

TC  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**İNFLAMASYON VE RENİN-ANGİOTENSİN SİSTEMİNİN  
FARKLI ATRİYAL FİBRİLASYON TİPLERİNİN  
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ**

**DR. ÖMER GEDİKLİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**DOÇ.DR. ABDULLAH DOĞAN**

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi  
Tarafından 562 proje numarası ile desteklenmiştir.

**2004-İSPARTA**

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Abdullah Doğan'a, yetişmemde emeği geçen Ana Bilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Ahmet Altınbaş'a ihtisas hayatım boyunca ilgilerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özaydın ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Aslan'a, veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, teze laboratuvar desteği sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. İrfan Altıntaş'a, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Namık Delibaş'a ve araştırma görevlisi Dr. Onur Aktürk'e değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen annem, babam ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Ömer Gedikli

2004-İSPARTA

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Atriyal Fibrilasyon	3
2.2. Atriyal Fibrilasyonda Başlatıcı / Tetikleyici Mekanizmalar	9
2.3. Atriyal Fibrilasyonda Elektriksel, Kontraktıl ve Yapısal Yeniden Biçimlenme	13
2.4. Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojisinde Yeni Mekanizmalar-I: İnflamasyon	19
2.5. Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisinde Yeni Mekanizmalar-II: Renin-Angiotensin Sistemi	21
2.6. Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon	24
2.7. Atriyal Fibrilasyonda Kardiyoversiyon ve Nükslerin Önlenmesinde Antiaritmik Tedavi	28
<b>3. METOD</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
<b>ÖZET</b>	<b>55</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>59</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

- ACE:** Anjiotensin Konverting Enzim
- ACE-İ:** Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü
- AF:** Atriyal Fibrilasyon
- ARB:** Anjiotensin Reseptör Blokörü
- EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu
- EKG:** Elektrokardiyografi
- hs-CRP:** Yüksek sensitif C-reaktif protein
- HT:** Hipertansiyon
- IL:** İnterlökin
- INR:** İnternational Normalization Ratio
- IVS:** İnterventriküler Septum
- KV:** Kardiyoversiyon
- LA:** Sol Atriyum
- LVEDÇ:** Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı
- LVESÇ:** Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
- LVH:** Sol Ventrikül Hipertrofisi
- OAK:** Oral Antikoagülan
- PW:** Posterior Duvar
- SAA:** Sol Atriyum Apendiksi
- SEK:** Spontan Eko Kontrast
- TEE:** Transözefagial ekokardiyografi
- TTE:** Transtorasik ekokardiyografi

**KABUL ve ONAY**

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir/edilmemiştir.

**Uzmanlık Tezi Savunma Tarihi: / / 2004**

**Tez Danışmanı:**.....

**Üye** : .....

**Üye** : .....

**Üye** : .....

**Üye** : .....

**ONAY:** Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

**Prof.Dr.**.....

**DEKAN**

## 1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) erişkin toplumda en sık görülen aritmidir ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Aynı zamanda hastaneye yatırılmayı en çok gerektiren aritmidir (1). AF düzensiz atriyal aktivasyon ve bozulmuş atriyal kontraktıl fonksiyonlar ile karakterize bir atriyal taşiaritmidir.

AF insidansı yaşla birlikte artmaktadır (1). Ayrıca hipertansiyon, kapak hastalıkları, koronar arter hastalığı, kalp yetersizliği, hipertiroidi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında sık görülmektedir (2). Bununla birlikte, altta yatan hiçbir hastalık olmadan da AF görülebilir. Bu durum "Lone" AF olarak tanımlanır (3). AF'un nadir görülen ailesel formları da vardır (4). AF'a genetik yatkınlık henüz yeterince tanımlanamamıştır.

AF, hastalarda çarpıntı, atriyum kontraktılıtesinin azalmasına bağlı olarak kardiyak debide azalma ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, kötü ventriküler hız kontrolüne bağlı olarak taşikardi ile indüklenen kardiyomyopati ve tromboembolik olaylara neden olabilir (1). Bu nedenle AF tedavi edilmesi gereken bir ritim bozukluğudur.

AF'da atriyumlarda kısa ve uzun dönemde elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme meydana gelmektedir. Bu yeniden şekillenmenin mekanizmasını anlamak AF tedavisi için önemlidir. AF tedavisinde klasik olarak sinüs ritminin sağlanması ve idamesi hedeflenir. Bunun sağlanamadığı durumlarda yeterli ventriküler hız kontrolü ile birlikte antikoagülasyon tedavi yapılır. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalar, AF tedavisinde ritim kontrol stratejisinin hız kontrol stratejisine mortalite açısından üstün olmadığını göstermiştir (5,6,7). Bu verilerden sonra AF tedavisinde kullanılan antiaritmikler sorgulanmaya başlanmıştır. Antiaritmiklerin ciddi yan etkileri ritim kontrol yönteminden beklenen faydaları gölgelemektedir.

Bu nedenle, AF'un patofizyolojisi yeni tedavi stratejileri geliştirebilmek umuduyla yeniden merak konusu olmaya başlamıştır. Klasik elektrofizyolojik

temellere dayalı mekanizmalara ilave olarak yapısal ve sistemik komponentleri de içeren mekanizmalar gündeme gelmiştir.

Bu mekanizmalardan ilki inflamasyon hipotezidir. Birkaç çalışmada inflamasyonun AF'un gelişiminde önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (8,9,10,11). Başka bir çalışmada da inflamasyonun AF'nu hem tetiklediği hem de süreklilik kazanmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (12). Ancak farklı AF türlerinde inflamasyonun rolü ve anti-inflamatuvar tedavinin faydalı etkilerinin olup olmadığı belirsizdir.

Diğer bir mekanizmada angiotensin sistemidir. Bazı çalışmalarda atriyumlarda angiotensin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir (13,14). Yine angiotensin sisteminin bloke edilmesinin AF tedavisinde ek faydaları olabileceğini iddia eden yayınlar mevcuttur (15,16). Ancak AF'da sistemik renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu ile ilgili veri yoktur. Bu sistem sadece yapısal kalp hastalığında ve kronik AF'de çalışılmıştır. Renin-angiotensin sisteminin genel belirleyicilerinin AF'un tetiklenmesinde ve kronikleşmesindeki rolü belli değildir.

**Amaç:** Bu çalışmada; sistemik inflamasyonun ve renin-angiotensin sisteminin AF patogenezindeki rolünün incelenmesi ve AF'un tetiklenmesi ve süreklilik kazanmasında etkilerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Atriyal Fibrilasyon

**Atriyal Fibrilasyonun Tanımı:** Atriyal fibrilasyon (AF) düzensiz atriyal aktivasyon ve bunun sonucu atriyumda mekanik fonksiyonlarda bozulma ile karakterize bir taşiaritmidir. AF elektrokardiyografik olarak, düzenli P dalgalarının yerini, büyüklük, şekil ve zamanlama olarak değişen hızlı fibrilasyon dalgalarının alması olarak tanımlanır. Atrioventriküler iletimin normal olması durumunda ventriküler yanıt düzensiz ve sıklıkla hızlıdır. AF’da ventriküler yanıt atrioventriküler düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine ve ilaçların etkisine bağlı olarak değişir. Atrioventriküler blok ile birlikte idioventriküler veya idionodal ritm varlığında, veya ilaç etkisi ile bazen düzenli RR aralıkları da görülebilir. Sürekli, hızlı, düzensiz ve geniş QRS’li bir taşikardi, dal bloğu ile birlikte olan veya aksesuar yol üzerinden iletimli bir AF’u akla getirmelidir (1,17,18).

**Epidemiyoloji:** AF, erişkinlerde görülen en sık görülen ritm bozukluğudur (1). Birleşik Devletler’de 2 milyon Avrupa’da ise 1.5 milyonu aşkın AF olgusunun bulunduğu sanılmaktadır. AF, hastanede izlenmeyi gerektiren aritmilerin üçte birini oluşturmaktadır. Aynı zamanda tüm aritmiler içerisinde hastanede yatış süresini en çok uzatan aritmidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde AF, hastanede yatırılarak tedavi edilen aritmiler arasında %35 oranla ilk sırada yer alırken AF’a bağlı ortalama yatış süresi 5 gün olarak gözlenmiştir (1,17,18).

**Prevelans:** AF morbidite ve mortalite açısından önemli bir ritm bozukluğu olup toplumda %0.4 oranında görülmektedir. AF’un prevelansı yaşın artmasıyla paralellik göstermektedir. Kırk yaşın üzerinde %2-3 oranında iken 80 ve üzerindeki yaş grubunda %6’yı aşmaktadır. Famingham Kalp Çalışma’sında, AF’lu olguların ortalama yaşı 75 ve tüm olguların yaklaşık üçte ikisinin 65-85 yaş grubu arasında olduğu gösterilmiştir (1,2,19).

AF’un prevalansını etkileyen diğer bir faktör, eşlik eden kardiyovasküler bir hastalığın olup olmamasıdır. Pek çok araştırmacı, AF’un tek başına bir hastalık



olmadığını ve beraberinde kardiyovasküler bir hastalığın düşünülmesi gerektiğini savunmaktadır. Buna karşın bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucunda, kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda AF'un (Lone AF) görülme sıklığı tüm AF grupları içerisinde %10-30 oranında bildirilmektedir (3,20). Hipertansif hastaların dahil edilmediği Framingham Kalp Çalışmasındaki popülasyonda AF prevalansı %11 oranında bildirilmiştir. Bu grup içerisinde 60 yaş üzeri bireyler çıkartıldığında "Lone AF" prevalansı %2.7'den düşüktür (2). AF prevalansı; kalp kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi ek kardiyovasküler bir kalp hastalığının varlığı ve ciddiyetine göre değişmektedir. Örneğin New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) sınıflamasına göre Evre-I'deki hastalarda AF sıklığı %4 iken Evre-IV'te ise bu oran %50'ye ulaşmaktadır (1,19).

AF'un toplumdaki prevalansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1.7 kat daha fazladır (1,20,21). Framingham Kalp Çalışması, AF prevalansının 1968-1989 yılları arasında 3 kat arttığını göstermiştir. Bu süre içerisinde AF'un görülme sıklığındaki artış sadece erkeklerde gözlenmiştir. Bu çalışmadaki verilerin analizinde yaş ve diğer risk faktörleri birlikte değerlendirildiğinde sadece erkeklerde izlenen artışın nedeni kesin olarak açıklanamamıştır. Olası bir neden olarak, miyokard infarktüsü geçiren veya kalp yetersizliği olan hastaların hayatta kalma oranındaki artışa bağlı olabileceği bildirilmiştir (22).

AF insidansı 50 yaşından sonra her on yaş için ikiye katlanmaktadır. Buna göre 80 yaşında bir kişide AF'un görülme insidansı yaklaşık %10'a ulaşmaktadır (1,22). Ülkemizde erişkin nüfusunu temsil eden ve 3869 olguyu 8 yıl izleyen bir çalışmada, AF'un görülme sıklığı 1990 yılında binde 3.5 olduğu ve bu oranın 1998'de binde 7.1'e ulaştığı belirtilmiştir. Altmış yaş üzerindeki grupta ise bu oran binde 12.2'den binde 21.6'ya yükselmiştir (23).

AF'un görülme sıklığı çeşitli risk faktörlerinin varlığında değişiklik göstermektedir. Bazı risk faktörlerinin AF insidansına etkisi aşağıda açıklanmıştır.

Cinsiyet: Erkeklerde yaş ve risk faktörlerinden bağımsız olarak kadınlara göre AF'un görüme sıklığı yaklaşık 1,5-2 kat daha fazladır. Bu fark, kronik ve geçici AF atakları için de geçerlidir (1,22). Buna karşın, toplumdaki 75 yaş üzerindeki grupta

kadınların sayısı erkeklerden fazla olduğu için bu yaş grubundaki AF'lu hastaların yaklaşık %60'ını kadınlar oluşturur.

**Kalp Yetmezliği:** Kardiyovasküler hastalıklar arasında kalp yetersizliği, kapak hastalıklarından sonra AF insidansını en çok artıran faktördür. Kalp yetmezliği olan hastaların %15-30'unda AF görülmektedir (24). Bu oran NYHA sınıfı arttıkça artmaktadır.

**Akut Miyokard İnfarktüsü:** İnfaktüs çalışmalarında, AF insidansı seçilen hasta popülasyonunun özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) çalışmasında (25) AF oranı %10,4 olarak bildirilirken TRACE (Trandolapril Cardiac Evulation) çalışmasının (26) verilerine göre bu oran %21'e çıkmaktadır. Miyokard infarktüsünde, AF'un görülme sıklığı hastanın yaşı, kalp yetersizliği derecesi ve sol ventrikülün fonksiyonlarına bağlıdır. İleri yaş, yüksek "Killip" sınıfı ve sol ventrikülün fonksiyon bozukluğu AF'un insidansını arttırmaktadır (1).

**Cerrahi Girişim:** Tüm kalp ve kalp dışı cerrahi uygulamalarından sonra AF görülebilmektedir. Açık kalp cerrahisinden sonra, AF dahil atriyal aritmilerin görülme sıklığı %20 ile %50 arasında değişmektedir. Kapak cerrahisinden sonra AF'un insidansı %50'ye ulaşabilmektedir. Cerrahi girişimler sonrası görülen AF'nin insidansındaki artışın teknik faktörlerden çok, girişimin uygulandığı hastaların yaşına bağlı olduğu düşünülmektedir (1,27).

**Hipertiroidi:** Hipertiroidi olgularında, %10-25 oranında AF görülmektedir. Erkeklerde ve/veya 75 yaş üzerindekilerde insidans daha fazladır (22).

**Prognoz:** Klinik çalışmalar AF'a sahip olan hastalarda normal sinüs ritmindekilere göre cinsiyetten bağımsız olarak prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir. Ölüm oranı AF'lu hastalarda yaklaşık 2 kat daha fazladır (1).

AF'a kardiyovasküler bir hastalığın eşlik etmesi prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Örneğin iskemik inmenin kalp kapak hastalığı olmayan AF

olgularındaki ortalama yıllık oranı %5 iken, kalp kapak hastalığı varlığında bu oran %17.6'ya yükselmektedir (1,22). Framingham Çalışmasının verilerine göre (28) inme riski, AF'lu hastalardaki görülme sıklığında olduğu gibi yaşın artmasıyla paralel bir artış gösterir. Seksenli yaş grubundaki hastalarda, inme riski %23.5'e ulaşmaktadır.

Fransa'da ALFA (Activite Librale sur le Fibrillation Auriculaire) çalışmasının 9 aylık izlem sonuçlarına göre başta kalp yetersizliği olmak üzere mortalite oranının üçte ikisinin kardiyovasküler hastalığa bağlı olduğu bulunmuştur (29). SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında ölüm oranı AF'lu kalp yetersizliği olan hastalarda %34, sinüs ritmindekilerde ise %23 olarak saptanmıştır (30). Bu çalışmalardaki ölüm oranlarındaki farklılık tromboembolik olaylardan ziyade kalp yetersizliğine bağlı ölümleri ön planda tutmasından kaynaklanmaktadır.

Ölüm oranı, kronik AF'da artmasına karşın, "Lone AF" ve özellikle genç yaş grubunda sağ kalım oranı daha iyidir (3).

Çok merkezli olarak yapılan ve 359 olguyu kapsayan TAF (Türk Atriyal Fibrilasyon) çalışmasında tedavi protokollerinden bağımsız olarak toplam %5.6 oranında emboli sıklığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, serebral emboli ile ölen hastaların oranı %1.4 ve kalp yetersizliğine bağlı ölenlerin oranı ise %4.7 olarak bildirilmiştir (31).

AF'da prognoz önemli ölçüde hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden kalp hastalığı varlığına ve ciddiyetine bağlıdır (1,22).

