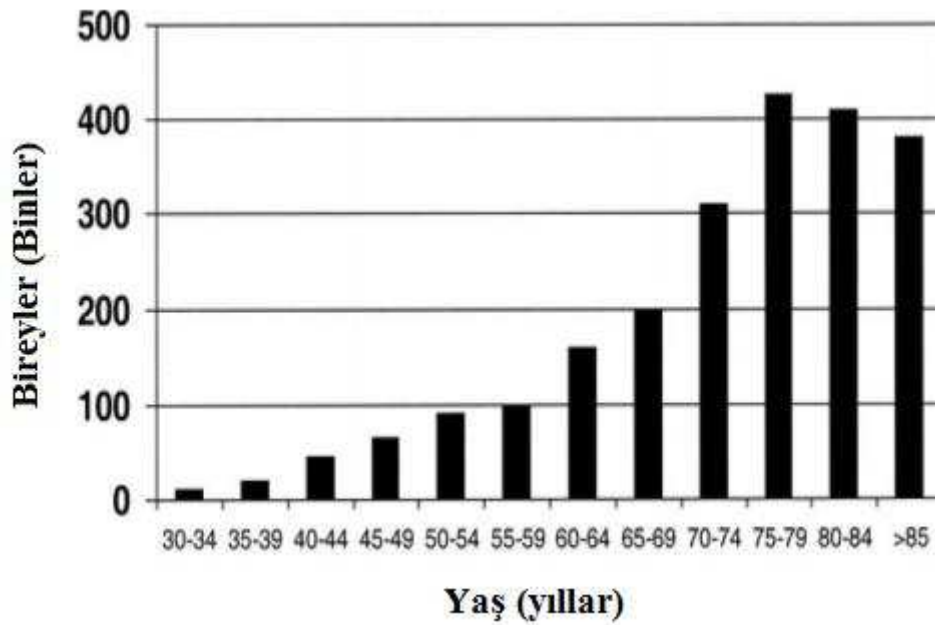
“Lone AF” terimi farklı şekillerde tanımlanmasına rağmen, genelde hipertansiyon dahil, kalp veya akciğer hastalığının klinik ya da ekokardiyografik kanıtları olmayan genç (60 yaş altı) bireyler için kullanılır (44). Bu hastalar tromboemboli ve ölüme ilgili olarak olumlu prognoza sahiptirler. Zamanla, hastalar yaşlanmaya veya sol atriyum (SA) büyümesi gibi kalp anormalliklerine bağlı olarak, “lone AF” kategorisinden çıkabilirler. ‘Nonvalvüler AF’ terimi romatizmal mitral kapak hastalığı, prostetik kalp kapağı veya mitral kapak tamiri olmadan oluşan ritim bozukluğu için kullanılır.

2.3. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyoloji ve Prognozu

Atriyal fibrilasyon klinik pratikte en sık görülen aritmidir, kardiyak ritim bozukluklarından dolayı hastaneye yatışların üçte birinden sorumludur. AF ile ilgili epidemiyoloji, prognoz ve yaşam kalitesine dair verilerin çoğu Birleşik Devletler ve batı Avrupa kaynaklıdır. Amerika’da 2,2 milyon, Avrupa Birliği’nde ise 4,5 milyon kişide paroksizmal veya direngen AF olduğu hesaplanmaktadır (45). Son 20 yılda; toplumun yaşlanması, kronik kalp hastalıklarının yaygınlığındaki artış ve ayaktan takip cihazlarının kullanılmasıyla daha fazla tanı konulması gibi faktörlerin birleşimine bağlı olarak, AF için hastaneye başvurularda % 66 artış olmuştur (46-55).

Genel toplumda AF sıklığı % 0,4-1 olarak bildirilmektedir ve bu yaşla artar. Hastaların ortalama yaşı yaklaşık 75'tir (56,57) (Şekil 3). İleriye dönük çalışmalarda, 40 yaş altı bireylerde AF rastlanma olasılığı yılda % 0,1'den az artmaktadır; 80 yaşın üzerinde ise bu oran, kadınlarda % 1,5; erkeklerde % 2'dir (58-60). Türkiye'de ise yapılan çalışmalarda AF sıklığı % 1,25; rastlanma olasılığı ise % 0,135 olarak bulunmuştur (61).

Uzun dönem inme, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski özellikle kadınlarda olmak üzere AF'li hastalarda artmıştır (62,63). AF'li hastaların ölüm oranları normal sinüs ritmindeki hastalara göre iki kat artmıştır ve altta yatan kalp hastalığının ciddiyetine bağlıdır (60,64,65).



Şekil 3. Dört farklı toplum taramasından hesaplanan yaşa özgü atriyal fibrilasyon yaygınlığı.

Büyük kalp yetmezliği çalışmalarında, AF ölüm sıklığı ve hastalık oranı için güçlü bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği AF'yi ilerletir, AF kalp yetmezliğini alevlendirir (66). Non-valvüler AF'li hastalarda iskemik inme oranı yılda % 5'tir, bu AF'si olmayanların 2 ila 7 katıdır (59,60,62,64,67,68). Her 6 inmeden biri AF'li hastalarda gelişmektedir (69).

2.4. Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi

Atriyal fibrilasyonda en sık görülen patoanatomik değişiklikler, atriyal kas kitlesinin kaybı ve atriyal fibrozistir. AF'li hastaların atriyal dokularının histolojik incelenmesinde, normal atriyal liflerin hemen yanında yama şeklinde fibrozis gözlenmiştir (7,70). Mitral kapak cerrahisi sırasında hastalardan alınan SA arka duvar örneklerinde, sinüs ritminde veya görece kısa süreli AF'si olanlarda hafif-orta fibrozis görülürken; uzun süreli AF'si olanlarda ileri derece fibrozis saptanmıştır. Hafif-orta fibrozisi olan hastaların kardiyoversiyona yanıtı, ileri derece fibrozisi olan hastalara göre daha iyidir; bunun kalp kapak hastalığı olan vakalarda direngen AF gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (71).

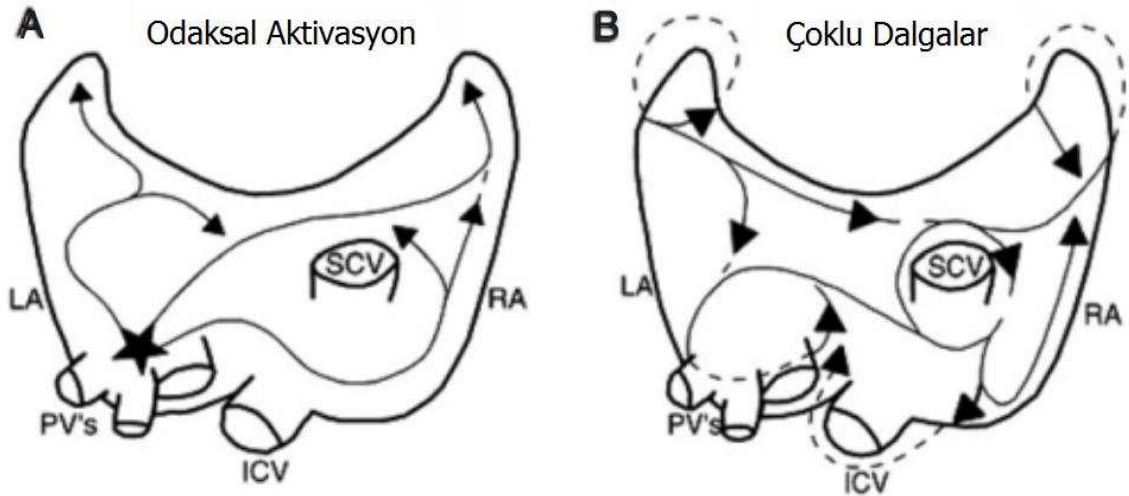
Kardiyak sarkoidoz ve otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi fibrozisin tetikleyicisi yangıdır (72-74). Bir çalışmada, "lone AF"li hastaların atriyal biyopsi örneklerinin % 66'sında miyokarditle uyumlu histolojik değişiklikler bildirilmiştir, fakat bu yangısal değişikliklerin AF'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu belirgin değildir (70). Fibrozis AF'ye eşlik eden herhangi bir tip kalp hastalığındaki atriyal genişleme tarafından da ayrıca tetiklenir; bunlar arasında kalp kapak hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve koroner ateroskleroz yer alır (75).