**Sınıflandırma:** Literatürde, AF sınıflandırması ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. Sınıflandırma, AF'u farklı klinik yönleriyle ele alarak, zaman içindeki seyri, nedenlerini ve ortaya çıkış mekanizmalarını tanımlaması, hem de özgün tedavi yönteminin seçimine katkıda bulunması gereklidir. Klinik olarak yararlı bir sınıflama Camm ve arkadaşları tarafından, aritminin zaman içindeki seyri ve tedaviye yanıt şekli dikkate alınarak hazırlanmış ve 3-P sınıflaması olarak adlandırılmıştır (32). Bu sınıflamada AF, 3 gruba ayrılmıştır; 1) Paroksizmal AF: Aritmi, aralıklarla ortaya çıkar ve kendiliğinden sinüs ritmine döner, 2) Persistan AF:

AF kardiyoversiyon ile başarılı şekilde sinüs ritmine döner, 3) Permanent AF: AF kardiyoversiyona dirençlidir ve sinüs ritmine dönmeden AF olarak devam eder. Levy ve arkadaşları yaptıkları yeni bir sınıflandırmada AF'lu hastaları klinik hikayesine göre gruplandırmışlardır (33). Bu sınıflamada da AF üç gruba ayrılmıştır; yeni başlamış, paroksizmal ve kronik. İlk AF atağı yeni başlangıçlı olarak tanımlanır. İzleyen günlerde AF'un seyrine göre; 48 saat içinde kendiliğinden sonlanırsa paroksizmal, 48 saatten uzun 7 günden kısa sürerse persistent, 7 günden uzun sürerse permanent olarak adlandırılır. Ayrıca 7 günden uzun süren AF kronik olarak adlandırılmıştır. ACC/AHA/ESC AF kılavuzunda ise sınıflandırma şu şekilde yapılmıştır (1). Aritmi, ilk atakta yeni başlangıçlı AF olarak tanımlanır. İlk 7 günde özellikle ilk 24-48 saatte kendiliğinden sonlanıyorsa paroksizmal AF olarak adlandırılır. Eğer AF, 7 günden uzun sürmüş ve kendiliğinden sonlanmayıp kardiyoversiyon ile sinüs ritmi elde edilmişse persistan AF olarak adlandırılır. AF, 7 günden uzun sürmüş ve kardiyoversiyon ile sinüs ritmine döndürülememiş ise veya sinüs ritmine döndürme endikasyonu yoksa permanent AF olarak tanımlanır. Çeşitli parametrelere göre AF sınıflandırması Tablo-1'de gösterilmiştir (34).

Tablo-1: Çeşitli parametrelere göre AF'un sınıflandırılması.

Ayırt edici özellik	Sınıflandırılmış	AF Örnekleri	
Etiyoloji	Lone	Kalp Kapak Hastalığı	Diğer
Semptom	Semptomlu	Semptomsuz	
Ventriküler Hız	Hızlı	Kontrollü	Yavaş
Yüzey EKG Görünümü	Kaba Dalgalı	İnce Dalgalı	
Zaman İçindeki Seyir	Paroksizmal	Persistent	Permanent
Başlangıç Şekli	Vagal	Duraklamaya Bağlı	Adrenerjik
Elektrofizyolojik Özellikler	Organize	Kaotik	
Fokal RF Ablasyona Yanıt	Fokal	Fokal Olmayan	

RF: Radyofrekans, EKG: Elektrokardiyografi, AF: Atriyal Fibrilasyon

**Etiyoloji:** AF, yapısal bir kalp hastalığı olmaksızın gelişebildiği gibi, kalp ve kalp dışı hastalıklara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu nedenle AF

sınıflandırılırken altta yatan hastalıklar dikkate alınır. Bu sınıflama ancak bütünleyici bir rol üstlenir, çünkü etiyojiden bağımsız olarak farklı klinik seyirlere sahip olabilirler.

AF, yapısal bir kalp hastalığı veya AF oluşumunu teşvik ettiği bilinen herhangi bir sistemik hastalık olmaksızın meydana gelebilir. Bu durum "Lone AF" olarak tanımlanır (3). Bu klinik tablo için, idyopatik, primer, esansiyel ve kriptojenik AF gibi isimler kullanılmaktadır. "Lone AF", aralıklı olarak yılda birkaç kez tekrarlayabilir, nadiren kronikleşir. Hipoglisemi, cerrahi, kronik infeksiyonlar, alkol, nikotin, kafein, peynir, şarap, yoğurt, muz, çikolata gibi tiramin içeren bazı gıdalar, elektrolit anormallikleri, dijital ve diğer antiaritmik ilaçlar gibi pek çok nedene bağlı olarak "Lone AF" tetiklenebilir.

AF, her biri ayrı mekanizmaya sahip akut sebeplerin etkisiyle ortaya çıkabilir. Akut myokard infarktüsü, akut perikardit, akut miyokardit, pulmoner emboli, hipertiroidi, kardiyak cerrahi, alkol kullanımı, akut ilaç uygulaması gibi durumların AF'a neden olabildiği saptanmıştır (1).

AF'un ortaya çıkması, kalp kapak hastalıkları, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati, iskemik kalp hastalıkları ve hipertansiyon gibi kronik sebeplerle de ilişkili bulunmuştur (35). Bu hastalıklar atriyumlarda inflamasyon ve genişleme gibi yapısal değişikliklere yol açarlar. Örneğin, mitral kapak hastalığında sol atriyum genişlemesinin AF sıklığını artırdığı iyi bilinen bir durumdur.

AF ile ilişkili ilginç bir durum da Wolff-Parkinson-White sendromudur. Bu hastalık zemininde gelişen AF, VF'a dönüşebileceği için hayatı tehdit eden bir aritmidir. RR mesafesinin 220 ms'den kısa olması VF'a dejenerasyonun oldukça sensitif bir prediktörüdür. Bu klinik durumda hızlı ve agresif tedavi önemlidir (36).

Hasta sinüs sendromlu hastalarda da AF'a sık rastlanır. Uzun sinüs duraklamalarına veya sinüs bradikardisine eşlik eden atriyal refrakterlikte düzensizlik, aritmi başlamasının nedeni olarak kabul edilmiştir (37). İlginç olarak, Lone AF'lu hastaların çoğunda ataklar gece sinüs bradikardisi sırasında yaşanır, ki

bu da benzer mekanizmaları akla getirir (3). Genç sağlıklı atletlerde görülen AF da benzer şekilde vagal tonusta artışa bağlı olarak meydana gelir.

AF'un ailesel olabileceği bazı genetik çalışmalarda gösterilmiştir. Kromozom 10 üzerinde aritmiden sorumlu genetik mutasyonu içeren bir lokus tanımlanmıştır (4). Bu bulgu çok sınırlı bir popülasyonda tanımlanmıştır ve bu genin kodladığı hedef proteinler henüz tespit edilememiştir.

AF, emosyonel olarak stabil olmayan bazı hastalarda vagal tonus artışı (vagatonik AF) yada adrenerjik tonus artışı (adrenerjik AF) ile tetiklenebilir. Bu iki grup AF'na nörojenik AF denir. Nörojenik AF genellikle paroksismaldir ve kronikleşme eğilimi düşüktür (38). Katekolaminlerin indüklediği adrenerjik AF, genellikle bir kalp hastalığı ile birliktelik gösterdiği halde vagatonik AF, kalp hastalığı ile birlikte değildir (39). Vagatonik AF, erkeklerde 4 kat daha sık olup genellikle 40-50 yaşlarda başlar. Geceleri istirahat halinde ve yemek veya alkol sonrası, uzun bir asistoli veya bradikardiyi takiben ortaya çıkar. Besinler, içkiler, emosyonel stres ve ilaçlar tetikleyici olabilir. Bu AF tipinde kalp hızı genellikle yavaş olduğundan beta bloker ve dijitalden kaçınılmalıdır. Adrenerjik AF ise genellikle 50 yaşlarında başlar, erkek ve kadınlarda aynı oranlarda görülür. Egzersiz veya emosyonel stresle provake olur ve sıklıkla gündüz saatlerinde ve poliüri ile birliktedir. Vagatonik AF'un aksine adrenerjik AF'un seçkin tedavisi beta blokerlerdir (40).

## **2.2. Atriyal Fibrilasyonda Başlatıcı / Tetikleyici Mekanizmalar**

Geçtiğimiz yüzyıldan beri AF'un temel mekanizmasının ektopik bir odak mı yoksa reentry mi olduğu tartışması süregelmiştir. Günümüzde, AF'un mekanizmasının, atriyumda refrakter doku parçacıklarının çevresinde gezinen (41,42) birbirinden bağımsız dalgacıklardan oluşan çok sayıda rastgele reentry (43,44) ya da pulmoner venlerden (45,46) daha seyrek olarak da vena kava superior (47) ya da Marshall ligaman'ından (48) kaynaklanan odaksal bir aktivite artışı olduğu düşünülmektedir.

**Tekrarlayıcı Atriyal Erken Vurular:** Çeşitli klinik çalışmalar, atriyum elektriksel olarak uyarıldığında ortaya çıkan tekrarlayıcı atriyal uyarıların paroksizmal AF'lu olgularda sık görülen bir bulgu olduğunu ortaya koymuştur (49). Tekrarlayıcı atriyal uyarıların ortaya çıkması için uyarılan yerin refrakter periyodunun kısa olması ve iletim gecikmesinin iyice uzaması gerektiği gösterilmiştir (49). Bu uyarıların mekanizması tetiklenmiş aktivite veya artmış otomatisite olabileceği öne sürülmüşse de, uyarı noktasının çevresinde sekiz biçimli iki devrede dönen lokal bir reentry olduğu düşünülmektedir (50). Tekrarlayıcı atriyal uyarılar sıklıkla atriyal flattere öncülük eder ya da fibrilasyona dönüşebilir. Saksena ve ark. yapısal kalp hastalığı olanlarda kendiliğinden başlayan AF'un başlama anında ve devamı sırasında sağ ve sol atriyumdan eş zamanlı kayıtlar almışlar ve bu olgu grubunda kendiliğinden başlayan AF'un sağ ve sol atriyumun farklı yerlerinden kaynaklanan atriyal erken uyarılarla başladığını göstermişlerdir (51).

Atriyumun anatomik ve elektrofizyolojik özelliklerinin fibrilasyonun başlaması ve yayılmasında ne ölçüde rolü olduğu henüz çok kesin değildir. Atriyumun yapısal ve elektrofizyolojik özelliklerindeki olası bir heterojenite erken uyarıların iletiminde tek yönlü blokların oluşma olasılığını artırabilir, bu nedenle de "reentry"nin başlamasında önemli bir rol oynadığı düşünülür. Miyokardın mikro yapısı ve anizotropik özellikleri de uyarının homojen olmayan kesintili biçimde yayılmasına neden olabilir. Bu yapısal heterojenite ile birlikte refrakter periyod, uyarılabilme, kardiyak liflerin pasif elektriksel eşleşmesi gibi elektrofizyolojik özelliklerdeki dispersiyon bir erken uyarı iletiminin bölgesel olarak bloklanmasına neden olabilir. Reentry'nin oluşabilmesi için, bu yerel iletim bloğundan başka ikinci bir koşulun gerçekleşmesi gerekir. Blok alanının çevresinden dolaşan uyarının iletim zamanı, blok hattının proksimalindeki liflerin eksitabilite kazanabilmelerine olanak verecek kadar uzun olmalıdır. İletim hızı ne kadar yavaşsa ve refrakter periyod ne kadar kısaysa reentry o kadar kolay oluşur (52).

Reentran aritmilerin indüklenebilirliği büyük ölçüde atriyal uyarının dalga boyuna bağlıdır. "Dalga boyu = İletim hızı X refrakter periyod" olarak formüle edilmiştir (52). Erken uyarının dalga boyu uzun olduğunda reentry oluşması için çok

geniş bir iletim bloğu alanı gereklidir. Eğer dalga boyu kısa ise küçük iletim bloğu alanları reentry için yeterlidir.

AF'un gelişmesiyle atriyumun refrakter periyodunun kısalması ve refrakterlikte hıza bağlı değişimlerin azalması arasında bir ilişki bulunduğu ortaya konmuştur (53). Ancak bu özelliğin AF'un nedeni olmaktan çok sonucu olabileceği unutulmamalıdır.

#### **Pulmoner Venler ve Diğer Odaklardan Kaynaklanan Ektopik Aktiviteler:**

Önceki çalışmalarda, AF için fokal mekanizmaların rolünün ön planda olmadığı kabul edilirdi (41,42). Haissaguerre ve ark.'nın paroksizmal AF'un pulmoner venlerden kaynaklanan ektopik uyarılarla başlayabileceğini göstermeleriyle fokal mekanizmalar tekrar gündeme gelmiştir (45). Chen ve ark. pulmoner ven kaynaklı ektopik uyarıların elektrofizyolojik özelliklerinin atriyumların elektrofizyolojik özelliklerinden farklı olduğunu gösterdiler (46). Öte yandan, pulmoner ven aktivitesinin AF'un sadece başlatıcısı olarak değil, aynı zamanda süreklilik kazanmasında da rol aldığı öne sürülmüştür (54). Kronik AF'lu hastalarda cerrahi ya da kateter ablasyonu ile pulmoner ven izolasyonu yapıldığında küratif sonuçlar alındığı bildirilmiştir (55,56). Bu gözlemler AF'a bağlı gelişen atriyal yeniden biçimlenmenin fokal kaynak ortadan kaldırıldığında ya da anatomik substrat bir biçimde değiştirildiğinde geri dönebileceğini düşündürmektedir.

AF'u başlatan odağın pulmoner venlerden kaynaklandığını gösteren Bordeaux grubu, bu şekilde başlayan AF'da temel başlatıcı mekanizmanın anormal otomatisite veya tetiklenmiş aktivite olabileceğini öne sürmektedir (45).

#### **Atriyal Fibrilasyonun Başlamasına ve Sürengeliğine Katkıda Bulunabilen**

**Etmenler:** Atriyumun elektrofizyolojik özelliklerini ve bunların atriyum içindeki dağılımını değiştiren bir dizi etmenin AF'un başlamasını, devam edişini ve sonlanmasını etkileyebileceği bilinmektedir. AF'un kendisinin neden olduğu değişiklikler, yaşlanma, alta yatan kalp hastalığı ve genişlemiş atriyum, ilaçlar, otonom sinir sistemi bu etmenlerden bazılarıdır (1).



AF'un kendisinin, atriyumun özelliklerini, tekrarlamayı kolaylaştıracak veya devamlılığı sağlayacak biçimde değiştirdiği ortaya konulmuş ve bu durum atriyumun yeniden biçimlenmesi olarak tanımlanmıştır (57).

Yaşlı insanlarda, AF sıklığının artışının atriyumun kas yapısındaki ve atriyal lifler arasındaki dejenerasyonla ve atriyal lifler arasındaki yan-yana bağlantılarda elektriksel eşleşme sorunlarıyla ilişkili olduğu patoloji çalışmalarında gösterilmiştir (58). AF'a atriyumun duyarlılığını elektrofizyolojik olarak yansıtan en uzun ikilenme aralığı, yaşla birlikte uzamaktadır. Böylece bir erken vuru uzun bir ikilenme aralığıyla gelmiş olsa bile AF'yi başlatabilmektedir. Bu durum yaşlı atriyumların AF gelişmesine daha yatkın olması anlamına gelmektedir.

Hipertansiyon, kapak hastalıkları, tirotoksikoz, kalp yetersizliği, hipertrofik kardiyomiyopati gibi klinik durumlar atriyumların elektrofizyolojik özelliklerini değiştiren önemli faktörlerdir. Bu çeşit hastalık durumlarında, AF'un elektrofizyolojik özellikleri de farklılık göstermektedir (50). Örneğin, hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında AF gelişimi elektriksel sorundan çok diyastolik işlevin bozulması ve sol atriyumun dilate olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dilate olmuş atriyumlarda genişlemiş miyositlerin arasındaki bağ dokunun artmış olduğu ve dejenerasyon ile miyofilaman azalması olduğu gösterilmiş ve bu durumun, dalga boyu değişmeden kalabildiği zaman bile çok sayıda reentran devrenin birlikte bulunmasına olanak sağlayabileceği öne sürülmüştür (59). Atriyum dilatasyonu, kronik AF'lu olgularda oldukça sık görülen bir durumdur. Çoğu kez bu dilatasyona kas liflerinde kopukluklar ve fibrozis eşlik eder. Genişlemiş boyut ile bozulmuş yapının kombinasyonu potansiyel olarak iletim yavaşlamasının ve kompleks reentry gelişmesinin zeminini hazırlar. Atriyum büyüklüğü ile iletim yeteneğinin korelasyonunu inceleyen kimi çalışmalar, sıklıkla AF ile ilişkili olan elektrokardiyografideki (EKG) atriyal büyüme görünümünün genişlemeden çok intra-atrilyal iletim anormalliklerini yansıtıyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (60,61). Buna karşın AF'lu pek çok olgunun EKG'lerinde atriyum büyümesi ya da iletim anormalliği bulgusu yoktur.

Atriyumun genişlemesinden başka gerilmesi de elektrofizyolojik değişikliklere neden olabilir. Gerilme atriyumun her yerinde aynı sonuçları doğurmayabilir. Atriyumun ince segmentleri krista terminalis gibi kalın segmentlerden daha fazla gerilebildiğinden bu segmentlerdeki refrakterlik sürelerine de farklı etkileri olabilir; bu da refrakterliğin dispersiyonunu artırabilir.