Deneyel modellerde olduğu gibi, insan AF'sinde de çeşitli renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi yolakları aktive olur (76-82). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibisyonunun ve anjiyotensin 2 reseptör blokajının potansiyel AF önleyici etkileri vardır ve bunu fibrozisi azaltarak gerçekleştirdikleri gösterilmiştir (81,83). Atriyal gerilme AF'ye neden olduğu gibi, atriyumda kasılabilirlik kaybına ve esnekliğin azalmasına yol açarak atriyal genişlemeye katkıda bulunabilir (7).

Bir taşiaritminin başlaması ve sürmesi, başlatıcı olaya ve anatomik zemine ihtiyaç duyar. AF'de bu durum biraz karışıktır; mevcut veriler otomatisite içeren odaksal bir mekanizmayı ya da çoklu yeniden giren dalga mekanizmasını işaret etmektedir. Bu mekanizmalar tamamen birbirinden ayrı değildir ve aynı hastada değişik zamanlarda birlikte gözlenebilirler (Şekil 4).

Otomatik odak teorisi, akonitin ve pil ile uyarılmış AF deney modellerinde aritminin sadece belirli bir atriyal miyokard bölgesinde sebat etmesiyle desteklenmektedir (84,85). Bu teori, insanlarda AF için bir odak bulunabildiği ve ablasyonla bu kaynağın ortadan kaldırılmasının AF'yi bertaraf edebileceği gözlenene kadar çok az ilgi görmüştür (86). Hızlı atriyal uyarıların en sık kaynağı akciğer venleri olmakla birlikte; odaklar süperior vena kava, Marshall ligamenti, sol arka serbest duvar, crista terminalis ve koroner sinüste de bulunabilir (86-93).

Çoklu dalga hipotezi ise; yeniden giren AF mekanizması olarak Moe ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır ve atriyum boyunca yayılan dalgaların parçalanmasının, kendi kendine dağılım gösteren kız dalgacıklara dönüştüğünü öngörmektedir (94). Bu modelde, herhangi bir zamandaki dalgacıkların sayısı atriyumun farklı bölümlerindeki duyarsız döneme, kütle ve iletim hızına bağlıdır. Uzun yıllardır çoklu dalga hipotezi AF mekanizmasını açıklayan temel teori olmuştur, ancak deneysel ve klinik haritalama çalışmaları buna karşı çıkmaktadır (95-98).



Şekil 4. Atriyal fibrilasyondaki temel elektrofizyolojik mekanizmaların arka plandan görünüşü. **A**, Odaksal aktivasyon. Başlatıcı odak (yıldızla işaretli) akciğer ven bölgesinde yer alır. Sonuçta oluşan dalgalar, çoklu dalga tekrar girişinde olduğu gibi fibrilasyon iletimini temsil eder. **B**, Çoklu dalga tekrar girişi. Dalgalar (oklarla gösterilen) daha önceden aynı ya da farklı bir dalgayla aktive olmuş dokuya rastgele tekrar girer. Dalgaların izledikleri yollar değişkendir. LA, sol atriyum; PV, pulmoner ven; ICV, inferior vena kava; SCV, süperior vena kava; RA, sağ atriyum.

Atriyal fibrilasyon 24 saatten daha az süredir mevcut ise farmakolojik ya da doğru-akım ile kardiyoversiyon yüksek oranda başarılıdır, ancak daha uzun süreli AF’lerde sinüs ritmine döndürme ve idame etme daha az olasılıklıdır (99). Bu gözlemler “atriyal fibrilasyon, atriyal fibrilasyona yol açar” deyimini akla getirmektedir.

2.5. Nedenler ve Eşlik Eden Durumlar

Atriyal fibrilasyon, alkol alımı (“tatil kalbi sendromu”), cerrahi, elektrik çarpması, miyokard enfarktüsü, perikardit, miyokardit, akciğer embolisi veya diğer akciğer hastalıkları, hipertiroidi ve diğer metabolik bozukluklar gibi akut, geçici durumlarla da ilişkili olabilir. AF, kalp veya göğüs cerrahisinin sık rastlanan, erken operasyon sonrası dönem komplikasyonudur.

Atriyal fibrilasyon, sıklıkla altta yatan kalp hastalığının elektriksel bir belirtisidir. Bununla birlikte, PAF vakalarının yaklaşık % 30-45’i ve direngen AF vakalarının % 20-25’i daha genç hastalarda, kanıtlanabilen bir kalp hastalığı olmadan meydana gelir (“lone AF”) (68, 100).

Obezite, AF gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (101-103). Klinik risk faktörlerine göre ayarlandıktan sonra, artmış AF riski SA genişlemesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Çünkü vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça SA çapı da artmaktadır (101).

Atriyal fibrilasyonla sık görülen özgül kalp hastalıkları: kalp kapak hastalıkları (sıklıkla mitral kapak), kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve özellikle sol ventrikül hipertrofisi varlığında hipertansiyondur. Ayrıca, hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati ve doğuştan kalp hastalıkları (özellikle erişkinlerde atriyal septal defekt) da sayılabilir. Nedenler ve AF’ye zemin hazırlayan etmenler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Ailede görülen “lone AF” ailesel AF olarak tanımlanır.

2.6. Klinik Belirtiler

Klinik belirtiler heterojendir. Bir AF atağı kendi kendini sınırlayabileceği gibi; durması için tıbbi girişim de gerekebilir. Çarpıntı hissi, tromboembolik sorunlar, poliüri, senkop, halsizlik, nefes darlığı, baş dönmesi gibi çok çeşitli belirtiler olabilir.

Tablo 1. Nedenler ve atriyal fibrilasyona zemin hazırlayan etmenler.

Elektrofizyolojik anormallikler

Artmış otomatisite (fokal AF), ileti anormalliği (yeniden giriş)

Atriyal basınç artışı

Mitral veya triküspit kapak hastalığı

Miyokardiyal hastalıklar (birincil veya ikincil, sistolik ya da diyastolik işlev bozukluğuna neden olan)

Yarımay kapak anormallikleri (ventriküler hipertrofiye neden olan)

Sistemik veya akciğer hipertansiyonu (akciğer embolisi)

Kalp içi tümör ya da trombus

Atriyal iskemi

Koroner arter hastalığı

Yangısal veya infiltratif atriyal hastalıklar

Perikardit, amiloidoz, miyokardit, yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler

İlaçlar

Alkol, kafein

Endokrin bozukluklar

Hipertiroidi, feokromasitoma

Otonomik tonüste değişiklikler

Artmış parasempatik aktivite, artmış sempatik aktivite

Atriyal duvarda ya da yakınında birincil veya yayılmış hastalıklar**Ameliyat sonrası**

Kalp, akciğer veya özefagus

Doğuştan kalp hastalıkları**Nörojenik**

Subaraknoid kanama, kanamasız inme

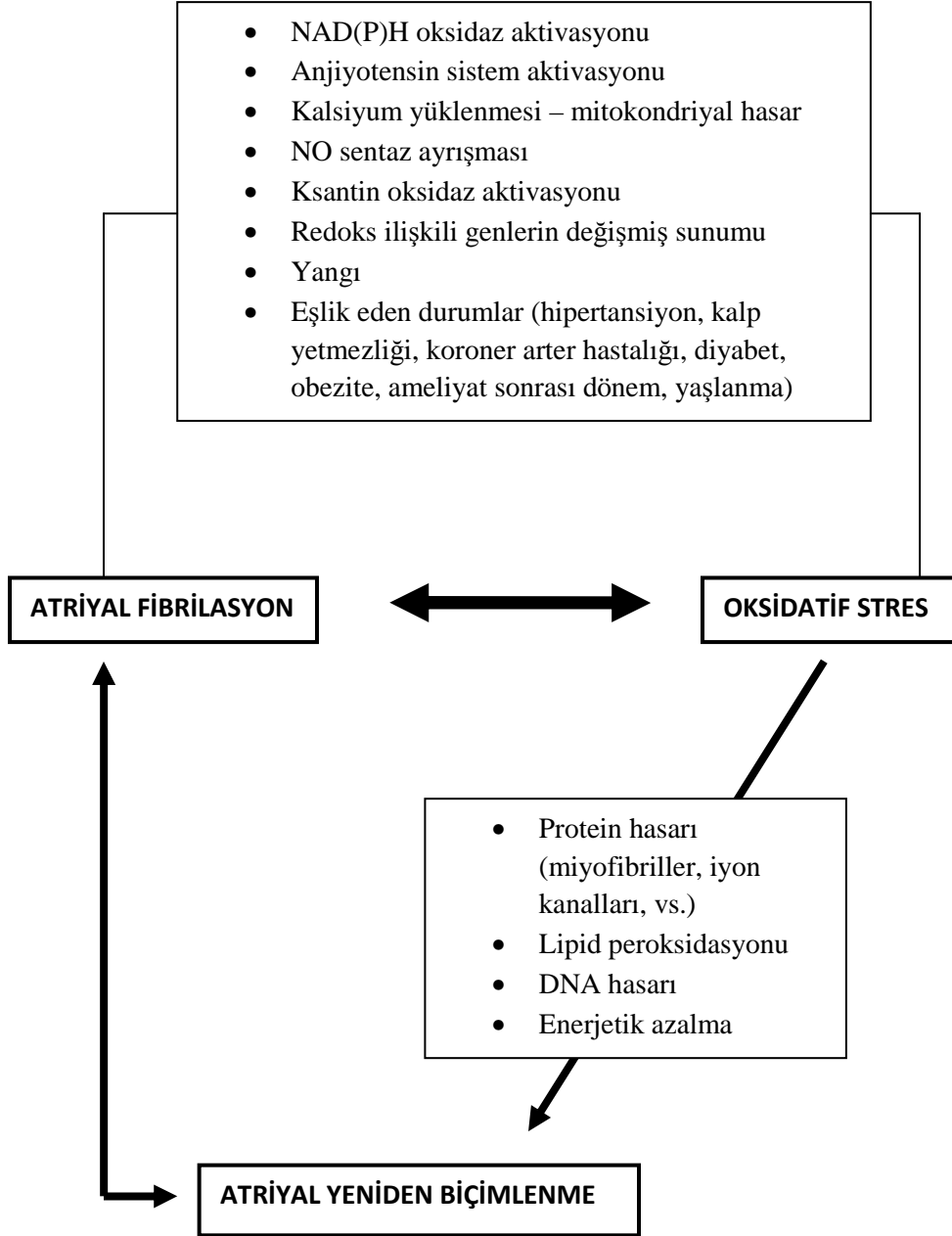
Nedeni belli olmayan ("lone AF")**Ailesel AF**

2.7. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein, ilk olarak 1930'da Tillet ve Francis tarafından Oswald Avery laboratuvarında *Streptococcus pneumoniae*'li hastalarda yapılan inceleme sırasında keşfedilmiştir (104). Filogenetik olarak yüksek oranda korunmuştur, yangıya karşı sistemik yanıtta katkıda bulunur. Plazma yoğunluğu yangı durumlarında artar. İnsanlarda, akut yangı uyarısından sonra özellikle karaciğer hücreleri tarafından artmış yapımına bağlı olarak plazma seviyesi 1000 kata kadar çıkabilir. Doku hasarından ya da enfeksiyondan sonra, saatler içinde sentezindeki artış; konak savunmasının ve doğal bağışıklık cevabının önemli bir parçası olduğunu düşündürmektedir (105). CRP akut yangı durumunda 6 saat içinde normal seviyelerin üzerine çıkar; 48 saatte tepe yapar (106). Sentezini tetikleyen neden ortadan kalktıktan sonra yaklaşık 2 hafta içinde normal seviyelere iner (107). Klinik kullanımının pratik ve yaygın olması, yapılan çalışmalarda AF ile sıkı ilişkisinin gösterilmiş olması; CRP'yi son dönemlerde AF ile ilgilenen araştırmacıların gözdesi haline getirmiştir.

2.8. Oksidatif Stres

Oksidatif stresin AF ile birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmalar oksidatif stresin, miyokardiyal sersemleme döneminde azalmış nitrik oksit ulaşılabilirliği ile birlikte kalsiyum yüklenmesini artırdığını kanıtlamıştır (108,109). Ayrıca oksidatif stresin AF yeniden biçimlenmesinde katkısı olduğu da gösterilmiştir. Oksidatif stresin AF ile olası ilişkisi Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Atriyal fibrilasyonda oksidatif hasar ve oksidatif stres için öngörülen mekanizmaların genel şeması.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Hastaları