AF'un başlamasında otonom sinir sisteminin rolü önemlidir. Vagal uyarının etkileri atriyumun her yerinde tek tip homojen değildir. Coumel, otonom sinir sisteminin intra-atriyal iletme etkisinin homojen olmayabileceğini ve refrakterliğin atriyumdaki dağılımını değiştirebileceğini öne sürmüştür (38). Coumel, ayrıca vagal etkilerin normal atriyumlarda adrenerjik etkilerin hasta atriyumlarda ortaya çıktığını göstermiştir. AF gelişiminde vagatonik AF'da refrakterliğin kısalması sorumlu iken adrenerjik AF'da otomatik aktivite artışı veya mikro-reentri sorumludur (38,62).

### **2.3. Atriyal Fibrilasyonda Elektriksel, Kontraktıl ve Yapısal Yeniden Biçimlenme**

**Elektriksel Yeniden Biçimlenme:** Atriyumda taşikardiyle birlikte elektriksel yeniden biçimlenme olduğu düşüncesi 1995 de iki ayrı deneysel çalışmayla öne sürülmüştür (57,63). Uzun süreli yüksek hızlı atriyal pacing yapılan bir köpek modelinde Morillo ve ark. atriyal refrakter periyodun %15 civarında azaldığını bulmuşlardır (63). Wijffels ve ark. ise kendi modellerinde, sinüs ritmi çıktıkça otomatik olarak uyarı salvoları veren bir fibrilasyon pacemakeri ile AF'un devamlılığını sağlamışlardır (57). Bu yolla atriyal refrakterlikte belirgin kısaltmalar ve refrakter periyodun hız uyumunda kayıplar elde edilmiştir. Atriyal refrakterlikte taşikardiyle oluşan bu değişikliklerin iyon kanallarının ekspresyonundaki değişmelerden kaynaklandığı düşünülmüş ve elektriksel yeniden biçimlenme olarak ifade edilmiştir (57). Ayrıca bu çalışmalar AF'un uzun sürmesinin fibrilasyona duyarlılığı giderek artırdığını ortaya koymuşlardır. Altı hafta boyunca hızlı atriyal pacing yapıldıktan sonra, köpeklerin %82'sinde 15 dakikadan uzun süren AF atakları oluşturulabilmiştir. Wijffels ve ark.'nın modelinde ise sabit-yüksek hızlı pacing ile sadece kısa AF atakları oluşturulabilirken, 2 gün AF'da kaldıktan sonra oluşturulan AF atakları 4 satten uzun sürmüş ve 12 hayvanın 2'sinde AF sürekli (>24 saat) hale

gelmiştir. İki-üç hafta sonra hayvanların %90'ında AF artık kalıcı hale gelmiştir. Kalıcı AF için bir substrat oluşturan taşikardinin neden olduğu bu gözlem ‘atriyal fibrilasyon doğuran atriyal fibrilasyon’ (AF begets AF) kavramının kullanılmasına yol açmıştır (57,63).

Taşikardiyle oluşan elektriksel yeniden biçimlenmenin gösterilmesinden kısa bir süre sonra bu aritmojenik sürecin iyonik mekanizmaları açıklanmaya başlanmıştır (64,65). AF'un iyon kanalları üzerindeki en önemli etkisi L-tipi kalsiyum akımındaki belirgin azalmadır. Bu durum atriyumun aksiyon potansiyelindeki kısalmayı ve aksiyon potansiyel süresinin fizyolojik hız uyumundaki kaybı açıklar (66). Genişlemiş atriyum hücrelerinde hem dışa doğru geçici akımlarda hem de L-tipi kalsiyum akımlarında azalma saptanmış ancak kalsiyum akımlarındaki azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür (67). Böylece, kalsiyum akımlarının tek başına azalması halinde aksiyon potansiyelinin uzamasına neden olabilecek olan dışa doğru geçici akımlara baskın hale geldiği, bu yolla da aksiyon potansiyelinin kısalmasına ve platonun kaybolmasına neden olduğu düşünülmüştür (66). Aksiyon potansiyelinde kısalma ve fizyolojik hız uyumunun kaybı ilk 24 saatte ortaya çıkmaktadır. Elektriksel yeniden biçimlenmenin tamamlanması ise AF'un ilk günlerinde gerçekleşmekte ve refrakter periyod yeni kararlı durumuna yaklaşık 2-3 gün sonra ulaşmaktadır.

AF ile ilişkili refrakter periyodun hız uyumunda anormallikleri tarif eden ilk klinik gözlemler Attuel ve ark. tarafından bildirilmiştir (68). İnsan atriyumlarında uzun süren taşı-aritmilerden sonra gelişen elektriksel yeniden biçimlenmeyi gösteren ilk klinik çalışma ise Franz ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş ve AF'nu olan hastalarda, elektriksel kardiyoversiyondan 15-30 dakika sonra yapılan yavaş hızlı pacing sırasında ölçülen aksiyon potansiyel süresi, kontrol grubuna göre 130-150 ms daha kısa bulunmuştur (69).

İnsanlardaki AF'da aksiyon potansiyel süresinde belirgin kısalma hız uyumunda küntleşme ile uyumludur. Hem dışa doğru geçici akım hem de L-tipi kalsiyum akımı yaklaşık %70 oranında azalmıştır. Ek olarak kalsiyum akımlarının inaktivasyondan kurtulup toparlanmaları AF hastalarında daha yavaş olmaktadır ki

bu durum yüksek hızlarda kalsiyum akışında bir azalma olmasına da katkıda bulunur (64). Kalsiyum akışındaki azalmanın tek başına hücre membranındaki iyon kanalı proteinlerde bir azalmanın sonucu olup olmadığı sorusu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Hayvan modelinde L-tipi kalsiyum kanallarının 1c alt-biriminin mRNA düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (70). AF'lu insanlarda ise bu alt birimlerin mRNA düzeyleri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur.

Sinüs ritmi sağlandıktan sonra AF ile oluşan değişikliklerin geri dönüşü ve bunun zamansal seyri incelenmiş ve uzun AF dönemlerinden sonra bileatriyal refrakterlikteki kısalma ve hız uyumundaki kaybın tam olarak geri dönebildiği gösterilmiştir (57).

Uzun süreli yüksek atriyum hızlarının atriyum iletimini yavaşlatıp yavaşlatmadığı yeterince net değildir. Köpeklerde hızlı elektriksel uyarıdan 42 gün sonraatriyal iletim hızında %25 oranında azalma bildirilirken (71), keçilerin sağ atriyum haritalaması ile AF'dan aylar sonra bileatriyal iletimde bir azalma gösterilememiştir (57). Atriyal gap junction değişikliklerininatriyal iletimi azaltıp azaltmadığı da aynı ölçüde açık değildir. Elvan ve ark. köpeklerde konneksin43'ün ekspresyonunda bir artış olduğunu bildirirken (72), van der Velden ve ark.'nın çalışmasında ise konneksin43'te bir değişme saptanmazken konneksin40'ta bir azalma ve heterojen bir dağılım bulunmuştur (73). Gap bağlantılarının iletimde önemli bir rolü olmasına karşınatriyal uyarının ilerleme hızı konneksinler %40'tan fazla azaldığında etkilenmektedir. Konneksinlerdeki heterojenite iletim engelleri oluşturabilir. Bu nedenle gap bağlantılarının yeniden biçimlenmesinin kalıcı AF için bir substrat oluşmasında rol aldığına ilişkin bir olasılık hala vardır.

Atriyal aksiyon potansiyelin kısalmasının kalıcı AF gelişimindeki tek etmen olmadığı düşünülmektedir. AF'un sürekli hale gelmesi için gerek uzun zaman süreci ve tekrarlayan AF ataklarının birikici etkileri, güçlü bir biçimde çok daha yavaş bir ikinci faktörün rol aldığı düşünmektedir (57,74). Kalp yetersizliğinin hayvan modellerinde gösterildiği gibi doku fibrozisi veya gap bağlantı proteinlerinin lokal ekspresyonunda bir değişiklikten kaynaklanan doku anizotropisinde bir artış, böyle bir ikinci faktör için adaydır (75). Sözü edilen kalp yetersizliği modelindeatriyal

refrakter periyod ve refrakterliğin dispersiyonu değişmemiştir ve AF'un stabilitesindeki artışın nedeni yavaş iletimli bölgeler olduğu gösterilmiştir.

**Kontraktil Yeniden Biçimlenme:** Ekokardiyografi çalışmaları atriyum kontraktilitesindeki bozulmanın AF'un süresiyle ilişkili olduğunu ve atriyal kasılma işlevinin tam olarak geriye dönmemesinin aylar alabileceğini ortaya koymuştur (76). Harjai ve ark. elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların ilaçla kardiyoversiyon yapılan hastalara göre daha fazla atriyal işlev bozukluğu gösterdiklerini bildirmiştir (77). Ancak kardiyoversiyon biçimi ile atriyumlardaki sersemleme hali arasında böyle bir ilişki desteklenmemiş ve AF'un kendiliğinden sonlanmasından sonra bile benzer ölçüde bir atriyal kasılma kaybı olduğu gösterilmiştir (78). Tromboembolik olaylar sıklıkla kardiyoversiyondan sonra kısa bir sürede ortaya çıkarsa da birkaç gün hatta birkaç hafta sonra bile gelişebilirler. AF'lu hastalarda gözlenen bu geç tromboembolik olayların ortaya çıkmasında, sinüs ritminin sağlanmasından sonra atriyum kasılmasının baskılanmış ve yavaşlamış toparlamasının bir rolü olabileceği öne sürülmüştür (79).

Fibrilasyon sonrasındaki kasılma işlev bozukluğundan sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Başta, elektriksel şokun bizzat kendisinin atriyal sersemlemeye neden olduğu düşünülmüştü (79), ancak kısa süre sonra ilaçla ve kendiliğinden sinüs ritmine dönen AF'lu hastalarda da atriyal kasılma işlevinin azaldığı anlaşıldı (80). Kısa AF ataklarından sonra atriyum işlevlerindeki bozulma hücrel metabolizmadaki değişikliklerin sonucu gibi görünmektedir. Sürekli atriyal taşikardileri olan köpeklerde izole atriyal miyositlerin kısalabilme derecelerinin azaldığı ve bunun geçici kalsiyum akımlarında belirgin bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

**Atriyal Miyositlerde ve Atriyumda Yapısal Yeniden Biçimlenme:** AF'un atriyal miyositlerin hücrel yapısında değişikliklere neden olduğuna ilişkin ilk gözlemler Morillo ve ark. tarafından bildirilmiş (63), daha sonra yayınlanan çalışmalar bu önemli gözlemi desteklemiştir (82). Fibrilasyonda olan atriyumda gelişmenin daha fetal dönemlerine doğru bir fenotipik adaptasyon olur (83). Atriyal miyositlerde AF'a bağlı gelişen yapısal değişiklikler şunlardır; 1) Hücre

büyükliğünde artış, 2) Peri nükleer glikojen birikimi, 3) Sarkomerlerde santral kayıp (miyolizis), 4) Konneksin ekspresyonunda değişiklikler, 5) Mitokondriyum yapısında değişiklik, 6) Sarkoplazmik retikulumun fragmentasyonu 7) Nükleer kromatinin homojen dağılımı, 8) Yapısal ve hücresele proteinlerin yer ve sayısında değişiklikler. Atriyumdaki bu yapısal değişikliklerin dağılımı homojen değildir, bazı hücreler çok fazla etkilenirken diğerleri etkilenmeyebilir.

AF'un neden olduğu bu yapısal değişiklikler dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmemekte, kronik kalsiyum aşırı yüküne ve metabolik strese karşı fizyolojik bir adaptasyonun sonucu olarak değerlendirilmektedir (83).

İnsanlarda AF'un sonucu olarak gelişen yapısal yeniden biçimlenmeye ilişkin veriler henüz sınırlıdır. Lone AF'da yapılan bir çalışmada çeşitli hayvan modellerindekine benzer biçimde atriyal miyositlerde dediferansiyasyon saptanmıştır (10). Öte yandan, atriyum dilatasyonu olan AF'lularda dejeneratif değişiklikler de gözlenmiştir. Ayrıca, kronik AF'lu hastaların atriyumlarında miyositler arasında interstisyel fibroziste artış gözlenmiştir (84). Hayvan modelleriyle karşılaştırıldığında insanlarda gözlenen daha yaygın yapısal değişikliklerin ileri yaş ve/veya eşlik eden kalp hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (83).

AF'da meydana gelen elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden biçimlenmenin zamansal süreç içindeki gelişiminin kısa bir özeti Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Atriyal fibrilasyon ve yeniden biçimlenmede zamansal süreç (Kaynak 83'ten uyarlanmıştır).

<p><b>İlk dakikalar:</b> Elektriksel yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atriyal refrakter periyod, iletim hızı ve iyon konsantrasyonlarında yeni kararlı durum <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aksiyon potansiyelinde ve refrakter periyodda kısalma</li> <li>◦ İletim hızında yavaşlama</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>İlk günler:</b> Elektriksel ve kontraktıl yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atriyal refrakter periyod ve kontraktılite de 3-5 gün süren kararlı durum <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Refrakter periyoda ilerleyici kısalma</li> <li>◦ Kontraktılitede ilerleyici azalma</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>İlk aylar:</b> Elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AF'nin birkaç hafta içinde süregenleşmesi ve ikincil faktörler ve reentri altyapısı <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Atriyal miyositlerde yapısal değişiklikler ve dediferansiyasyon</li> <li>◦ Konneksin dağılımında anormallikler ve gap-junction'larda yeniden biçimlenme</li> <li>◦ Bağ doku artışı, fibrozis ve intra-atrilyal iletim anormallikleri</li> </ul> </li> </ul>

AF'de atriyal yeniden biçimlenmenin özeti Şekil-1'de gösterilmiştir.





ventriküler biopsilerinde ise inflamasyon tespit edilmedi. Hastaların %66'sına atriyal miyokardit tanısı konuldu. Böylece fokal atriyal inflamasyonun Lone AF için bir substrat olabileceği ilk kez gösterildi (10).

Yine 1997'de Bruins ve ark. yaptıkları çalışmalarında kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda post-operatif dönemde kompleman sisteminin aktivasyonu aracılığıyla C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde bir artış olduğunu ve bu artışın post-operatif dönemde atriyal aritmi gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterdiler (11). Ancak bu çalışmada diğer inflamatuvar mediatör olan interlökin (IL)-6 ile aritmi gelişimi arasında korelasyon gösterilememiştir. Sonuç olarak bu çalışmada post-operatif atriyal aritmilerin inflamatuvar bir aktivasyona bağlı olarak geliştiği ve bu durumun anti-inflamatuvarlar ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir (11).

Post-operatif hastaları içermeyen AF hastalarında, sistemik inflamasyon göstergesi olan CRP düzeylerinin yükseldiğini ilk kez Chung ve ark. gösterdiler (8). Bu çalışmada, AF hastalarının yüksek sensitif CRP (hs-CRP) düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada persistan AF hastalarının hs-CRP düzeyleri paroksizmal AF hastalarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Böylece bu çalışmada inflamasyonun AF'un süreklilik kazanmasına katkısı olabileceği gösterilmiş oldu (8). Yine Dernellis ve ark. paroksizmal AF'da CRP düzeylerinin arttığını ve elektriki kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlanamayan hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterdiler. Bu çalışma ile inflamasyonun AF'da kardiyoversiyona direnç oluşturduğu iddia edilmiştir (9).

Todd ve ark. ise insanlarda yaptıkları çalışmalarında uzun süreli Lone AF'na sahip hastaların sol atriyum biopsi örneklerinde inflamasyona ait herhangi bir bulgu tespit edemediler (85). Bu çalışmada sol atriyum biopsi örneklerinde minimal fibrozis, orta derecede fibriller kayıp ve belirgin miyosit hipertrofisi tespit edildi ve Lone AF patogenezinde inflamasyon ve fibrozisin ön planda olmadığı iddia edildi (85).

AF'da inflamasyon ile ilgili ilk geniş epidemiyolojik veriler ise Aviles ve ark. tarafından Cardiovascular Health Study verilerinin retrospektif analizi ile elde edilmiştir (12). Bu çalışmada incelenen 5806 hastanın ortalama 7.8 yıllık takibinde

CRP düzeyleri yüksek olanlarda anlamlı olarak daha fazla oranda AF geliştiği tespit edildi. Yine çalışmaya ilk kayıt esnasında AF'si bulunanlarda, sinüs ritminde olanlara göre CRP düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu veriler ile inflamasyonun sadece AF varlığı ile ilişkili olmayıp aynı zamanda gelecekte artmış AF gelişme riskinin öngörülebileceği iddia edilmiştir (12).