Çalışmaya, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil veya Kardiyoloji ünitelerine başvuran, ACC/AHA/ESC 2006 AF kılavuzuna göre PAF'ı olan ve farmakolojik kardiyoversiyona olumlu yanıt veren toplam 42 hasta (23 kadın/19 erkek, ortalama yaş $58,4 \pm 13,65$) ve 21 kontrol (12 erkek/9 kadın, ortalama yaş $58,14 \pm 6,97$) dahil edildi (Etik kurul onay tarihi/oturumu/karar no/protokol no: 29.06.2009/6 – 2/13/52). Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) $< \%50$, AF süresi > 48 saat, farmakolojik kardiyoversiyon ile sinüs ritmine dönmeyen, kronik iltihabi hastalığı olan, iltihabi hastalık geçirmekte olan, akut veya kronik enfeksiyon, akut koroner sendrom, ciddi koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon, son 60 gün içinde geçirilmiş operasyon, herhangi bir derecede stenotik kalp hastalığı, ileri derecede kalp kapak yetmezliği, SA çapı > 50 mm, hipertiroidi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kanser, geçirilmiş serebro-vasküler olayı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ayrıntılı anamnez, fizik muayene, 12 kanallı EKG ve sol ventrikül EF, SA çapı, kapak hastalıkları, perikardiyal efüzyon, olası trombus veya spontan eko kontrastı için transtorasik ekokardiyografi protokolüne tâbi tutuldu. Ardından tüm hastalar koroner yoğun bakıma alınarak, uygun dozda heparinize edilip oral propafenon ile (600 mg tek doz, 150 mg 3x1 idame) sinüs ritmine döndürüldü. Hastalar 6 aylık takibe alındı. Takip süresince hastalara antiaritmik tedavi olarak beta blokör ve propafenon verildi. ACC/AHA/ESC 2006 AF kılavuzu temel alınarak uygun hastalara varfarin; uygun olmayanlara ise aspirin verildi. Birinci ayın sonunda tüm hastalar kontrole çağrıldı; çarpıntı atağı, ilaca gösterilen uyum, yan etkiler sorgulandı. Tüm hastalara tekrar 12 kanallı EKG çekildi. Kalan takip süresinde hastalar her ay telefonla aranarak durumları öğrenildi, şikâyetleri olanlar hastaneye çağrılarak değerlendirildi. Şüpheli şikâyetleri olup EKG'leri normal olan hastalara 24 saatlik EKG cihazı takıldı. Kontrol EKG'lerinde ya da 24 saatlik EKG cihazında AF atağı saptanan

hastalar nüks olarak kabul edildi. 6 ay sonunda 24 hasta (15 erkek/9 kadın, ortalama yaş $55,8 \pm 16,5$) sinüs ritminde kalırken; 17 hastada (13 kadın/4erkek, ortalama yaş $62 \pm 7,2$) nüks gelişti. Böylelikle, hastalar 3 gruba ayrıldı: grup 1, AF'si olup sinüs ritminde kalanlar; grup 2, AF'si olup nüks edenler; grup 3, kontrol.

3.2. Kan Örnekleri

Kan örnekleri, tüm hastalardan farmakolojik kardiyoversiyona başlamadan önce alındı. Tüm kan örnekleri, ön kol veninden alındıktan sonra içerisinde etilen diamin tetra asetat (EDTA) içeren 5 ml vakutainer tüplere konuldu. Plazmanın ayrışması için kan örnekleri 3500 devirde 10 dk boyunca $+4 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de santrifüj edildi. Plazma ayrıldıktan sonra eritrosit sedimentinin üzerindeki yumuşak tabaka dikkatli bir şekilde ayrıldı. Eritrositler, plazma kalıntularından ayrılmak için % 0,9 NaCl çözeltisi kullanılarak toplam 3 kez yıkandı. Her işlemde sonra eritrosit-salin karışımı 3500 devirde 10 dakika boyunca $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de santrifüj edildi. Biyokimyasal çalışmanın parametrelerini ölçmek için, hemolizatlar yıkanmış hücrelerden hazırlandı.

C-reaktif protein analizi ayrılan serum örneklerinde nefelometrik olarak Dade Behring BN 100 (Almanya) cihazında çalışıldı. Kantitatif değerlendirme standart eğri kıyaslaması temel alınarak yapıldı.

Katalaz aktivitesi, Beutler metoduna göre spektrofotometrik olarak 230 nm dalga boyunda hidrojen peroksit yoğunluğunun azalması esasına dayanan bir yöntemdir. Ölçüm ortamında 1 M Tris HCl, 5 mM Na₂ EDTA tampon solüsyonu (pH 8,0), 1 M fosfat tampon solüsyonu (pH 7,0) ve 10 mM H₂O₂ solüsyonundan bulunmaktaydı. Ölçülen CAT aktivitesi U/g hemoglobin olarak ifade edildi.

Süperoksit dismutaz aktivitesi Fridovich tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde göre SOD oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin H₂O₂ ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Buna göre ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin p-iodonitrotetrazolium moru ile reaksiyona girerek oluşturduğu kırmızı renkli formazon boyasının 505 nm'de vermiş olduğu optik dansitenin spektrofotometrik okunması esasına dayanmaktadır. Ölçüm ortamında 0,01 M fosfat tamponu (pH 7,0), 3-

siklohexilamino-1-propanesulfonik asit (CAPS) tampon solusyonu (50 mM CAPS, 0.94 mM EDTA, doygun NaOH) pH 10,2, substrat solusyonu (0.05 mM ksantin, 0.025 mM INT) ve 80 U/L ksantin oksidaz bulumaktadır. SOD aktivitesi U/g hemoglobin olarak ifade edildi.

Plazma örneklerinde lipid peroksidasyon düzeyi MDA ölçümü ile tanımlandı. MDA ise Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre ölçüldü. Buna göre aerobik şartlarda pH 3,4'de tiyobarbitirik asit (TBA) ile örneğin 90-95 °C'de bekletilmesi sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun ikincil ürünü olan MDA'nın TBA ile pembe renkli karışım oluşturması esasına dayanmaktadır. Oluşan renk şiddeti ortamdaki MDA yoğunluğ ile doğru orantılıdır. Sonuç spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda okunmak suretiyle hesaplanmaktadır.

Reaksiyon karışımı 0,1 mL örnek, 0,2 mL % 8,1 sodyum dodesil sülfat, 1,5 mL asetik asit ve 1,5 mL % 0,8 tiyobarbitirik asit sıvı solusyonu içermektedir. Karışım pH'ı 3,4 olacak şekilde ayarlandı ve distile su ile 4 ml'ye tamamlandı; ayrıca 5 mL n-butanol ve piridin karışımı (15:1, v/v) eklendi. Karışım kuvvetlice çalkalandı. 4000 rpm'de 10 dk boyunca santrifüjden sonra, 532 nm altında organik tabakanın absorbansı ölçüldü. Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi. Hemoglobin düzeyleri, Drabkin solusyonu kullanılmak suretiyle ile siyanomethemoglobin yöntemi ile Shimatzu-UV120 spektrometrede (Japonya) 520 nm dalga boyunda ölçüldü.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların, istatistiksel değerlendirmelerinde SPSS for Windows (sürüm 11,5) kullanıldı. Ölçülebilen değerler için istatistiksel anlamlılık analizinde Mann-Whitney testi; ölçülemeyen değerler içinse Ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Temel Özellikler

Toplam 42 AF'li hastanın 24'ü altı aylık takipte sinüs ritminde kalırken; 17'sinde AF nüks etti. Hastalardan biri takip sırasında kaybedildi. Hastaların 17'sinde "lone AF" vardı (10 nüks etmeyen ve 7 nüks eden). Hastaların temel özellikleri Tablo 2'de gösteriliyor. Yaş, cinsiyet, VKİ, sigara içimi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, EF, ADE veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) kullanımı açısından kontrol grubu ile AF grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Koroner arter hastalığı (15, % 36,6 & 0, % 0; $p = 0,001$) ve SA çapı ($38,1 \pm 5,1$ & $33,3 \pm 2,7$; $p < 0,001$) kontrol grubuna kıyasla AF grubunda anlamlı olarak yüksekti. Yaş, VKİ, sigara içimi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, SA çapı, ADE-ARB kullanımı açısından nüks etmeyen AF grubu ile nüks eden AF grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Nüks eden AF grubunda, nüks etmeyen AF grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla kadın hasta vardı (13, % 76,5 & 9, % 37,5; $p = 0,025$). Yine, EF nüks eden AF grubu lehine yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($66,1 \pm 5,8$ & $63,4 \pm 5,4$; $p = 0,061$).

Tablo 2. Temel hasta özellikleri.

	Kontrol	AF (tümü)	<i>P</i>	AF(nüks yok)	AF (nüks)	<i>P</i>
	(<i>n</i> = 21)	(<i>n</i> = 41)		(<i>n</i> = 24)	(<i>n</i> = 17)	
Yaş (yıllar)	58,1 ± 6,9	55,9 ± 13,7	AD	55,3 ± 17	57,1 ± 4,5	AD
Kadın, <i>n</i> (%)	9 (42,9)	22 (53,7)	AD	9 (37,5)	13 (76,5)	0,025
VKİ	29,1 ± 2,1	29,8 ± 5,9	AD	29,2 ± 6,3	30,9 ± 5,2	AD
Sigara, <i>n</i> (%)	2 (9,5)	5 (12,2)	AD	4 (16,7)	1 (5,9)	AD
HT, <i>n</i> (%)	9 (42,9)	17 (41,5)	AD	10 (41,7)	7 (41,2)	AD
DM, <i>n</i> (%)	2 (9,5)	5 (12,2)	AD	4 (16,7)	1 (5,9)	AD
KAH, <i>n</i> (%)	0 (0)	15 (36,6)	0,001	10 (41,7)	5 (29,4)	AD
EF (%)	64,5 ± 3,4	64,4 ± 5,6	AD	63,4 ± 5,4	66,1 ± 5,8	0,061
SAÇ (mm)	33,3 ± 2,7	38,1 ± 5,1	< 0,001	38,2 ± 4,9	37,8 ± 5,4	AD
ADE, ARB, <i>n</i> (%)	9 (42,9)	22 (53,7)	AD	10 (41,7)	12 (70,6)	AD

AF; Atriyal fibrilasyon, VKİ; Vücut kitle indeksi, HT; Hipertansiyon, DM; Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, EF; Ejeksiyon fraksiyonu, SAÇ; Sol atriyum çapı, ADE; Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB; Anjiyotensin reseptör blokörü, AD; Anlamli değil.

4.2. Oksidatif Stres Parametreleri ve CRP ile AF İlişkisi

Hastaların CRP ve oksidatif stres parametre seviyeleri Tablo 3’de gösterilmiştir. CRP kontrol grubuna kıyasla AF hastalarında anlamlı olarak yüksekti ($7,41 \pm 4,21$ & $3,41 \pm 0,36$; $p < 0,001$). Yine, sırasıyla MDA ve SOD seviyeleri AF hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($12,6 \pm 11,7$ & $6,54 \pm 7,17$; $p = 0,006$ ve $31538,1 \pm 26070,3$ & $24347,7 \pm 33662,1$; $p = 0,001$). AF alt grupları incelendiğinde ise; sadece CRP seviyelerinin nüks eden AF grubunda nüks etmeyen AF grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($11,41 \pm 4,55$ & $5,04 \pm 1,02$; $p < 0,001$). Oksidatif stres parametreleri ise bu iki grup arasında farklı olmasına rağmen; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 3. Oksidatif stres parametreleri ve C-reaktif protein ile atriyal fibrilasyon ilişkisi.

	Kontrol	AF (tümü)	P	AF(nüks yok)	AF (nüks)	P
	(n = 21)	(n = 41)		(n = 24)	(n = 17)	
CRP	3,41 ± 0,36	7,41 ± 4,21	< 0,001	5,04 ± 1,02	11,41 ± 4,55	< 0,001
Katalaz	0,51 ± 0,44	0,64 ± 0,49	AD	0,51 ± 0,36	0,84 ± 0,62	AD
MDA	6,54 ± 7,17	12,6 ± 11,7	0,006	14,1 ± 14,3	10,5 ± 6,4	AD
SOD	24347,7±	31538,1±	0,001	32109,7±	30731±	AD
	33662,1	26070,3		30473,4	19054,3	

AF; Atriyal fibrilasyon, CRP; C-reaktif protein, MDA; Malondialdehit, SOD; Süperoksit dismutaz, AD; Anlamlı değil.

5. TARTIŞMA

Paroksizmal AF, AF ile hastaneye başvuran hastaların % 35-40'ını oluşturmaktadır ve genel toplumda sıklığı kalıcı AF'ye eşit ve belki daha da fazladır (110,111). Son çalışmalarda PAF aracılı inme gelişiminin, diğer AF tipleriyle benzer olduğunun (112,113) ortaya çıkmasından sonra daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır.

Bu çalışmada, oksidatif stres parametreleri ve CRP seviyelerinin, PAF oluşumu ve nüksüyle olan ilişkisi incelenmiştir. Sonuçta: (1) CRP, MDA ve SOD PAF'ı olan hastalarda yüksektir, (2) bunların içinden sadece CRP, PAF'lı bireylerde de olmayanlara kıyasla yüksektir, (3) nüks kadın hastalarda daha sıklıkla gelişmektedir, (4) koroner arter hastalığı ve SA çapı da PAF'ı olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksektir.

Bu çalışmanın sonuçları PAF varlığı ile yangı ve oksidatif stres arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Değerlendirilen oksidatif stres ve yangı belirteçlerinin kan seviyeleri kontrol bireyelerine göre yüksek bulunurken; sadece CRP nüks eden AF'li bireylerde olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada AF'li hastaların % 41'inin "lone AF" olması ve çalışmadan dışlama ölçütlerinin oldukça geniş tutulması yoluyla yangı ve oksidatif stres parametrelerinin yorumlanmasında kafa karışıklığına yol açabilecek durumlardan olabildiğince kaçınılmaya çalışılmıştır. Ayrıca sadece PAF hastalarının dâhil edilmesi ve kalp yetmezliği hastalarının çalışmaya

alınmaması; uzun süreli AF ya da kalp yetmezliği sonucu oluşan atriyal yeniden biçimlenmenin etkilerini azaltma amaçlıdır. Son olarak, yalnızca başarılı farmakolojik kardiyoversiyon uygulanan AF hastaların incelenmesiyle elektriksel kardiyoversiyon sırasında hastalarda gelişebilecek olası stres asgariye indirilmiştir.

Daha önceki çalışmalarla paralel olarak, ortalama CRP seviyeleri hem PAF gelişen hastalarda; hem de kardiyoversiyon uygulanıp nüks eden hastalarda yüksek bulunmuştur. Artmış CRP seviyeleri hem AF varlığı hem de AF gelişme eğilimiyle ilişkilidir, ancak bugüne kadar yapılan çoğu çalışmada yangı yanıtıyla birliktelik gösteren anormal kardiyak yapısı olan ya da başka bir deyişle yapısal kalp hastalığı olan hastalar değerlendirilmiştir (6,11,114).

Bu çalışma özellikle serum belirteçleri üzerinde yoğunlaştığı için, sadece klasik ekokardiyografik parametrelerden bazıları (EF ve SA çapı) değerlendirilmiştir. SA çapı PAF gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, bu sonuç önceki çalışmalarla uyumludur. Ancak, çalışmamızda AF nüksü ile SA çapı arasında ilişki saptanmamıştır. EF, AF ile kontrol grubu arasında benzer bulunurken; nüks eden grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da yüksek olması çalışmanın güvenilirliğini artıran bir etmen olarak değerlendirilebilir.