Gaudino ve ark. kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda preoperatif IL-6 düzeylerinin post-operatif AF gelişen hastalarda daha yüksek olduğunu ve IL-6 gen analizinde GG genotipinin AF gelişenlerde daha sık olduğunu gösterdiler (86). Bu çalışmada post-operatif AF gelişiminin inflamatuvar bir komplikasyon olduğu ve buna genetik bir eğilim olduğu belirtilmiştir (86).

Goette ve ark. ise insanlarda yaptıkları biopsi çalışmasında atriyumlarda doku düzeyinde IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör alfa düzeylerini incelemişlerdir. Sadece IL-2 düzeyinde az miktarda artış tespit edilmiştir. Diğer sitokinler kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bu çalışmada AF'da, atriyumlarda sitokinlerin arttığına dair bir kanıt bulunamamıştır (87).

Wazni ve ark. yaptıkları çalışmada, kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmine döndürülüp idame antiaritmik verilen AF hastalarında inflamasyon ile AF nüksünün ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada CRP düzeyleri, AF nüksü için güçlü bir öngördürücü olarak bulunmuştur (88). Acevedo ve ark. ise çalışmalarında AF'da CRP düzeyinin yüksek olduğunu ve 1 yıl sonraki takipte AF'u devam eden hastalarda CRP düzeylerinin hala yüksek seyrettiğini buldular (89). Bu çalışmada sebat eden inflamasyonun AF'un kronikleşmesine katkıda bulunduğu iddia edilmiştir.

## **2.5. Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisinde Yeni Mekanizmalar-II: Renin-Angiotensin Sistemi**

AF patogenezinde ön plana çıkan diğer popüler bir mekanizma da atriyal dokuda angiotensin sisteminin aktivasyonudur. Bu konudaki ilk gözlemler angiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-İ) ile yapılan çalışmaların subgrup analizlerinden elde edilmiştir. TRACE çalışmasında miyokard infarktüsü sonrası,

SOLVD çalışmasında da sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ACE-İ kullanımının uzun dönem izlemde AF gelişme insidansını anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (26,30).

Antonio ve ark. çalışmalarında sinüs ritmine döndürülen persistan AF'lu hastalarda sinüs ritminin idamesi için amiodarone ilave olarak kullanılan angiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) AF nüksünü azalttığını tespit ettiler (90). Komatsu ve ark. ise paroksizmal ve persistan AF'da sinüs ritmi sağlandıktan sonra klasik antiaritmiklere eklenen ACE-İ'lerinin sinüs ritminin korunmasında faydalı olduğunu bildirdiler (91). Bu şekilde ACE-İ'lerinin ve ARB'lerin AF nüksünü önlemede klasik antiaritmiklere ek fayda sağlayabileceği ortaya atıldı.

Gensini ve ark. AF'de angiotensin konverting enzim (ACE) gen polimorfizmini inceledikleri çalışmalarında ACE-DD genotipinin AF'lu hastalarda daha sık olduğunu bulmuşlardır (92). ACE-DD genotipine sahip bireylerde angiotensin-II düzeyleri daha yüksektir. Ancak bu çalışmada angiotensin-II düzeyleri ölçülmemiştir. Yine de AF'da ACE gen polimorfizmi tartışmalıdır. Çünkü daha önce yapılan bir çalışmada AF'lu hastalarda ACE genotipleri kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (93).

Bu konuda çeşitli insan ve hayvan deneyleri yapılmıştır. Nakashima ve ark. köpeklerdeki AF modelinde yaptıkları çalışmalarında ACE-İ ve ARB'lerinin erken dönem elektriki yeniden yapılanmayı önlediklerini göstermişlerdir (15). Kumagai ve ark. ise ARB'lerinin köpeklerdeki AF modelinde uzun dönemdeki yapısal değişiklikleri geriletmediğini bulmuşlardır (16). Willems ve ark. da koyunlardaki AF modelinde angiotensin-II düzeylerinin erken dönemde arttığını, ancak bu artışın AF varlığından ziyade AF hızına bağlı olduğunu gözlemlediler (94).

Li ve ark. köpeklerde deneysel kalp yetmezliği modelinde atriyumlarda angiotensin-II düzeylerinin arttığını ve bu durumun aritmojenik atriyal yeniden şekillenmeye neden olduğunu gözlemlediler (95). Ayrıca bu çalışmada atriyumlardaki yeniden şekillenmenin ACE-İ ile engellendiği gösterilmiştir. Goette ve ark. deneysel AF modelinde atriyumlarda ACE düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (13).

Kumagai ve ark.'nın çalışmasında da deneysel AF modelinde kronik dönemde ARB'lerinin elektriki yeniden şekillenmeyi değiştirmedeği ancak atriyumlardaki interstisyel fibrozisi azaltarak yapısal yeniden şekillenmeyi azalttığı gösterildi (16). Bu bulgu ACE-İ'leri ve ARB'lerinin AF'daki uzun dönemdeki faydalı etkilerinin nasıl gerçekleştiğini anlamamıza yardımcı olmuştur. Blodt ve ark. insanlarda yaptıkları biyopsi çalışmasında, mitral kapak hastalığı olan ve olmayan AF'lu hastalarda, sol atriyumda angiotensin-II reseptör subtip-1 düzeylerinin arttığını, angiotensin reseptör subtip-2'nin ise değişmediğini gözlemler (96). Bu çalışmada sağ atriyum biyopsi örneklerinde ise her iki reseptör düzeylerinde kontrol grubuyla benzer bulundu.

Cardin ve ark. köpeklerde yaptıkları çalışmalarında deneysel kalp yetmezliği olup AF'u olan köpeklerin atriyumlarında gelişen yapısal değişikliklerin bir kısmının angiotensin-II aracılığı ile geliştiğini tespit ettiler (97). Ancak bu yapısal değişiklikten tek başına angiotensin-II'nin sorumlu olmayıp başka bağımsız mekanizmaların da olduğunu ve bu nedenle bu hastalık grubunda ACE inhibisyonunun ancak kısmi koruyucu etkisinin olabileceğini iddia etmişlerdir (97).

Bu bulgular ile özellikle zeminde yapısal kalp hastalığı bulunan AF hastalarının atriyumlarında meydana gelen yapısal ve elektriksel değişikliklerin bir kısmından lokal angiotensin sistemi sorumludur. Bu değişiklikler ACE-İ veya ARB ile geri döndürülebilir. Ancak AF'da renin-angiotensin sisteminin sistemik aktivasyonu ile ilgili bilgilerimiz yetersizdir. Angiotensin sisteminin yeni başlangıçlı ve Lone AF gruplarında patofizyolojik rolü kesin değildir. Çünkü, hayvan ve insan çalışmaları yapısal kalp hastalığı olan gruplarda yapılmıştır. Yani yapısal kalp hastalığı olmayan ve yeni başlamış AF'da tetikleyici olarak veya AF'un süreklilik kazanmasının sebebi olarak angiotensin sistemini suçlamak için henüz erkendir. Bu konuda yapılmış geniş ve farklı AF tiplerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ACE gen polimorfizminin AF'a meyil oluşturduğunu söylemek için henüz yeterli veri yoktur. Bu konuda yapılmış iki küçük çalışmada birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (92,93).

Angiotensin sisteminin AF'daki rolü anlaşıldıkça tedavide fizyopatolojik temele dayalı, belki de antiaritmiklere göre daha az yan etkisi olan farklı bir tedavi yöntemi oluşacaktır.

## 2.6. Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon

AF'da tedaviyi gözden geçirdiğimizde sinüs ritmine döndürme ve sinüs ritminde tutma çabalarının yanı sıra bunun başarılı olamadığı durumlarda hız kontrolü ve AF'dan kaynaklanan tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için geliştirilen antikoagülan tedavi stratejileri göze çarpmaktadır (1). Nonromatizmal AF'lu hastalarda yıllık %5 olan inme oranı AF'u olmayan kişilere kıyasla 2-7 kat artmıştır. Bu risk Framingham Kalp Çalışmasına göre romatizmal kalp hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre 17 kat artmıştır (98). AF'da inme riski yaş ile paralel olarak artmaktadır. AF'da tromboembolik olaylar genelde sol atriyumdaki (LA) trombüsten kaynaklansa da %25'e yakın kısmı da serebrovasküler hastalık, diğer kardiyak olaylar ve aort aterom plaklarından kaynaklanır (98).

**Trombüs Oluşum Mekanizması:** Kan stazı, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabl durum LA trombüs oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir. AF'da trombüs, sıklıkla sol atriyum apendiksinde (SAA) oluşur. SAA'de akım hızı azalmıştır. Spontan eko kontrast (SEK), trombüs, embolik olay döngüsü sık görülür .

AF'da sistemik ve atriyal vWF, sistemik fibrinojen, fibrin D-dimerleri, tromboglobulin ve PF-4 düzeyleri artmıştır, bu durum hiperkoagülabiliteye yatkınlık olduğunu göstermektedir. Trombosit aktivasyonunu önleyebilen antiagregan ilaçlar, koagülasyon sistemindeki aktivasyon artışını engelleyemedikleri için tromboembolik olaylardan korumada yetersiz kalmaktadır. AF'lu hastalarda sistemik prokoagulan durumun yanı sıra, LA'dan alınan kan örneklerinde de fibrinopeptid-A, trombin/antitrombin III kompleksi ve protrombin fragment F 1.2 de de artış bulunmuştur. Bu durum AF'da koagülasyon sisteminde bölgesel aktivasyonun da olabileceğini göstermektedir (99).

SEK, kan akım hızı, serum proteinleri (fibrinojen gibi) ve hematokrit düzeyi ile yakın ilişkilidir. AF'lu hastalarda SEK'in belirleyicileri LA çapı, SAA akım hızı, sol

ventrikül disfonksiyonu, serum fibrinojen, hematokrit düzeyi ve aort aterosklerozudur.

Hipertansiyon, AF'da inme riskini arttıran bir faktördür. HT, SAA akım hızı azalması, SEK ve trombüs artışı ile ilişkilidir. HT'de görülen sistolik ve diyastolik disfonksiyon da LA dinamikleri üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır. İleri yaşta AF'lu hastalarda tromboemboli riski fazladır. AF'lu hastalarda yaş ilerledikçe LA genişlemesi, SAA akım hızı azalması ve SEK varlığı, LA trombüsüne zemin hazırlamaktadır.

**Atriyal Fibrilasyonda İskemik İnme ve Sistemik Emboli Açısından Risk Sınıflaması:** AF'a hipertansiyon, kalp yetersizliği eşlik ettiğinde bu tür kardiyovasküler hastalığı olmayan AF'lu popülasyona göre inme riskinin daha fazla olduğu göze çarpmaktadır (3). Nonvalvüler AF olgularında, tromboemboli öyküsü olması, kalp yetersizliği, hipertansiyon, ileri yaş, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı olması bağımsız risk faktörleridir. Bu faktörlerdeki risk artışı Tablo-3'te gösterilmiştir. Kadın cinsiyet ve sol ventrikül disfonksiyonu bağımsız faktörler olmamakla birlikte inme ile ilişkilidirler. AF'a bağlı gelişen iskemik inmeli olguların yaklaşık yarısı 75 yaş üzeri hastalardır ve 75 yaş üzeri kadınlar daha fazla risk altındadır. Bu yaş grubunda antikoagülan kullanımına bağlı kanama riskinin artması düşüncesi, bu grupta antikoagülan kullanımında çekinceli davranmamıza neden olmaktadır.

Tablo-3: Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda emboli için risk faktörleri (Kaynak 1'den uyarlanmıştır.)

Risk Faktörleri	Kontrol Grubuna Göre Rölatif Risk
İnme veya Geçici İskemik Atak	2.5
Hipertansiyon Öyküsü	1.6
Konjestif Kalp Yetersizliği	1.4
İleri Yaş (her on yıl için)	1.4
Diabetes Mellitus	1.7
Koroner Arter Hastalığı	1.5

Transtorastik ekokardiyografi (TTE) bulguları, tromboembolik olay risk sınıflamasında yetersiz kalmaktadır. BAATAF ( Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation) çalışmasında, AF'da mitral anuler kalsifikasyon tromboembolik olayların belirleyicisi olarak öne sürülmüşken (100), SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) çalışmasında LA çapı ve sol ventrikül disfonksiyonu bağımsız değişkenler olarak vurgulanmıştır (101). Transözefajiyal ekokardiyografi (TEE), LA ve SAA trombüslerini, SAA fonksiyonunu ve diğer tromboemboliye neden olabilecek patolojileri göstermede TTE'ye üstündür. TEE'de LA ve SAA'da trombüs varlığı, azalmış SAA akım hızı, LA'da SEK ve proksimal aortada ateromatöz plak varlığı tromboemboli riskinin artışı ile paraleldir. AF'da TEE kılavuzluğunda elektif kardiyoversiyon (KV) stratejisi ve klasik konvansiyonel antikoagülasyon yöntemi ile yapılan KV karşılaştırılabilir sonuçlar vermektedir (102).

**Atriyal Fibrilasyonda İskemik İnme ve Sistemik Embolizmin Önlenmesinde Antitrombositler/Antikoagülan Tedaviler:** Onbeş yıl öncesinde, sadece romatizmal kalp kapaklı ve protez kapaklı AF'lu olgularda oral antikoagülan (OAK) tedavi verilmekte iken 1990 sonrası OAK'ların nonvalvüler AF'lu olgularda

da kullanılmaya başlanmıştır (1). Bu çalışmalar incelendiğinde uygun doz OAK'un, plaseboya oranla inme riskini %61 azalttığı görülmüştür (103). Hem birincil hem de ikincil korunmada risk azalması benzerdir. OAK'un en büyük sınırlılığı artmış kanama riskidir. Özellikle 75 yaş üstü grupta tromboemboli riskini önleyecek, kanama riskini artırmayacak OAK dozunu ayarlamak önemlidir. AF'da iskemik inmeyi önlemede hedef uluslararası normalizasyon oranı (INR) 2.0-3.0 arası olmalıdır. Yetmiş beş yaş üstünde ise INR yaklaşık 2.0 dolayında olmalıdır. OAK kullanmakta iken tekrar kardiyoembolik olay geçiren AF'lu hastalarda antitrombosit ajan eklenmesinden ziyade INR 3.0-3.5 arasında olacak şekilde OAK dozu arttırılabilir (1).

Aspirin, AF'lu hastalarda inmeye karşı ılımlı bir korunma sağlamaktadır. İnme riskini %19 oranında azaltmaktadır (103). Primer korunmada bu inme riski azalması %33 dolayında iken, sekonder korunmada risk azalması %11'lere inmektedir. HT ve DM olan AF'lu hastalarda aspirin daha etkili görünmektedir.

AF'da OAK kullanımını özetlemek gerekirse:

1. Uygun doz OAK, AF'lu hastalarda inmeyi önlemede aspirine kıyasla daha etkilidir.
2. Yüksek riskli AF'lu hastalar uygun doz OAK'dan aspirine göre daha fazla yarar görmektedir.
3. Düşük riskli AF'lu hastalarda ise OAK'un aspirine belirgin üstünlüğü yoktur.
4. Düşük doz OAK (INR<1.5) ve aspirinin beraber kullanımı, inme riskini azaltmada tek başına aspirin kullanımından daha etkilidir.
5. Yüksek doz OAK (INR>1.5) ve aspirin kullanımı ise özellikle yaşlı hastalarda intrakraniyal kanama riskini artırabilmektedir.
6. OAK yerine aspirin ile birlikte clopidogrel kullanımının etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli veri yoktur.
7. AF'da düşük risk grubunda önerilen aspirin dozu 80-325 mg/gün dür. Düşük riskli hastalarda inmede primer korunmada aspirin kullanımı yeterlidir.

**Sinüs Ritmine Döndürme ve Tromboembolizm:** KV sonrası tromboemboli riski %1-5 arasındadır. KV öncesi 3-4 hafta antikoagülan tedavi alan ve INR 2.0-3.0



arasında olan hastalarda bu risk en düşüktür. Şu an kabul edilen bilgiye göre 2 günden uzun süren AF'da antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Gerek spontan, gerek farmakolojik gerekse elektriksel KV sonrası LA ve SAA fonksiyonlarının geriye dönebilmesi için birkaç haftalık süreye ihtiyaç vardır. Berger ve Schweitzer, 32 çalışmanın analizinden elde ettikleri verilere göre; KV sonrası gelişen tromboembolik olayların %98'inin ilk 10 gün içinde geliştiğini bildirmişlerdir (104).

TEE ile SAA'de trombus saptanması KV sonrası gelişebilecek tromboembolik olaylar açısından yüksek risk taşıyan bir durumdur. Bu durumda KV öncesi ve sonrası en az 3-4 hafta antikoagülasyon uygulanması gereklidir. TEE kılavuzlu ve konvansiyonel antikoagülasyon verilerek yapılan iki KV stratejisini değerlendiren bir çalışmada 8 haftalık izlem sonunda benzer inme riski bulunmuş ve major kanama açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (102). TEE kılavuzlu KV'un avantajları, zaman kazancı ve hastanın kanama riskine maruz kaldığı sürenin kısa tutulması olarak öne sürülmektedir. Ancak yine de şu an en fazla kabul gören görüş klasik konvansiyonel OAK stratejisidir.

## **2.7. Atriyal Fibrilasyonda Kardiyoversiyon ve Nükslerin Önlenmesinde Antiaritmik Tedavi**

AF'da asıl tedavi yaklaşımı sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesidir. AF gelişimini takiben ilk 24-48 saat içinde olguların önemli bir kısmında spontan olarak sinüs ritmine dönüş olduğu gözlenmektedir (1). Ancak fibrilasyonda kalış süresi uzadıkça müdahalesiz sinüs ritmi elde edilmesi olasılığı azalmakta ve KV gerekli olmaktadır (1).

Sinüs ritminin KV ile sağlanması ve ritmin korunmasının başlıca iki türlü yararı mevcuttur. Birincisi, başarılı KV sonrası olguların kardiyak debilerinde artış olmaktadır. Bu fayda özellikle ventrikül yanıtı fazla, kalp yetmezliği, hipotansiyonu, anjinası olan ya da baş dönmesi, göz kararması gibi yakınmaları bulunan olgularda daha aşikârdır. İkincisi, KV sonrası sistemik tromboembolizm olasılığını ciddi oranda azaltmaktadır. Ancak KV ile her zaman sinüs ritmi elde etmek mümkün olmamaktadır. Bundan dolayı kronik AF'lu olgularda kalp hızının kontrolü ve

tromboembolizmi önlemek tedavinin esasını oluşturmaktadır (1). KV işlemi farmakolojik veya elektriksel olarak yapılabilir. KV tipleri arasında izlemde tromboemboli ve inme açısından fark yoktur.

**Farmakolojik Kardiyoversiyon:** Farmakolojik KV, AF'lu olgularda yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Farmakolojik KV, AF gelişiminden sonraki ilk 7 gün içinde uygulanırsa daha etkilidir (105). Ancak bu yöntem yine de elektrikli KV'dan daha az etkilidir. Persistan AF'lu hastalarda başarı şansı daha da düşüktür. Farmakolojik KV'da faydalanılan antiaritmik ilaçların kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki proaritmidir.

Farmakolojik KV'da pek çok ilaçtan yararlanılabilmektedir. Bunlardan kinidin en eski kullanımı olan ilaçlardan biridir (1). İdame doz ile AF'lu olguların yaklaşık %10-15'inde sinüs ritminin elde edildiği görülmektedir. Doz artışı ile başarı şansı artmaktadır, ancak bu durumda proaritminin yanısıra kinidinin bilinen diğer yan etkileri artmaktadır. Ülkemizde olmayan bir antiaritmik olan prokainamidin sinüs ritmi elde etmedeki başarısı %20-60 dolaylarında olmaktadır. Sınıf IC antiaritmiklerden, propafenon ve flekainid AF'da kullanımı konusunda FDA onayına sahip ve farmakolojik KV'da oldukça etkilidir. Flekainidin akut AF'un düzeltilmesinde %65'in üzerinde başarı sağladığı, propafenon, prokainamid, sotalol ve amiodaronun daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte propafenon oldukça toksik olan flekainide nazaran daha güvenlidir. Akut AF'un sonlandırılmasında propafenonun oral ve İV formları etkin ve güvenli şekilde kullanılmaktadır (1).

Amiodaronun KV'daki başarısı sınıf IA ya da IC kadar yüksek değildir, ancak sinüs ritmi elde edilmiş olgularda AF nüksünün önlenmesindeki faydası oldukça fazladır. İntravenöz sotalol kullanımı farmakolojik KV'da bir diğer seçenektir, fakat İV flekainid ya da ibutilid kadar etkili değildir. Ancak bu ilaçlardan daha az proaritmik etkisi vardır (1).

Yeni bir antiaritmik olan ibutilidin sadece İV formu vardır ve sadece akut olarak AF'un sinüs ritmine döndürülmesinde kullanılmaktadır. Ciddi ventriküler

aritmilere neden olabilir. Benzer bir ilaç olan dofetilid AF'nin sinüs ritmine çevrilmesinde az etkilidir.

Beta blokerlerin sempatik aktivasyonla indüklenen AF'ü tedavide ve önlemede yararlı olabileceği yönünde görüşler olmakla birlikte KV'da tek başlarına değil de özellikle sınıf I antiaritmiklerle kullanımı daha çok kabul görmektedir (1). Digoksinin farmakolojik KV'daki yararı konusunda yapılmış pek çok çalışmada plasebodan üstün olmadığı ortaya konmuştur. Ancak bu ajan AF'un kalp yetmezliğine bağlı olduğu olgularda sinüs ritminin elde edilmesinde yararlı olabilir. Bugün için digoksinin AF'da esas kullanım amacı ventrikül yanıtının kontrolüdür (1).

**Elektriki Kardiyoversiyon:** Elektriki KV eksternal ya da internal KV şeklinde yapılmaktadır. Genellikle tavsiye edilen eksternal KV'un internal KV'dan önce düşünülmesi, eksternal KV'un başarısız olduğu ya da yapılmasına mani bir halin mevcut olduğu vakalarda internal KV'un gerçekleştirilmesidir.

AF'da sinüs ritminin sağlanmasında en seçkin tedavi yaklaşımlarından biri de eksternal KV'dur. Lown ve ark. tarafından 1962'de tanımlanmasından bu yana eksternal KV, kronik AF'da sinüs ritminin sağlanması için standart tedavi şekillerinden biri olmuştur (106). Sol atriyum çapının 5 cm'den az olduğu, AF'un yeni geliştiği, kalp yetmezliğinin bulunmadığı, altta yatan hipertiroidizm, miyokard infarktüsü, pulmoner embolizm ve hipertansif kalp hastalığının olmadığı durumlarda başarı şansı daha fazladır. Eksternal KV'da düşük enerji miktarında başarı oranının az olması nedeniyle düşük enerji miktarı yerine doğrudan yüksek enerji ile başlanması önerilmektedir (1).

Eksternal KV'da tromboembolik olaylar nadir olmayarak ortaya çıkabilir. Sinüs ritmine dönüş sonrası emboli riski %0-7 arasında değişmektedir. Önceden emboli öyküsü olanlar, protez kapağı olanlar, mitral darlığı olanlar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (1). Eksternal KV'dan sonra ventrikül aritmileri oluşabilir. Bu aritmiler genellikle şokun uygunsuz senkronizasyonu sonucunda ST veya T dalgası sırasında verilmesine bağlıdır. Sinüs ritminin sağlanması sonrasında sinüs düğüm disfonksiyonu veya ileri derecede atrio-ventriküler blok ortaya çıkabilir (1).

Ayrıca yüksek dozlardaki işlemlerden sonra ventrikül disfonksiyonu, nadiren akciğer ödemi gelişebilir.

**Kardiyoversiyondan Sonra Atrial Fibrilasyon Nükslerinin Önlenmesinde Antiaritmik Tedavi:** Gerek eksternal, gerekse internal KV'dan sonra nükslerin önlenmesinde antiaritmik tedavinin önemi büyüktür. Bu amaçla kullanılan amiodaronun AF'lu hastalarda sinüs ritminin idamesi için etkili olduğu gösterilmiş, fakat plasebo ile karşılaştırıldığında uzun dönemde ciddi yan etkiler bildirilmiştir (107). Amiodaron ile yapılan 403 hastayı içeren Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF) çalışmasında 1 aylık takip sonunda hastaların %69'unda AF nüksü önlenmiştir (108). Fakat sotalol ve propafenon bu başarıyı gösterememiştir (herikisi için %39). Persistan AF'lu hastalarda sinüs ritminin idamesinde amiodaronun kullanıldığı az sayıda prospektif çalışma vardır, fakat kontrollü olmayan çalışmalarda son ajan olarak amiodaron verildiğinde başarılı sonuçlar olduğu bildirilmiştir ve özellikle kalp yetmezliği olan AF'lu hastalarda kullanılması önerilmektedir (1). KV sonrası antiaritmik verilen hastalarda yapılan bir çalışmada 6 aylık izlem sonunda sinüs ritminin muhafazasında amiodaronun kinidinden daha etkili olduğu saptanmıştır (109). Amiodaron ile sinüs ritminde kalan hastalar %83 iken, kinidin verilen hastalarda bu oran %43 idi (109). Kontrollü olmayan başka bir çalışmada, persistan AF'lu 84 hastada önceki tedavinin başarısız olduğu vakalara amiodaron verilip 3 yıl izlem sonunda bu hastaların %53'ünün sinüs ritminde kaldığı görülmüştür. Diğer çalışmalarda, amiodaronun sinüs ritminin idamesi için tercih edilecek önemli bir ilaç olduğunu desteklemektedir (1).

Propafenon sinüs ritminin sağlanmasında ve idamesinde başarı ile kullanılan bir ajandır. Yüz AF hastasını içeren bir çalışmada 12 aylık izlem sonunda propafenonun sotalol ile benzer etkiye sahip olduğu görülmüştür (110). Kliniğimizde yapılan, propafenonun başarılı KV sonrası sinüs ritminin idamesindeki uzun dönem etkinliğini inceleyen bir çalışmada 15 aylık izlem sonunda propafenon kolunda sinüs ritminde kalma oranı %65 iken kontrol grubunda bu oran %39 (p=0.015) olarak bulunmuştur (111). Diğer kontrollü olmayan çalışmalar da sinüs ritminin idamesinde propafenonun etkinliğini desteklemektedir (1). Ayrıca, diğer sınıf IC ilaçlar gibi

propafenon da sol ventrikül disfonksiyonu veya iskemik kalp hastalığında kullanılması önerilmemektedir (1).

Kinidinle ilgili yapılmış altı çalışmayı inceleyen bir metaanalizde KV sonrası bir yıllık takipte kinidin alan grubun sinüs ritminde kalma oranı plaseboda fazlaydı (1). Ancak ölüm oranı kinidin grubunda daha fazla bulunmuştur (1). Diğer bir çalışmada elektriki KV sonrası sinüs ritminin idamesinde sotalol ve kinidinin benzer etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (1).

Sotalol de başarılı kardiyoversiyon sonrası, AF nükslerini önlemek için kullanılmaktadır. Kontrollü olmayan bir çalışmada propafenonun başarısız olduğu hasta grubuna sotalol verilmiştir. Altı aylık izlem sonrası bu hastaların %27'sinin sinüs ritminde kaldığı görülmüştür (112). Dofetilid nispeten daha yeni bir ajandır. Çift kör randomize çalışmalar, AF'da nükslerin önlenmesinde dofetilid'in etkinliğini desteklemektedir. Örneğin, SAFIRE-D çalışmasında dofetilid'in 125, 250 ve 500 mcg'lik günlük dozlarında 6 ayın sonunda hastaların sinüs ritminde kalma oranları sırasıyla %40, %52 ve %66, plaseboda ise %21 olduğu saptanmıştır (113). EMERALD çalışmasında günlük 125, 250 ve 500 mcg'lik dofetilid alan hastaların sinüs ritminde kalma oranları sırasıyla %51, %57 ve %71 iken plaseboda bu oran %25 ve sotalol'da %60 idi (114).

Beta blokerlerle ilgili randomize bir çalışmada paroksizmal AF'lu hastalara 50 mg atenolol kullanıldığında sotalol verilen gruba benzer şekilde semptomların ve AF sürelerinin azaldığı ve atenololün plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (115). Plasebo kontrollü bir çalışmada 394 hastada KV sonrası nüksü önlemede metoprololün orta derecede etkili olduğu saptandı (116).

Digoksin AF'da ventrikül yanıtını kontrol altında tutmada yararlı olmasına rağmen AF nüksünü önlemede etkisinin olmadığı görülmüştür. Benzer olarak verapamil ve diltiazemin AF nüksünü önlemede etkinliğini destekleyen kanıt yoktur (1).

Kullanılan antiaritmik ilaçların hepsinin az yada çok yan etkisinin olduğu unutulmamalı ve ilaç seçiminde yan etkiler ve hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

**Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Ritim-Hız Kontrol Yöntemlerinin Karşılaştırılması:** Ritim kontrolü ve hız kontrolü yöntemlerini karşılaştıran randomize çalışmalar kısa süre önce sonuçlanmış ve verileri yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan ilk yayınlananı Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) çalışmasıdır (5). PIAF randomize olarak düzenlenmiş bir pilot çalışmadır ve ritim kontrolü ile hız kontrolü yöntemlerini karşılaştırmaktadır. Çalışma 252 hastayı içermektedir AF'a bağlı semptomların yanında egzersiz toleransında iyileşmenin de test edildiği bir araştırmadır. Persistan AF tanımlayan 125 hastaya diltiazem ve 127 hastaya ise amiodaron verilmiştir. Bir yıl sonunda her iki grup arasında semptomlarda iyileşme ve mortalitede anlamlı fark bulunmamıştır. Hayat kalitesinde, anket sonuçlarında anlamlı fark bulunmazken, ritim kontrolü daha iyi egzersiz toleransına sahiptir. İlaç yan etkileri ve hastaneye tekrar yatırılma oranları ritim kontrolü grubunda daha sık gözlenmiştir.

“Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management” (AFFIRM) çalışması, ritim kontrolü ve hız kontrolü yöntemlerini karşılaştıran primer sonlanma noktası total mortalite olan geniş çaplı, 4060 hastanın ortalama 3.5 yıl izlendiği bir çalışmadır (6). Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde her iki tedavi yöntemi arasında mortalite yönünden anlamlı fark bulunmazken, ritim kontrolü grubunda daha fazla ölüm görülmüştür. İnme oranları, hayat kalitesi ve fonksiyonel kapasite yönünden fark bulunmamıştır. Ritim kontrol grubunda hastaneye yatırılma, bradikardik arrest ve torsades de pointes türü aritmi daha fazla gözlenmiştir. Bu çalışmanın diğer önemli bir sonucuda tromboemboli için riskli grupta sinüs ritmi sağlansa bile mutlaka antikoagülan tedavinin sürdürülmesi gerekliliğidir.

Başka bir randomize çalışma ise, çok merkezli “Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent AF” (RACE) klinik çalışmasıdır (7). Kardiyovasküler ölüm, kalp yetersizliğinden yatırılma, tromboembolik olaylar ve yan etkilerden

oluşan sonlanma noktaları hız kontrol grubunda %17.2, ritim kontrol grubunda ise %22.6 olarak bulunmuş ve anlamlı farklılık saptanmıştır. Kardiyovasküler ölüm oranı hız kontrolünde %7, ritim kontrolünde %6.7 bulunmuştur.

Ritim kontrolü veya hız kontrolü tercih edilirken her hasta kendi klinik durumuna göre değerlendirilmeli ve ilaçların yan etkileri göz önüne alınarak hastaya uygun strateji seçilmelidir.

### 3. METOD

**Hastalar:** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Şevket Demirel Kalp Merkezine Mayıs 2002 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında başvuran AF'ü olan hastalar alındı. Çalışma prospektif olarak planlandı. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi ve çalışmaya katılmayı kabul etmişlerdi. Çalışma grubuna AF'ü olan 85 hasta alındı. Kontrol grubuna ise sağlıklı bireylerden oluşan 30 kişi dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubunun hs-CRP, IL-6 ve plazma renin aktiviteleri ölçülerek gruplar arasında karşılaştırıldı. Daha sonra AF süresine ve etiyolojisine göre sınıflandırılarak ölçülen parametreler subgruplar arasında karşılaştırıldı.

**Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırılması:** AF sınıflandırılması ACC/AHA/ESC'nin 2001 yılında yayınlanan kılavuzuna göre yapıldı (1). Buna göre, AF süresi 7 günden az olanlar yeni başlangıçlı AF olarak tanımlandı. AF süresi 7 günden uzun olan hastalar ise kronik AF olarak tanımlandı. Kronik AF'nu olan hastalarda kendi içinde iki gruba ayrıldılar. AF'nu 7 günden uzun olup sinüs ritmine döndürülebilenler persistan AF ve sinüs ritmine döndürülemeyen veya sinüs ritmine döndürülme endikasyonu olmayan hastalar permanan AF olarak tanımlandı.