5.1. Yangı ve AF

Her ne kadar AF'nin oluşumunun temelinde yatan patofizyolojik mekanizma, birçok çalışmanın odağında olsa da; henüz bu kısmen anlaşılabilmiştir (115). AF'nin altta yatan kalp hastalığı ya da yaşlanma sonucu atriyal kaslar, sinüs nodu, internodal ileti yolağındaki bozulma ve fibrozise bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (116). AF gelişimi, atriyumda yeniden biçimlenme olarak da bilinen yapısal ve elektriksel değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler aritminin varlığına ve sürekliliğine katkıda bulunur (117). Elektriksel yeniden biçimlenme, AF'nin başlangıcından itibaren birkaç saat içinde başlarken; yapısal değişiklikler haftalar sonra oluşmaya başlar, bu nedenle ilk 24 saatten sonra yapılan kardiyoversiyon işlemi gittikçe zorlaşır (15).

Yangı zincirinin AF başlangıcına katkısı ilgili şüpheler, yoğun bir yangısal durum oluşan kalp ameliyatları sonrası yüksek AF sıklığının fark edilmesi ile

başlamıştır (10,107,118). AF ile yangı arasındaki ilişki, miyokardit veya perikardit gibi yangısal hastalıklarla AF arasındaki ilişki varlığıyla desteklenir (26,27). AF'li hastaların atriyal biyopsilerinde yangısal infiltratlar ve oksidatif hasarın varlığının gösterilmiş olması da bu hipotezin histopatolojik kanıtını oluşturur. Frustaci ve ark "lone AF"li 12 hastanın % 66'sının miyokardiyal biyopsilerinde miyokardit tespit etmiştir (70). Diğer çalışmalar yangının atriyal miyokardite neden olarak atriyumda elektriksel ve yapısal değişikliklere, bunun sonucunda da AF başlangıcı ve devamına yol açtığını bildirmiştir (15,16). Ayrıca, AF'si olmayan ancak sol atriyal işlev bozukluğu olanlarda CRP'nin yüksek çıkması, yangının tek başına sol atriyal işlevi etkilediğini düşündürmektedir (11). AF'nin atriyal miyosit apoptozisine yol açan miyosit kalsiyum aşırı yüklenmesine neden olduğu düşünülmektedir. CRP de opsonin gibi etki ederek atriyal miyositlere bağlanıp; bölgesel yangı ve kompleman aktivasyonunu sağlayabilir. CRP yüksekliği artmış C3 – C4 seviyeleri ile de ilişkilidir; AF prognozuna bu proteinler de etki edebilir. Bu nedenle, CRP yüksekliğinin prognostik önemi değerlendirilirken kompleman seviyeleri de hesaba katılmalıdır (119). Bölgesel yangının ve kompleman aktivasyonunun tetiklenmesinden sonra doku hasarı başlar ve fibrozis devam eder (16,120,121). Özellikle kalsiyum iyonları varlığında CRP fosfatidilkoline bağlanır. Fosfatidilkolinden uzun zincirli açılkarbitinler ve lizofosfatidilkolinler oluşur; sarkomerlerde sodyum ve kalsiyum iyon değişimini önleyerek membran işlev bozukluğuna katkıda bulunur. Sonuçta bu AF'nin sürmesine yol açar (16,119,120).

Son on yılda, birçok çalışma CRP ve interlökin-6 gibi yangı belirteçlerinin serum seviyelerinin AF'li hastalarda sinüs ritmindekilere kıyasla yüksek olduğunu göstermiştir (26,27,122). İnterlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa ve CRP gibi yangı belirteçlerinin AF ile birlikteliği bu çalışmalarda kanıtlanmıştır (10,11,40,123,124). Benzer şekilde diğer çalışmalar da artmış CRP seviyelerinin AF ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu desteklemiştir (11,125). Bruins ve ark. ile Gaudino ve ark. farklı çalışmalarda koroner by-pass ameliyatı uygulanan hastalarda pik AF insidansı ile pik CRP artışının birliktelik gösterdiğini ve AF gelişimi ile IL-6 seviyelerinin ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (10,123). Ayrıca, Chung ve ark. hs-CRP seviyelerinin paroksizmal ve kronik AF'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu; kronik AF'lilerde ise PAF'a göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11). Watanebe ve ark. CRP yüksekliğinin AF'li hastalardaki atriyal yapısal yeniden biçimlenme ile ilişkili olduğunu

bildirmiş; AF süresi uzadıkça CRP seviyelerinin de paralel olarak arttığını göstermişlerdir (126). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada (127) ilk semptomatik PAF atağı geçiren hastalardaki CRP seviyelerinin yüksek olduğu ve bunun da AF rekürrensi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Veriler ayrıca CRP'nin hem AF gelişiminde hem de rekürrensinde rol oynayarak benzersiz bir özellik gösterdiğini vurgulamaktadır (6,114,120). Bazı çalışmalarda ise, CRP'nin başarılı kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensini öngördürücü bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (29,30,32). Başarılı elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastalarda, kardiyoversiyon öncesi CRP değerlerinin kardiyoversiyondan 1 ay sonraki aritmi rekürrensini bağımsız öngördürücüsü olduğu ileri sürülmüştür (30). Dernellis ve Panaretou başarılı farmakolojik kardiyoversiyon uygulanan hastalara kıyasla, kardiyoversiyon başarısız olanlarda CRP seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (12). Conway ve ark. kardiyoversiyon öncesi CRP seviyelerinin başarılı doğrudan akım kardiyoversiyonun öngördürücüsü olduğunu bulmuş; ancak CRP seviyelerinin 2 aylık takipte sinüs ritminin devamını öngöremediğini söylemiştir (14). CRP yüksekliğinin AF'nin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu tartışılan konulardan birisidir. Sata ve ark. az sayıda hasta ile yaptıkları çalışma sonuçlarının, CRP yüksekliğinin AF'nin nedeni olduğunu düşündürdüğünü bildirmişlerdir (40).

Sonuçta, elde edilen veriler CRP seviyelerinin AF'ye eşlik eden yapısal değişiklikleri yansıtabileceği; subklinik yangının da bu yapısal değişikliklerin en önemli parçalarından biri olduğu fikrini desteklemektedir (37).

5.2. Oksidatif stres ve AF

Kanıtlar oksidatif stresin AF varlığı ile kuvvetli şekilde ilişkili olduğunu düşündürmektedir. İlk olarak, Mihm ve ark. Maze ameliyatı planlanan kronik AF'li hastaların sağ atriyal apendiks biyopsilerinde, proteinlerin oksidatif değişikliklerini ve miyofibrillerin enerjetik durumunu keşfetmişlerdir (128). Araştırmacılar birçok ölçütü değerlendirmiş, kalp ameliyatına alınacak sinüs ritmindeki hastalardan atriyal doku örnekleri alarak incelemişlerdir. Sonuçta kronik AF'li hastaların atriyal miyokardında oksidatif hasar olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle, miyofibrillerdeki oksidatif hasarın hidroksil radikalleri ve peroksinitrit aracılığı ile oluşan protein karbonilleri ve

nitrotirozinler yoluyla oluşturulduğu gösterilmiştir. Olasılıkla bu oksidatif değişimlerin atriyal yeniden biçimlenmeye katkıda bulunan, atriyal miyositlerin enerjetik, elektrofizyolojik ve mekanik özelliklerine önemli etkileri vardır (15,128). Ramlawi ve ark. koroner by-pass ve kalp kapak ameliyatları uygulanan hastaları incelemiş ve ameliyattan 6 saat sonra alınan kan örneklerinde toplam peroksit seviyesini ameliyat sonrası AF gelişenlerde, sinüs ritminde kalanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (129).