**Ekokardiyografik Ölçümler:** Çalışmaya alınan bütün hastalara TTE yapıldı. Hastalara rutin TEE yapılmadı. AF tedavi planı içerisinde uygun endikasyon olan hastalara TEE yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, GE Vingmed Sistem V (Norway) cihazı ile yapıldı. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, sol ventrikül duvar kalınlıkları, sol atriyum çapı ve ejeksiyon fraksiyonu M-Mode tekniğiyle American Ekokardiyografi Cemiyetinin kılavuzuna göre ölçüldü (117).

#### **Kan Tetkikleri :**

**hs-CRP:** Brakiyal venden kan alınıp serumu ayrılarak -70 °C'de saklandı. Daha sonra serumlarda Abbot Aeroset Automated Instrument Analyzer (Abbot Laboratories Abbot Park IL 60064) cihazı ile immunoturbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Bu test ile ölçülebilen minimum ve maksimum değerler 0.005-16 mg/dl'dir. Normal değerler olarak 0-0.5 mg/dl alındı.



**IL-6:** Brakiyal venden alınan kan örneği Na<sub>2</sub>EDTA'lı tüpe konarak santrüfuj edildi ve plazmaları ayrılarak -70 °C'de saklandı. Plazma IL-6 düzeyleri IL-6 EASIA KIT (Biosource Europe S.A. Belgium) kullanılarak immunoenzymometric yöntemle daha önce belirtilen şekilde ölçüldü (118). Sonuçlar pg/ml cinsinden ifade edildi. Beklenen normal değerler 3-8.5 pg/ml idi.

**Plazma renin aktivitesi:** Supin pozisyonda en az 30 dakikalık istirahat sonrası brakiyal venden kan alınarak Na<sub>2</sub>EDTA'lı tüpe konarak santrüfuj edildi ve plazmaları ayrılarak -20 °C'de saklandı. Anjiotensin-I RIA KIT (Immunotech, Czech Republic) kullanılarak radyoimmunoassay yöntemiyle plazma anjiotensin-I düzeyleri ölçüldü. Daha sonra her hasta için daha önceden belirtilen yönteme göre anjiotensin-I değerleri üzerinden plazma renin aktivitesi hesaplandı (119). Plazma renin aktivitesinin istirahat halindeki normal değeri 0.5-1.9 (ng/mL)/saat arasındadır.

#### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

- 1- Kronik inflamatuvar, hepatik ve malin hastalığı olan hastalar
- 2- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- 3- Son iki ay içinde cerrahi girişim geçiren hastalar
- 4- Koroner arter hastalığı olan hastalar
- 5- ACE-İ ve ARB kullanan hastalar
- 6- Anti-inflamatuvar ilaç kullanan hastalar
- 7- Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf-4 olan hastalar
- 8- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40 olan hastalar

**İstatistiksel Analiz:** Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler t test veya Mann-Whitney-U test, kategorik değişkenler ise ki-kare testi veya Fischer exact test ile karşılaştırıldı. AF varlığının, hs-CRP ve IL-6 yüksekliğinin bağımsız belirleyicilerinin tespitinde multivaryant-lojistik regresyon analizi kullanıldı. AF süresini etkileyen faktörlerin analizinde pearson korelasyonu kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Tüm AF grubunun ve kronik AF sub grubunun yaş ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak daha büyük iken yeni başlangıçlı AF sub grubunun yaş ortalamaları kontrol grubu ile benzerdi. Çalışma grubunun diğer demografik özellikleri, AF için risk faktörleri Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: TümAF ve AF subgruplarında demografik özellikler ve AF için risk faktörleri.

	Tüm AF (n:85)	Yeni Başlangıçlı AF (n:30)	Kronik AF (n:55)	Kontrol (n:30)	P değeri
Yaş (yıl)	61,9±12,9	56,5±16,9	64,8±8,9	53,1±9,2	p <sub>1</sub> :0.001 p <sub>2</sub> :0.33 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.017
Cins (erkek)	%50,6	%60	%45,5	%46,7	p <sub>1</sub> :0.7 p <sub>2</sub> :0.3 p <sub>3</sub> :0.9 p <sub>4</sub> :0.2
AF Süresi (gün)	231±245	3,7±3,2	355±221	-	p <sub>1</sub> : p <sub>2</sub> : p <sub>3</sub> : p <sub>4</sub> :0.000
Hipertansiyon (%)	%34,1	%33,3	%34,5	0	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.001 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.91
LVH (%)	%25,9	%30	%23,6	0	p <sub>1</sub> :0.002 p <sub>2</sub> :0.001 p <sub>3</sub> :0.004 p <sub>4</sub> :0.5
Kapak Hastalığı (%)	%61,2	%36,7	%74,5	0	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.001

AF: Atriyal fibrilasyon, LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, p<sub>1</sub>: Tüm AF ile kontrol grubu arası, p<sub>2</sub>: Yeni başlangıçlı AF ile kontrol grubu arası, p<sub>3</sub>: Kronik AF ile kontrol grubu arası, p<sub>4</sub>: Yeni başlangıçlı AF ile Kronik AF arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Yine tüm AF grubunun ve AF subgruplarının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları kontrol grubundan daha düşük iken sol atriyum çapları daha büyük bulundu. Ekokardiyografik ölçümler Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: TümAF ve AF subgruplarında ekokardiyografik parametreler.

	Tüm AF (n:85)	Yeni Başlangıçlı AF (n:30)	Kronik AF (n:55)	Kontrol (n:30)	P değeri
LVEDÇ (mm)	48,9±5,6	47,4±5,5	49,7±5,6	48,7±3,6	p <sub>1</sub> :0.81 p <sub>2</sub> :0.28 p <sub>3</sub> :0.3 p <sub>4</sub> :0.06
LVESÇ (mm)	32,2±6,1	30±5,8	33,1±6,2	28,9±2,9	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.2 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.058
IVS (mm)	11,4±1,8	11,7±2,1	11,3±1,6	9,9±0,8	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.27
PW (mm)	10,7±1,4	10,7±1,7	10,7±1,3	9,6±0,8	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.002 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.88
EF (%)	62,8±8,5	64,8±7	61,7±9,1	69,8±2,2	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.001 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.11
LA (mm)	48,3±9	41,4±7,1	52±7,7	36±2,3	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.000

AF: Atriyal fibrilasyon, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Posterior duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı, p<sub>1</sub>: Tüm AF ile kontrol grubu arası, p<sub>2</sub>: Yeni başlangıçlı AF ile kontrol grubu arası, p<sub>3</sub>: Kronik AF ile kontrol grubu arası, p<sub>4</sub>: Yeni başlangıçlı AF ile Kronik AF arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Univaryant analizde hs-CRP ile ilişkili faktörler olarak AF varlığı (p<0.001), hafif derecede bozuk sol ventrikül fonksiyonu (p<0.034) ve ileri yaş (0.045) olarak

tespit edildi. Kapak hastalığı olan hastalarda hs-CRP düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. hs-CRP ile ilişkili diğer faktörler Tablo-6’da gösterilmiştir.

Tablo-6: Univaryant analizde hs-CRP ile ilişkili faktörler.

	hs-CRP, mg/dl		
	(+)	(-)	P değeri
Hafif düşük EF (%40-60) (n:36)	0,71±0,62	0,46±0,49	0.019
LA büyüklüğü (LA>50 mm)(n:37)	0,59±0,4	0,51±0,6	0.44
Erkek cinsiyet (n:57)	0,55±0,62	0,52±0,47	0.81
HT (n:29)	0,67±0,68	0,49±0,49	0.1
Kapak Hastalığı (n:52)	0,65±0,56	0,45±0,53	0.054
LVH (n:22)	0,57±0,35	0,53±0,59	0.09
AF varlığı (n:85)	0,64±0,6	0,24±0,1	0.000
İleri yaş (>65) (n:50)	0,66±0,58	0,44±0,5	0.04

hs-CRP: Yüksek sensitif C-reaktif protein, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, HT: Hipertansiyon, LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, AF: Atriyal fibrilasyon.

Univaryant analizde IL-6 ile ilişkili olarak sadece AF varlığı (p<0.04) tespit edildi. IL-6 ile diğer parametrelerin ilişkisi Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: Univaryant analizde IL-6 ile ilişkili faktörler.

	IL-6, pg/ml		
	(+)	(-)	P değeri
Hafif düşük EF (%40-60) (n:36)	50±144	80±134	0.28
LA büyüklüğü (LA>50 mm)(n:37)	55±116	61±152	0.83
Erkek cinsiyet (n:57)	52±159	66±122	0.62
HT (n:29)	73±129	54±145	0.78
Kapak Hastalığı (n:52)	71±177	49±103	0.42
LVH (n:22)	37±80	64±152	0.25
AF varlığı (n:85)	75±161	14±13	0.001
İleri yaş (>65) (n:50)	55±107	62±163	0.81

IL-6: İnterlökin-6, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, HT: Hipertansiyon, LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, AF: Atriyal fibrilasyon.

Univaryant analizde hiçbir parametre plazma renin aktivitesinin belirleyicisi olarak bulunmadı. Sadece LVH olmayan hastalarda olanlara göre plazma renin aktivitesi daha yüksek bulundu ancak istatistiki anlamlılık sınırına ulaşmadı. Plazma renin aktivitesi ile ilişkili faktörlerin analizi Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8: Univaryant analizde plazma renin aktivitesi ile ilişkili faktörler.

	Renin, (ng/ml)saat		
	(+)	(-)	P değeri
Hafif düşük EF (%40-60) (n:36)	0,95±1,08	1,08±1,1	0.56
LA büyüklüğü (LA>50 mm)(n:37)	1,15±1,4	0,91±0,83	0.26
Erkek cinsiyet (n:57)	0,97±0,94	1,01±1,22	0.86
HT (n:29)	0,9±0,7	1,02±1,19	0.82
Kapak Hastalığı (n:52)	1,06±1,4	0,93±0,74	0.49
LKH (n:22)	0,73±0,54	1,05±1,17	0.39
AF varlığı (n:85)	1,05±1,21	0,81±0,6	0.3
İleri yaş (>65) (n:50)	1,09±1,45	0,91±0,69	0.4

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, HT: Hipertansiyon, LKH: Sol ventrikül hipertrofisi, AF: Atrial fibrilasyon.

Tüm AF ve AF subgrupları arasında hs-CRP, IL-6 ve plazma renin aktivitesi değerleri Tablo-9'da gösterildi. AF'u olan tüm hastaların hs-CRP ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken renin düzeyleri arasında fark bulunmadı. AF subgruplarına bakıldığında kronik AF'lu hastaların hs-CRP ve IL-6 düzeyleri akut AF'lu hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine Akut AF'nu olan hastaların hs-CRP ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Subgrupların plazma renin aktiviteleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-9: Tüm AF ve AF subgruplarında hs-CRP, IL-6 ve plazma renin aktivitesi değerleri.

	Tüm AF (n:85)	Yeni Başlangıçlı AF (n:30)	Kronik AF (n:55)	Kontrol (n:30)	P değeri
hs-CRP (mg/dl)	0,64±0,6	0,43±0,27	0,75±0,7	0,24±0,1	p <sub>1</sub> :0.000 p <sub>2</sub> :0.001 p <sub>3</sub> :0.000 p <sub>4</sub> :0.004
IL-6 (pg/ml)	75±161	43±57	93±194	14±13	p <sub>1</sub> :0.001 p <sub>2</sub> :0.011 p <sub>3</sub> :0.004 p <sub>4</sub> :0.08
Plazma renin aktivitesi (ng/ml)/saat	1,05±1,21	1,03±0,88	1,06±1,36	0,81±0,6	p <sub>1</sub> :0.3 p <sub>2</sub> :0.27 p <sub>3</sub> :0.34 p <sub>4</sub> :0.9

AF: Atriyal fibrilasyon, hs-CRP: Yüksek sensitif C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6. p<sub>1</sub>: Tüm AF ile kontrol grubu arası, p<sub>2</sub>: Yeni başlangıçlı AF ile kontrol grubu arası, p<sub>3</sub>: Kronik AF ile kontrol grubu arası, p<sub>4</sub>: Yeni başlangıçlı AF ile Kronik AF arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Başka bir subgrup analizi de AF etyolojisine göre yapıldı. AF etyolojisinde herhangi bir yapısal kalp hastalığı olmayan hastalar lone AF grubuna alındı. Yapısal kalp hastalığı olan hastalar sekonder AF grubuna alındı. HT'ü olup yapısal kalp hastalığı olmayan hastalar da sekonder AF grubuna dahil edildi. Sekonder AF'lu hastaların yaş ve AF süreleri lone AF'dan uzun bulundu. Ancak lone AF'lu hastaların yaş ortalamaları kontrol grubu ile benzerdi. Lone AF ve sekonder AF'lu hastaların demografik özellikleri ve AF risk faktörleri Tablo-10'da gösterildi.

Tablo-10: Lone AF ve Sekonder AF'lu hastaların demografik özellikleri ve AF için risk faktörleri.

	Lone AF (n:18)	Sekonder AF (n:67)	Kontrol (n:30)	P değeri
Yaş (yıl)	54,6±17,4	63,9±10,7	53,1±9,2	p <sub>1</sub> :0.7 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.035
Cins (erkek)	%66,7	%46,3	%46,7	p <sub>1</sub> :0.17 p <sub>2</sub> :0.9 p <sub>3</sub> :0.12
AF Süresi (gün)	85,2±139	270±253	-	p <sub>1</sub> :0.001 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :
Hipertansiyon (%)	0	%43.3	0	p <sub>1</sub> : p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.001
LVH (%)	0	%32,8	0	p <sub>1</sub> : p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.005
Kapak Hastalığı (%)	0	%77,6	0	p <sub>1</sub> : p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.000

AF: Atriyal fibrilasyon, LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, p<sub>1</sub>: Lone AF ile kontrol grubu arası, p<sub>2</sub>: Sekonder AF ile kontrol grubu arası, p<sub>3</sub>: Sekonder AF ile Lone AF arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Lone AF ve sekonder AF'lu hastaların ekokardiyografik ölçümleri Tablo-11'de gösterilmiştir. Lone AF ve sekonder AF arasındaki ekokardiyografik parametrelere bakıldığında ise lone AF ve sekonder AF'lu hastaların EF'ları kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken LA çapları kontrol grubundan anlamlı olarak büyük bulundu. Sekonder AF ve lone AF kendi aralarında değerlendirildiğinde sekonder AF'lu hastaların EF'ları lone AF'den daha düşük, LA çapları ise daha büyük bulundu.



Tablo-11: Lone AF ve sekonder AF'lu hastaların ekokardiyografik ölçümleri.

	Lone AF (n:18)	Sekonder AF (n:67)	Kontrol (n:30)	P değeri
LVEDÇ (mm)	47,9±3,7	49,1±6	48,7±3,6	P <sub>1</sub> :0.45 p <sub>2</sub> :0.63 p <sub>3</sub> :0.66
LVESÇ (mm)	29,7±3,9	32,8±6,5	28,9±2,9	P <sub>1</sub> :0.48 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.09
IVS (mm)	10,7±0,8	11,6±1,9	9,9±0,8	P <sub>1</sub> :0.008 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.07
PW (mm)	9,9±0,8	10,9±1,5	9,6±0,8	P <sub>1</sub> :0.23 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.004
EF (%)	66,6±3,6	61,7±9,2	69,8±2,2	P <sub>1</sub> :0.002 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.056
LA (mm)	39,5±5,1	50,7±8,3	36±2,3	P <sub>1</sub> :0.049 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.000

AF: Atriyal fibrilasyon, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Posterior duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı, p<sub>1</sub>: Lone AF ile kontrol grubu arası, p<sub>2</sub>: Sekonder AF ile kontrol grubu arası, p<sub>3</sub>: Sekonder AF ile Lone AF arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Lone AF ve sekonder AF grupları arasında hs-CRP, IL-6 ve plazma renin aktivitesi değerleri karşılaştırıldığında, sekonder AF grubunda hs-CRP ve IL-6 değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.000, p<0.003). Ancak lone AF grubunda bu parametreler kontrol grubu ile benzerdi. Plazma renin aktivitesi ise gruplar arasında benzer bulundu. Sekonder AF ile lone AF karşılaştırıldığında ise hs-CRP değerleri sekonder AF grubunda lone AF grubuna göre daha yüksek olma eğilimindeydi (p<0.054). IL-6 değerleri ise lone AF ve sekonder AF grupları arasında benzerdi. Lone AF, sekonder AF ve kontrol gruplarının hs-CRP, IL-6 ve plazma renin aktivitesi değerleri Tablo-12'de gösterildi.

Tablo-12: Lone AF ve sekonder AF'lu hastaların hs-CRP, IL-6 ve plazma renin aktivitesi değerleri.

	Lone AF (n:18)	Sekonder AF (n:67)	Kontrol (n:30)	P değeri
hs-CRP (mg/dl)	0,45±0,44	0,69±0,63	0,24±0,1	p <sub>1</sub> :0.28 p <sub>2</sub> :0.000 p <sub>3</sub> :0.054
IL-6 (pg/ml)	65±130	78±169	14±13	p <sub>1</sub> :0.52 p <sub>2</sub> :0.003 p <sub>3</sub> :0.21
Plazma renin aktivitesi (ng/ml)/saat	1,07±0,89	1,05±1,2	0,81±0,6	p <sub>1</sub> :0.5 p <sub>2</sub> :0.35 p <sub>3</sub> :0.44

AF: Atriyal fibrilasyon, hs-CRP: Yüksek sensitif C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6. p<sub>1</sub>: Lone AF ile kontrol grubu arası, p<sub>2</sub>: Sekonder AF ile kontrol grubu arası, p<sub>3</sub>: Sekonder AF ile Lone AF arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Kronik AF'u olan hastalar kendi içinde persistan AF ve permanent AF olarak ayrılarak subgrup analizi yapıldı. Permanent AF grubunda AF süresi daha uzun ve LA çapı daha büyük bulundu. Her iki grubun EF'u benzerdi. Her iki grupta hs-CRP, IL-6 ve plazma renin aktivitesi düzeyleri benzerdi. Permanent AF ile persistant AF grupları arasında HT, LVH ve kapak hastalığı sıklığı benzerdi. Her iki grubun özellikleri Tablo-13'de gösterildi.

Tablo-13: Permanent ve persistan AF gruplarının demografik, ekokardiyografik özellikleri ve inflamasyon markerleri.

	Permanent AF (n:31)	Persistant AF (n:24)	P değeri
Yaş (yıl)	64,8±9,5	64,9±8,3	0.93
Cins (erkek)	%45,2	%54,8	0.9
AF Süresi (gün)	427,6±182,5	263,1±236	0.002
hs-CRP (mg/dl)	0,61±0,42	0,94±0,92	0.35
IL-6 (pg/ml)	91±149	95±144	0.83
Plazma renin aktivitesi(ng/ml)/saat	1,22±1,47	0,85±1,21	0.052
LVEDÇ (mm)	51,2±6,5	47,7±3,4	0.029
LVESÇ (mm)	34±7,4	32±4	0.51
IVS (mm)	11,4±1,8	11,1±1,3	0.67
PW (mm)	10,9±1,4	10,6±1,1	0.38
EF (%)	61,7±9,1	61,6±9,5	0.93
LA (mm)	54,9±8,4	48,3±4,4	0.002

AF: Atriyal fibrilasyon, hs-CRP: Yüksek sensitif C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin6. LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Posterior duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı.

Multivaryant-lojistik regresyon analizinde AF varlığının bağımsız belirleyicisi olarak ileri yaş (OR:0.8, 95 % CI: 0.6-1, p<0.05), EF (OR:0.3, 95 % CI: 0.13-0.88, p<0.02) ve hs-CRP yüksekliği (OR: 8344, 95 % CI: 0,81-8543, p<0.05) bulundu. Öte yandan hs-CRP yüksekliğinin bağımsız belirleyicisi olarak sadece AF varlığı (t:2.5, p<0.013) bulundu.

AF süresini etkileyen faktörlerin analizinde pearson korelasyonu kullanıldı. Korelasyon analizinde AF süresi ile yaş ( $r:0,325$   $p<0.000$ ), EF ( $r:-0,26$   $p<0.005$ ) ve hs-CRP ( $r:0,25$   $p<0.007$ ) arasında anlamlı korelasyon bulundu.

## 5. TARTIŞMA

AF düzensiz atriyal aktivasyon ve atriyal mekanik fonksiyonların kaybı ile karakterize bir ritim bozukluğudur. Sıklıkla ventriküler yanıt hızlı ve düzensizdir. AF, erişkin toplumda sık görülüp insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Aynı zamanda, AF en sık hastaneye yatış gerektiren aritmidir. AF önemli bir moridite ve mortalite nedeni olup ölüm oranını 2 kat arttırmaktadır (1).

AF tedavisinde başlıca iki yöntem mevcuttur. Birincisi, sinüs ritminin elde edilmesi ve bu ritmin idamesi, ikincisi ise ventriküler hız kontrolü ile birlikte antikoagülasyondur. Sinüs ritminin sağlanması her hastada mümkün olmamaktadır. Sinüs ritmine döndürülen hastaların neredeyse yarıya yakınında antiaritmik tedaviye rağmen AF nüks etmektedir (1). Ayrıca antiaritmiklerin ciddi yan etkileri bu tedavi stratejisini sınırlamaktadır. Diğer taraftan antikoagülan kullanımı, sıkı INR kontrolü ve kanama komplikasyonlarını beraberinde getirmektedir.

Yeni yayınlanan AFFIRM ve RACE çalışmalarında, ritim kontrolünün hız kontrolüne üstün olmadığı bulunmuştur (6,7). Aksine kullanılan antiaritmiklerin yan etkilerine bağlı ölüm oranı artma eğiliminde ( $p=0.08$ ) ve hastaneye yatışlar daha sık olmuştur ( $p<0.05$ ) (6). Bu sonuçlar, ilgiyi AF'un patofizyolojisine çevirmiştir. Dolayısıyla, AF'da patofizyolojik temellere dayalı yeni tedavi stratejileri önem kazanmıştır.

AF patofizyolojisi ile ilgili iki yeni yaklaşım popüler olmuştur. Bunlardan birisi inflamasyon diğeri atriyumlardaki lokal renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonudur (8,10). Çalışmamızda da AF patogenezi ile ilgili olarak sistemik inflamasyonun göstergesi olan hs-CRP ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi. Buna ilave olarak, renin anjiyotensin sisteminin sistemik aktivasyonunun bir göstergesi olan plazma renin aktivitesi araştırıldı. Önceki çalışmalarda (8) AF'da hs-CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak IL-6 düzeylerini araştıran çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Yine AF'da atriyumlarda hayvan ve insan biyopsi çalışmalarında lokal renin anjiyotensin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir (13,15). Ancak, sistemik renin-anjiyotensin aktivasyonunun AF patogenezindeki rolü belirsizdir.

**Atriyal Fibrilasyon ve İnflamasyon:** Çalışmamızda, inflamasyon göstergesi olan hs-CRP tüm AF hastalarında kontrol grubuna göre yaklaşık 2-3 kat yüksek bulundu ( $p<0.000$ ). İlk kez insanda, atriyal biyopsi ile AF'da inflamasyon gösterildikten sonra klinik olarak postoperatif AF gelişiminde inflamasyonun tetikleyici olduğu bildirilmiştir (10,11). Postoperatif hastaları içermeyen AF çalışmasında, Chung ve ark. AF hastalarında CRP'nin yaklaşık 2 kat arttığını ve bu artışın AF'un süreklilik kazanmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (8). Bulgularımız, AF'da sistemik inflamasyon göstergesi olan CRP'nin arttığını gösteren bu çalışmalarla uyumludur.

Diğer bir inflamasyon göstergesi olan IL-6'nın karaciğerdeki sentezi CRP tarafından uyarılmaktadır. Çalışmamızda IL-6 tüm AF hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). AF'da inflamasyon belirleyicilerin anormal trombogenezle ilişkisini araştıran bir çalışmada IL-6 düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir (120). Ancak bu artış zayıftır ( $p=0.045$ ) ve bu çalışmaya sadece non-romatik AF hastaları alınmıştır. Bizim çalışmamıza ise romatik AF vakaları da dahil edilmiştir. Bu çalışmada AF'un patogenezi, tetiklenmesi ve kronikleşmesi ile IL-6 ilişkisi incelenmemiştir. Gaudino ve ark. tarafından postoperatif hastalarda, operasyon esnasında IL-6 değerleri yükselen hastaların AF gelişme riskinin arttığı ve IL-6 gen analizinde GG genotipinin AF gelişen hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (86). Öte yandan, Goette ve ark. ise sınırlı sayıda hasta ile yaptıkları atriyal biyopsi çalışmasında, AF'da IL-6 düzeylerinde bir artış tespit edememişlerdir (87). Ancak bu çalışmada AF'da IL-2 düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Hem bizim çalışmamız hem de bazı çalışmalar AF varlığında CRP dışındaki inflamasyon parametrelerinin de artabileceğini göstermektedir (86,87).

Atriyal dokudaki inflamasyon, hücresel düzeyde Ca akımını bozarak elektriksel remodellinge neden olur ve AF'un tetiklenmesine, rekürrensine ve kronikleşmesine sebep olabilir (121). İnflamasyonun AF patogenezinin etkisi elektrikli remodellingi uyarmasından kaynaklanmaktadır (121). Cardiovascular Health Study Çalışması'nın verilerinin retrospektif analizinde, sinüs ritmi sırasında inflamasyonun yüksek olmasının izlemde AF gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (12). Bu bulgu

inflamasyonun zaman içinde elektriksel remodellingi uyararak AF gelişimine katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, AF varlığının bağımsız belirleyicileri arasında yaş, EF ve hs-CRP varlığı bulunmuştur. Yüksek hs-CRP'nin tek bağımsız belirleyicisi olarak AF varlığı bulundu. Bu veriler AF ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi pekiştirmektedir.

**Atriyal Fibrilasyon Türlerinin İnflamasyon ile İlişkisi:** Çalışmamızda farklı AF kategorilerinde de inflamasyon parametreleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yeni başlangıçlı AF'da hs-CRP ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ,  $p=0.011$ ). Bu markerler kronik AF grubunda da hem kontrol grubundan hem de yeni başlangıçlı AF grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, inflamasyonun AF'u hem tetiklediği hem de süreklilik kazanmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar AF görülme sıklığının kış aylarında pik yaptığını göstermektedir (122). Köse ve ark.'da kış mevsiminde P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunun yaz mevsimine göre daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (123). P dalga dispersiyonunun uzaması AF gelişimi için kabul edilmiş bir risk faktörüdür (124). Kış mevsimindeki infeksiyöz hastalıklara verilen inflamatuvar cevap, mevsimsel AF gelişme riskindeki artıştan sorumlu olabilir. Chung ve ark. paroksizmal ve persistan AF'da hs-CRP'nin arttığını ancak persistan AF'daki artışın daha belirgin olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda kronik AF'daki inflamasyon markerlerinin yeni başlangıçlı AF'dan daha yüksek olarak bulunması inflamasyonun AF'un süreklilik kazanmasındaki rolünü göstermektedir. Korelasyon analizinde de AF süresi ile yaş ( $r:0,33$   $p=0.0001$ ), EF ( $r:-0,26$   $p=0.005$ ) ve hs-CRP ( $r:0,25$   $p=0.007$ ) arasında anlamlı ilişki bulunması AF'un süreklilik kazanmasında bilinen faktörlerin yanı sıra inflamasyonun rolü desteklemektedir.

Diğer bir subgrup analizinde, kronik AF kendi içinde değerlendirildi. Kronik AF, permanent ve persistan olarak iki gruba ayrıldı. Permanent ve persistan AF arasında inflamatuvar parametreler arasında anlamlı fark bulunmadı. Her iki grup yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Permanent AF grubunun sol atriyum çapı ve AF süresi, persistan AF grubununkinden daha büyüktü. Dernellis ve ark. paroksizmal

AF'lu hastalarda yaptıkları çalışmalarında, CRP'nin kardiyoversiyona yanıt vermeyen hastalarda, kardiyoversiyona yanıt verenlere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (9). Çalışmamızda ise kardiyoversiyona yanıt vermeyen hastalarda hs-CRP ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmadı. Bunun nedeni vaka sayısının azlığı olabilir. Ayrıca, çalışmamızda daha duyarlı olan hs-CRP çalışıldı. Yine, kardiyoversiyona yanıt vermeyen hastaların yanı sıra kardiyoversiyon düşünülmeyen hastaların dahil edilmesi de bir başka neden olabilir. Dernellis ve ark.'nın çalışmasında IL-6 incelenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada kardiyoversiyona yanıt vermeyen hasta sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu konuda kesin yargıya varmak için daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sekonder AF grubunda hs-CRP ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Lone AF grubunda ise hs-CRP ve IL-6 değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Sekonder AF grubunda IL-6 düzeyleri lone AF grubu ile benzer iken hs-CRP düzeylerinde sekonder AF lehine bir artış tespit edildi ( $p=0.054$ ). Chung ve ark.'nın çalışmasında sekonder AF ve lone AF arasında hs-CRP düzeyleri benzer bulunmuştur (8). Bulgularımız Chung ve ark.'nın bulguları ile uyumludur. Bu çalışmada lone AF grubunda hs-CRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Oysa çalışmamızda lone AF grubunun inflamatuvar göstergeleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Çalışmamızda lone AF'lu hasta sayısının az olması bu farkın bir nedeni olabilir. Bu veriler inflamasyonun sadece sekonder AF patogenezinde değil, aynı zamanda lone AF patogenezinde de rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak, "Lone AF, inflamatuvar bir hastalık mıdır?" sorusunu cevaplamak için veriler yetersizdir.

**Atriyal Fibrilasyon ile İnflamasyon Arasındaki Diğer İlişkiler:** Wazni ve ark.'nın çalışmasında başarılı elektriksel kardiyoversiyon uygulanıp antiaritmik tedavi alan hastalarda uzun dönem nüksün tahminin de başlangıç hs-CRP düzeylerinin önemli bir öngördürücü olduğu tespit edilmiştir (88). Acevedo ve ark.'da 1 yıllık izlem sonunda AF'u sebat eden hastaların hs-CRP düzeylerini daha yüksek bulmuştur (89). Çalışmamızda ise hastaların tedaviye yanıtları ve uzun dönem AF takipleri incelenmedi.



AF'ü olup tromboemboli geçirenlerde CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (1). Parakh ve ark.'da TEE'de tromboemboli için yüksek risk taşıyan AF'lu hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (125). Çalışmamızda tromboembolinin ekokardiyografik risk faktörlerinin inflamasyon ile ilişkisi incelenmemiştir. Kumagai ve ark. yakın zamanda yaptıkları deneysel AF çalışmasında atorvastatinin pleotropik etkiyle CRP düzeylerini düşürerek AF'un kronikleşmesini engellediğini bildirmişlerdir (126).

AF'un hem patogeneğinde hem tedaviye yanıtın tahmininde hem de tromboembolik riskin tespitinde inflamasyonun önemli rolü vardır. İnflamasyonun baskılanması AF tedavisinde yeni bir yöntem olmaya adaydır. Bu alandaki veriler arttıkça hs-CRP'nin tıpkı koroner arter hastalığında olduğu gibi AF'da da risk tayini için yaygın olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Atriyal Fibrilasyon ve Renin-Anjiyotensin Sistemi:** Çalışmamızda renin-anjiyotensin sisteminin göstergesi olarak kullanılan plazma renin aktivitesi tüm AF grubunda kontrol grubu ile benzer bulundu. Univaryant analizde AF varlığında dahil olmak üzere bazal özelliklerden hiçbiri plazma renin aktivitesi ile ilişkili bulunmadı. AF subgrupları arasında da plazma renin aktivitesi benzerdi. Kronik AF, yeni başlangıçlı AF ve kontrol grupları arasında renin aktiviteleri arasında da anlamlı fark yoktu. Lone AF ve sekonder AF arasında da plazma renin aktiviteleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Kronik AF kendi içinde değerlendirildiğinde permanent AF grubunda plazma renin aktivitesi persistan AF grubuna göre daha yüksek olma eğilimindeydi ( $p<0.052$ ).

Çalışmamızda AF varlığı ile AF subgrupları arasında renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu açısından bir fark bulunmadı. Permanent AF grubundaki renin yüksekliği AF'nin süreklilik kazanmasında ve kardiyoversiyona direnç gelişmesinde renin-anjiyotensin-sisteminin aktivasyonunun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak verilerimiz bu hipotezi tam olarak destekleyememiştir. Hasta sayımızın az olması ve permanent AF grubunda kardiyoversiyon endikasyonu olmayan hastalarında bulunması bunda etken olabilir.