Deneysel çalışmalar, oksidatif stresin kalpteki sinyal yollarının düzenlenmesini etkilediğini göstermiştir (130,131). Bu sinyal yollarının aktivasyonunun, AF gelişimi ve fibrozis ile ilişkili olan moleküler değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (132,133). Birçok çalışma, kardiyak fibrozisin anizotropik iletiyi bozduğunu ve elektriksel iletiyi yavaşlattığını; sonuçta reentriye yol açtığını göstermiştir (134). Ayrıca, artmış fibrozis miyosit-fibroblast eşleşmesiyle ektopik aktiviteyi tetikleyerek aritmi oluşumuna katkıda bulunabilir (135). Bu bulgular oksidatif stresin doğrudan veya doğrudan olmayarak hücre dışı matris proteinlerinin metabolizmasını düzenleyebileceğini ve AF süresince atriyal fibrotik yeniden biçimlenmeyle ilgili olabileceğini düşündürmektedir (136).

Oksidatif stresin atriyal yeniden biçimlenmedeki rolünü araştıran grup, yapay atriyal taşikardi sonucu C vitamininin doku seviyelerinin azaldığını; bunun da oksidatif stresin arttığını gösteren protein nitrasyonunu artırdığını göstermiştir (137). Sonuçta atriyal yeniden biçimlenme ile uyumlu, elektrofizyolojik değişiklikler olarak adlandırılan etkin duyarsız dönemde azalma oluşur. İlginç olarak, suda çözünen antioksidan olarak bilinen vitamin C tedavisi, etkin duyarsız dönem kısalmasını azaltmış; hem atriyal dokuda C vitamini kaybını hem de protein nitrotirozin oluşumunun artışı önlemiştir (138).

Atriyal taşikardi aracılı kalsiyum birikiminin oksidatif stres artışına yol açtığı ve böylelikle hücrel redoks durumunda değişikliklere neden olarak atriyal aritmi oluşumunu ve idamesini hızlandırdığı öne sürülmüştür (139,140). Ayrıca, kalsiyum aşırı yüklenmesinin tetiklediği atriyal yeniden biçimlenmede, artmış oksidatif stresin temel bir mekanizma olması mantıklı görünmektedir. Çünkü kardiyak uyarılma-kasılma

işlevindeki birçok anahtar maddenin oksidatif strese duyarlı olduğu bulunmuştur (108,137,141,142).

Bu çalışmada değerlendirilen oksidatif stres belirteçlerinden ikisinin (SOD ve MDA) serum seviyeleri PAF gelişimiyle bağlantılı görünmekle birlikte; daha önceki bazı çalışmaların aksine (36), aynı belirteçlerin serum seviyeleri AF nüksüyle ilişkili bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadaki klinik vurgu, bazı yangı ve oksidatif stres belirteçlerinin kalp-damar hastalıkları için değerlendirilen hastalarda ölçülmesinin yararlı olabileceği yönündedir. Klinik pratikte kolaylıkla yapılabilecek bu tür ölçümler özellikle AF gelişme riski altındaki topluluğu belirlemede yardımcı olabilir. CRP ise, hem az önce belirtilen amaçla hem de kardiyoversiyon uygulanan AF'li hastalarda nüksü öngörmede faydalı olabilir. Böylelikle, kardiyoversiyondan en fazla yarar görecektir hasta grubunu belirlemede kullanılabilir.

Bu çalışmada, olabildiğince sıkı ölçütlere dayanarak seçilen ve farmakolojik kardiyoversiyon uygulanan PAF'lı hastalar incelenmiştir. Bu nedenle sonuçlar diğer AF tipleri, diğer kardiyoversiyon metodları ve yapısal kalp hastalığı olan hastalar için genellenemez. Ayrıca, bu sonuçları sadece bu çalışmadaki hasta topluluğuyla benzer özelliklerdeki hastalara da uygulayabilmek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanında, aritmi oluşumuyla yangı ve oksidatif stres belirteçlerinin yükselmesi arasındaki patofizyolojik bağlantı ve bu belirteçlerin kaynağı hakkında da net ve açık bilgiler edinilmelidir. Hala artmış yangı ve oksidatif stres belirteçleriyle AF arasında nedensel bir ilişki mi var; yoksa bunlar aritmiye eşlik eden fenomenler midir bilinmiyor.

KISITLAMALAR

Çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı önemli bir kısıtlamadır ve kesin ilişkiler kurabilmek için yeterli istatistiksel güce sahip değildir. AF başlangıcından önce yangı ve oksidatif stres belirteçlerinin olmaması bu çalışmanın eksikliğidir; ancak hastalar hastaneye AF atağı sırasında başvurdukları için öncesinde örnek almak mümkün değildi. Takip sırasında asemptomatik kısa ya da uzun süreli AF ataklarının hastalar tarafından rapor edilmeme olasılığı da yine önemlidir. Tüm hastalarda bu atakların girişimsel olmayan metodlarla takip edilmemiş olması bir eksiklik olmakla birlikte; 6 aylık takip süresi göz önüne alındığında hasta toleransı ve yapılabirlik açısından oldukça güçtür.

8. KAYNAKLAR

1. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371–8.
2. Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:1–8.
3. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Goudevenos JA, Siogas K. Errors and pitfalls in the non-invasive management of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;104:125–30.
4. Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* 1994;73:384–9.
5. Hanon S, Shapiro M, Schweitzer P. A troubled beginning: evolving concepts of an old arrhythmia. *J Electrocardiol* 2005;38:213–7.
6. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006–10.
7. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
8. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13:181–93.
9. Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovasc Res* 2002;54:347–60.
10. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542–8.

11. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–91.
12. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100–7.
13. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075–82.
14. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:508–10.
15. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003;9:RA225–9.
16. Van Wagoner DR. Molecular basis of atrial fibrillation: a dream or a reality? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:667–9.
17. Van Wagoner DR. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1572–5.
18. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;8:943–9.
19. Chung MK. Randomized trials of rate vs. rhythm control for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:45–53.
20. Dahlin J, Svendsen P, Gadsboll N. Poor maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of patients with atrial fibrillation or flutter: a 5-year follow-up of 268 consecutive patients. *Scand Cardiovasc J* 2003;37:324–8.
21. Li H, Riedel R, Oldemeyer JB, Rovang K, Hee T. Comparison of recurrence rates after direct-current cardioversion for new-onset atrial fibrillation in patients receiving versus those not receiving rhythm-control drug therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:45–8.

22. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, Kingma T, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004;6:343–50.
23. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219–26.
24. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018–22.
25. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769–77.
26. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083–92.
27. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136–49.
28. 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.
29. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, Shaaraoui M, Chung MK, Almahameed S, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91:1303–5.
30. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1284–7.
31. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2006;108:346–53.
32. Zarauza J, Rodriguez Lera MJ, Farinas Alvarez C, Hernando JP, Ceballos B, Gutierrez B, et al. Relationship between C-reactive protein level and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:125–9.

33. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Siogas K, Goudevenos JA. Variation of inflammatory indexes after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Is there an association with early recurrence rates? *Int J Clin Pract* 2005;59:881–5.
34. Cosgrave J, Foley JB, Bahadur K, Bennett K, Crean P, Walsh MJ. Inflammatory markers are not associated with outcomes following elective external cardioversion. *Int J Cardiol* 2006;110:373–7.
35. Buob A, Jung J, Siaplaouras S, Neuberger HR, Mewis C. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:559–63.
36. Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevvari PG, Parissis JT, Panou FK, Andreadou IT, et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2009;135:361-9.
37. Lombardi F, Tundo F, Belletti S, Mantero A, Melzi D'eril GV. C-reactive protein but not atrial dysfunction predicts recurrences of atrial fibrillation after cardioversion in patients with preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:581-8.
38. Korantzopoulos P, Kalantzi K, Siogas K, Goudevenos JA. Long-term prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1272-6.
39. Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, Bianconi L, Auriti A, Calo L, et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007;99:1421-4.
40. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, Amitani S, Yamashita T, Moriyama Y, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004;45:441–5.
41. Fujiki A, Sakamoto T, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H. Relation of interleukin-6 and C-reactive protein levels to sinus maintenance after pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:264-6.
42. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.

43. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.
44. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
45. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, Hart RG, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 1997;28:1101–6.
46. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666–72.
47. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–6.
48. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–91.
49. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
50. Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, et al. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1996;93:2128–34.
51. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
52. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84:40–8.
53. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1458–63.

54. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
55. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur Heart J* 2001;22:693–701.
56. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
57. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469–73.
58. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
59. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561–4.
60. 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.
61. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2008;36:214-22.
62. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
63. 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.
64. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526–9.

65. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389–96.
66. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
67. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
68. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028–35.
69. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688–95.
70. 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.
71. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13–20.
72. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, Cleutjens JP, Bohnemeier H, Tian XL, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129–35.
73. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993;103:253–8.
74. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:612–7.
75. Lee YA, Liang CS, Lee MA, Lindpaintner K. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11035–40.

76. Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–77.
77. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:264–72.
78. Willems R, Sipido KR, Holemans P, Ector H, Van de Werf F, Heidbüchel H. Different patterns of angiotensin II and atrial natriuretic peptide secretion in a sheep model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1387–92.
79. Lendeckel U, Arndt M, Wrenger S, Nepple K, Huth C, Ansorge S, et al. Expression and activity of ectopeptidases in fibrillating human atria. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1273–81.
80. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003;60:315–25.
81. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197–204.
82. Goette A, Arndt M, Röcken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101:2678–81.
83. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608–14.
84. Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J* 1948;36:241-51.
85. Scherf D, Schaffer AI, Blumenfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *AMA Arch Intern Med* 1953;91:333–52.
86. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572–6.

87. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102:67–74
88. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.
89. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328–35.
90. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:560–6.
91. 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.
92. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176–83.
93. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, et al. Biatrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89:1381–7.
94. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
95. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–26.
96. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable micro reentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194–9.

97. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;110:3181–6.
98. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789–97.
99. Ricard P, Levy S, Trigano J, Paganelli F, Daoud E, Man KC, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815–6.
100. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954;16:189-94.
101. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–7.
102. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation: is one epidemic feeding the other? *JAMA* 2004;292:2519–20.
103. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–95.
104. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561–71.
105. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-90.
106. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–12.
107. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
108. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000;18:655–73.
109. Korantzopoulos P, Galaris D. The protective role of vitamin C on endothelial dysfunction. *J Clin Basic Cardiol* 2003;6:3-6.
110. Godtfredsen J. Atrial fibrillation: course and prognosis: a follow-up study of 1212 cases. Ed: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, Atrial fibrillation. pp. 134-45, Molndal, Sweden: AB Hassle, 1982.

111. Takahashi N, Seki A, Imataka K, Fujii J. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. An observation of 94 patients. *Jpn Heart J* 1981;22:143-9.
112. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-61.
113. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2009 Jan 27. [Epub ahead of print]
114. Anderson JL, Allen Maycock CA, Lappe DL, Crandall BG, Horne BD, Bair TL, et al, Intermountain Heart Collaborative Study group. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1255–9.
115. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2021-8.
116. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972;34:520–5.
117. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
118. Ommen SR, Odell JA, Stanton MA. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429–34.
119. Dernellis J, Panaretou M. Effects of C-reactive protein and the third and fourth components of complement (C3 and C4) on incidence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:245-8.
120. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001;56:375–80.
121. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004;93:1176–8.

122. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764–7.
123. 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;108:195–9.
124. Maycock CAA, Lappe DL, Crandall BG, Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, et al. Is atrial fibrillation an inflammatory disease reflected by elevated C-reactive protein? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):99A.
125. Asselbergs FW, Diercks GF, van den Berg MP, van Boven AJ, Van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, et al. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:99A.
126. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005;20:45-9.
127. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Floros D, Papanas N, et al. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:659–61.
128. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174–80.
129. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1166–72.
130. Matsuzawa A, Ichijo H. Stress-responsive protein kinases in redox-regulated apoptosis signaling. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:472–81.
131. Saito K, Ishizaka N, Aizawa T, Sata M, Iso-o N, Noiri E, et al. Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced upregulation of TGF-beta1 in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1836–43.

132. Hanna N, Cardin S, Leung TK, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004;63:236–44.
133. Lee KW, Everett TH 4th, Rahmutula D, Guerra JM, Wilson E, Ding C, et al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation* 2006;114:1703–12.
134. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, Pelletier P. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:21–5.
135. Miragoli M, Salvarani N, Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue. *Circ Res* 2007;101:755–8.
136. Huang CX, Liu Y, Xia WF, Tang YH, Huang H. Oxidative stress: a possible pathogenesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2009;72:466–7.
137. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89:E32–8.
138. Galaris D, Korantzopoulos P. On the molecular mechanism of metmyoglobin-catalyzed reduction of hydrogen peroxide by ascorbate. *Free Radic Biol Med* 1997;22:657–67.
139. Van Wagoner DR. Redox modulation of cardiac electrical activity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:183–4.
140. Dhalla NS, Temsah RM. Sarcoplasmic reticulum and cardiac oxidative stress: an emerging target for heart disease. *Expert Opin Ther Targets* 2001;5:205–17.
141. Loh SH, Jin JS, Tsai CS, Chao CM, Tsai Y, Chen WH, et al. Possible underlying mechanism for hydrogen peroxide-induced electromechanical suppression in human atrial myocardium. *J Pharmacol Sci* 2003;91:53–60.
142. Ben Abraham R, Matza M, Marmor S, Rudick V, Frolkis I, Shapira I, et al. Electromechanical impairment of human auricle and rat myocardial strip subjected to exogenous oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:66–73.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 (Atriyal fibrilasyon elektrokardiyogram örneği)	3
Şekil 2 (Atriyal fibrilasyon tipleri)	4
Şekil 3 (Dört farklı toplum taramasından hesaplanan yaşa özgü atriyal fibrilasyon yaygınlığı).....	6
Şekil 4 (Atriyal fibrilasyondaki temel elektrofizyolojik mekanizmaların arka plandan görünüşü)	8
Şekil 5 (Atriyal fibrilasyonda oksidatif hasar ve oksidatif stres için öngörülen mekanizmaların genel şeması).....	13

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. (Nedenler ve atriyal fibrilasyona zemin hazırlayan etmenler)	11
Tablo 2. (Temel hasta özellikleri).....	18
Tablo 3. (Oksidatif stres belirteçleri ve C-reaktif protein ile atriyal fibrilasyon ilişkisi)	19