Birçok deneysel AF modelinde atriyumlarda lokal olarak renin-anjiotensin sisteminin aktive olduğu ve bu aktivasyonun engellenmesi ile atriyal elektrofizyolojik özelliklerde iyileşme olduğu gösterilmiştir (13,15). Ancak renin-anjiotensin sisteminin sistemik aktivasyonu hem deneysel AF modellerinde hem de klinik çalışmalarda gösterilememiştir.

Renin-anjiotensin sistemini bloke eden ilaçların AF gelişimini ve AF nüksünü engellediği gösterilmiştir (90,91). Muhtemelen bu faydalı etki bu ilaçların lokal olarak dokudaki renin-anjiotensin sistemini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Fakat, Tuinenburg ve ark. kalp yetersizliği olan popülasyonda AF' u olan hastaların renin ve aldosteron düzeylerinin sinüs ritminde olanlardan farklı olmadığını göstermişlerdir (127). Bizim verilerimizde bu çalışma ile uyumludur. Bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda EF<%40 olan kalp yetersizlikli hastalar çalışmadan dışlandı.

ACE gen polimorfizmi ile AF ilişkisini araştıran bir çalışmada AF' lu hastalarda ACE-DD gen polimorfizmine daha sık rastlanmıştır (92). ACE-DD gen polimorfizminde renin-anjiotensin sisteminin daha aktif olabileceği bildirilmesine rağmen bu çalışmada renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonu incelenmemiştir. Yamashita ve ark. ise ACE gen polimorfizmi ile AF arasında bir ilişki bulamamışlardır (93). Şu an için, ACE gen polimorfizminin renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonunu artırarak AF gelişimini kolaylaştırdığı hipotezi tartışmaya açıktır. Bu konuda geniş ve değişik AF subgruplarını içeren ve renin-anjiotensin sisteminin aktivitesinin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Renin-anjiotensin sisteminin AF'daki rolü sistemik olmaktan ziyade lokal doku aktivasyonu gibi gözükmektedir (13). Bu da belkide altta yatan kardiyovasküler hastalıkların lokal olarak dokudaki renin-anjiotensin sistemini aktive etmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle renin-anjiotensin sisteminin genel aktivasyonunun değerlendirilmesi AF'nun patofizyolojisi, risk tayini ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde faydasız gözükmektedir.

Sonuç olarak, bulgularımız kontrol grubuyla kıyaslandığında, AF'lu hastalarda inflamatuvar göstergelerin artmış olduğunu göstermektedir. Permanent ve persistan AF altgruplarında bu markerlerde artış daha belirgin bulunmuştur. AF'a bağlı renin-anjiyotensin sisteminde sistemik aktivasyon gösterilememiştir. Bundan dolayı, AF'un oluşmasında ve süreklilik kazanmasında, inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu düşünmekteyiz. Gelecekte, hs-CRP tayini ile risk grubundaki hastalar belirlenebilir veya AF'un süregenleşmesi önceden tahmin edilebilir.

## ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte sık görülen bir taşiaritmidir. Önemli bir morbitide ve mortalite nedeni olan AF aynı zamanda hastaneye yatışa en sık neden olan aritmidir. Ayrıca AF önemli bir tromboemboli nedenidir. Son yıllarda AF nökslerinin önlenmesindeki başarısızlıklar, AF patogenezinde yeni arayışlara neden olmuştur. Sistemik inflamasyon veya atriyumlarda lokal renin-anjiyotensin sistemi en popüler iki mekanizma olarak gözükmektedir. Çalışmamızda sistemik inflamasyon göstergelerinin ve renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonunun farklı AF türlerindeki rolünü araştırdık.

Çalışmaya Mayıs 2002 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında yeni başlangıçlı, persistan veya permanent AF'ü olan 85 ardışık hasta alındı. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey alındı. Hastaların demografik özellikleri, AF için risk faktörleri ve rutin ekokardiyografik ölçümleri kaydedildi. Sistemik hastalığı olanlar, anti-inflamatuar veya anjiyotensin converting enzim inhibitörü kullananlar ve kalp yetmezliği olan hastalar çalışmadan dışlandı. Serum hs-CRP, plazma renin aktivitesi ve IL-6 ölçümleri için kan alındı.

Çalışmada AF hastalarının hs-CRP ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken (sırasıyla  $0.64 \pm 0.6$ 'a karşı  $0.24 \pm 0.1$ , mg/dl,  $p=0.000$ ;  $75 \pm 161$ 'e karşı  $14 \pm 13$ , pg/ml,  $p=0.001$ ) plazma renin aktivitesi her iki grupta benzer bulundu ( $1.05 \pm 1.21$ 'e karşı  $0.81 \pm 0.6$ , (ng/ml)/saat,  $p=0.3$ ). Subgrup analizinde hs-CRP ve IL-6 düzeyleri kronik AF (sırasıyla  $0.75 \pm 0.7$ 'e karşı  $0.24 \pm 0.1$ , mg/dl,  $p=0.000$ ;  $93 \pm 194$ 'e karşı  $14 \pm 13$ , pg/ml,  $p=0.004$ ) ve yeni başlangıçlı AF (sırasıyla  $0.43 \pm 0.27$ 'e karşı  $0.24 \pm 0.1$ , mg/dl,  $p=0.001$ ;  $43 \pm 57$ 'e karşı  $14 \pm 13$ , pg/ml,  $p=0.011$ ) subgrubunda daha yüksek idi ve bu yükseklik kronik AF grubunda daha belirgindi. Sekonder AF grubunda hs-CRP düzeyleri yüksek iken lone AF grubunda kontrol grubununkine benzerdi. Permanent AF ile persistan AF arasında inflamasyon parametreleri benzerdi. Plazma renin aktivitesi bütün AF subgruplarında farklı bulunmadı. Multivaryant analizde, ileri yaş, ejeksiyon fraksiyonu ve hs-CRP, AF varlığı için bağımsız belirleyicileri olarak bulundu. AF varlığı, yüksek hs-CRP için tek bağımsız belirleyiciydi ( $t:2.5$ ,  $p<0.013$ ).

Bulgularımız inflamasyonun AF'un hem tetiklenmesinde hem de süreklilik kazanmasında rolünün olabileceğini göstermektedir. AF, renin anjiotensin sisteminde sistemik bir aktivasyona yol açmamaktadır.

## SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmia in clinical practice. AF which is an important cause of morbidity and mortality is the most common arrhythmia leading to hospitalization. It is also an important reason for thromboemboli. Recently, the failure in the preventing of AF relapses has led to new searches in the pathogenesis of AF. Systemic inflammation and local renin-angiotensin system in atria seem to be most popular mechanisms of AF. We investigated the role of systemic inflammation markers and activation of renin-angiotensin system in the different categories of AF.

From May 2002 to May 2003, consecutive 85 patients with recent onset AF, persistent or permanent AF were enrolled in the study. Control group consisted of 30 healthy people. The baseline characteristics, the risk factors for AF and transthoracic echocardiographic measurements of the patients were recorded. The patients with systemic illness, heart failure and who used anti-inflammatory agents or angiotensin converting enzyme inhibitors were excluded from the study. Blood samples were drawn to measure the serum level of hs-CRP and plasma levels of IL-6 and renin activity.

In the present study the levels of hs-CRP ( $0.64 \pm 0.6$  vs  $0.24 \pm 0.1$ , mg/dl  $p=0.000$ ) and IL-6 ( $75 \pm 161$  vs  $14 \pm 13$ , pg/ml,  $p=0.001$ ) in overall AF group were significantly higher than those of control group. Whereas, plasma renin activity was similar in both groups ( $1.05 \pm 1.21$  vs  $0.81 \pm 0.6$ , (ng/ml)/h,  $p=0.3$ ). In subgroup analysis, the levels of hs-CRP and IL-6 in both chronic ( $0.75 \pm 0.7$  vs  $0.24 \pm 0.1$ , mg/dl,  $p=0.000$ ,  $93 \pm 194$  vs  $14 \pm 13$ , pg/ml,  $p=0.004$ , respectively) and new onset AF ( $0.43 \pm 0.27$  vs  $0.24 \pm 0.1$ , mg/dl,  $p=0.001$ ;  $43 \pm 57$  vs  $14 \pm 13$ , pg/ml,  $p=0.011$ ) groups were significantly higher compared with control groups. The elevation of hs-CRP and IL-6 was more prominent in the chronic AF subgroup (each  $p < 0.05$ ). The level of hs-CRP was significantly higher in secondary AF subgroup, whereas hs-CRP level in lone AF subgroup was similar to control group. Inflammation markers were comparable between persistent and permanent AF subgroups. Plasma renin activity was not to be different among all subgroups. In multivariate analysis, advanced age,

EF and hs-CRP were found to be independent predictors of AF existence. AF was only an independent predictor for the elevated hs-CRP levels.

Our results show that inflammation may have a role in both occurrence and perpetuation of AF. AF itself can not lead to systemic activation of renin-angiotensin system.

## KAYNAKLAR

1. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); North American Society of Pacing and Electrophysiology. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 2001 Oct 23; 104(17): 2118-50.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16; 271(11): 840-4.
3. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985 Dec 27; 254(24): 3449-53.
4. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27; 336(13): 905-11.
5. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000 Nov 25; 356(9244): 1789-94.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5; 347(23): 1825-33.
7. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5; 347(23): 1834-40.
8. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11; 104(24): 2886-91.
9. 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 Dec; 56(6): 375-80.



10. 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 Aug 19; 96(4): 1180-4.
11. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijnsman L, Trouwborst A, Hack CE. 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 Nov 18; 96(10): 3542-8.
12. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagener DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 Dec 16; 108(24): 3006-10.
13. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May; 35(6): 1669-77.
14. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, Garbade J, Lauschke J, Hindricks G, Kottkamp H, Gummert JF, Dhein S. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 19; 42(10): 1785-92.
15. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2000 Jun 6; 101(22): 2612-7.
16. 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 Jun 18; 41(12): 2197-204.
17. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320
18. Rodney HF. Atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2001;344:1067-1078.
19. Fuberg CD, Pasty BM, Manolia TA, Gardian JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalance of atrial fibrillation in elderley subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41
20. Gregory Y, Lip H, Gareth B, Singh SP, Watson RD. ABC of Atrial Fibrillation: Aetiology, pathophysiology and clinical features. *BMJ* 1995;311:1425-1428.
21. Michelena HI, Ezekowitz MD. Atrial fibrillation: are there gender differences? *J Gend Specific Med* 2000;3:44-9.
22. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N
23. Adalet K, Onat A, Keleş İ, Sansoy V: Türk erişkinlerinde elektrokardiyografik bulgular ile aritmilerin prevalansı: Sekiz yıllık takip sonuçları. *Türk Kard Dern Arşivi* 2000;28:560-7
24. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL, Bhatta L, Khan M, Samii S, Naccarelli GV. Atrial fibrillation in patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2003 Jan;18(1):32-8.

25. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:406-13.
26. Pederson OD, Bagger H, Kober L, Trop-Pedersen C for the TRACE study. group ( TRAndolapril Cardiac Evaluation). The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;20:748-54.
27. Amar D, Zhang H, Leung DH, Roistacher N, Kadish AH. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *Anesthesiology* 2002;96:352-6
28. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.
29. Levy S, Maarek M, Cournel P for the Collage of French Cardiologists. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation* 1999;99:3028-35.
30. Dries DL, Exner DV, Gresh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials: Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
31. Yiğit Z, TAF araştırmacıları adına. Türk Atriyal Fibrilasyon (TAF) alışması. Non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda antikoagulan ve aspirinin tromboembolik risk üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize alışma. *Türk Kard Dern Arşivi* 2000;28:8-19.
32. Sopher SM, Camm AJ. Atrial fibrillation-maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 1996;77:24A-38A.
33. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:54-57.
34. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18N-28N.
35. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In:Topol, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1827-61.
36. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, Clinical Assessment and Management of Arrhythmias and Conduction Disturbances. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurst's The Heart*. McGraw-Hill, 1998:873-941.
37. Centurion OA, Fukatani M, Konoe A. Different distribution of abnormal endocardial electrograms within the right atrium in patients with sick sinus syndrome . *Br Heart J* 1992;68:596-600.
38. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In:Falk RH, Podrid PJ, eds. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Reaven Pres, 1992:109-25.
39. Ramanna H, Hauer RNW, Wittkampf FHM. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:995-1001.

40. Levy MN. Autonomic nervous system in atrial flutter and fibrillation. In: Saoudi N, Schels W, El-Sherif N, eds. *Atrial Flutter and Fibrillation: from basic to clinical applications*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1998:69-87.
41. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994 Apr;89(4):1665-80.
42. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. 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 Mar;101(3):406-26.
43. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959 Jul;58(1):59-70.
44. Janse MJ. Mechanism of atrial fibrillation. In: Zipes DP and Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Third Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2000, pp476-81.
45. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66.
46. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999 Nov 2;100(18):1879-86.
47. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Mar;10(3):328-35.
48. Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS, Fishbein MC. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1324-7.
49. Cosio F, Lovet A, Vidal J. Mechanism and clinical significance of atrial repetitive responses in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:53-9.
50. Shimizu A, Centurion OA. Electrophysiologic properties of the human atrium in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:302-14.
51. Saksena S, Prakash A, Krol RB, Shankar A. Regional endocardial mapping of spontaneous and induced atrial fibrillation in patients with heart disease and refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:880-9.
52. Alessie MA, Konings K, Kirchhof C. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF (eds): *Atrial Fibrillation: Mechanism and Therapeutic Strategies*. Futura Pub Co. New York, 1994, pp 37-49.
53. Michelucci A, Padeletti L, Fradella GA. Atrial refractoriness and spontaneous or induced atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 1982;2:179-97.

54. Chen PS, Wu TJ, Zhou S. Thoracic veins and the mechanism of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:295-301.
55. Sueda T, Imai K, Oshii O. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiovascular surgery. *Thorac Surg* 2001;71:1189-93.
56. Papone C, Rosanio S, Oreta G. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-28.
57. 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.
58. Davis MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972;34:520-5.
59. Boyden PA, Tilley LP, Pham TD. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am J Cardiol* 1982;49:1896-1908.
60. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement: electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39:967-72.
61. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K. Electrophysiologic properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation* 1991;84:1662-8.
62. Coumel P. Atonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. In Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF eds: *Atrial Fibrillation: Mechanism and Therapeutic Strategies*. Futura Pub Co. New York, 1994, pp:171-8.
63. Morillo CA, Klein GJ, Jones D, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional and electrophysiologic characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
64. Bosch RF, Zeng X, Gramer JB, Popovic K, Mewis C, Kühlkamp V. Ionic mechanism of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;44:121-3.
65. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> current and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-36.
66. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:512-25.
67. Le Grand B, Hatem S, Deroubaix E. Depressed transient outward and calcium current in dilated human atria. *Cardiovasc Res* 1994;28:548-56.
68. Attuel P, Childers R, Cauchemez B. Failure in rate adaptation of atrial refractory period: Its relationship to vulnerability. *Int j Cardiol* 1982;2:179-97.
69. Franz MR, Karasik PL, Li C, Moutbarak J, Chavez M. Electrical remodeling of human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and flutter. *J Am Col Cardiol* 1997;30:1785-92.
70. Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. Molecular mechanism underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;84:776-84.

71. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation a chronic dog model. *Circulation* 1997;96:4027-35.
72. Elvan A, Huang XD, Presler ML, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 1997;96:167-85.
73. Van der Velden HM, Ausma J, Rook MB. Gap junctional remodelling in relation to stabilization of atrial fibrillation in goat. *Cardiovasc Res* 2000;46:476-86.
74. Todd DM, Walden AP, Fynn SP, Hobbs WJ, Garrat CJ. Repetitive one-month periods of atrial electrical remodelling promote stability of atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102-II:154-5.
75. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodelling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
76. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995;75:624-6.
77. Harjai KJ, Mobarek SK, Cheirif J, Boulos LM, Murgu JP, Abi Sarma F. Clinical variables affecting recovery of left atrial mechanical function after cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:481-6.
78. Falk RH, Dcara J, Abascal V. Is pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation really preferable to electrical cardioversion? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1446-7.
79. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:307-16.
80. Grimm RA, Leung DY, Black IW, Stewart WJ, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage stunning after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;130:174-6.
81. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 1998;719-27.
82. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Alessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in goat. *Circulation* 1997;96:157-63.
83. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodelling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
84. Wouters L, Liu GS, Flameng W. Structural remodelling of atrial myocardium in patients with cardiac valve disease and atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol* 2001;5:158-63.
85. Todd MD, Skanes AC, Guiradon GM, Klein GJ, Krahn AD, Yee R, Guiradon CM. The pathology of the left atrium in human lone atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:370 (supplement)
86. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, Iacoviello L, Donati MB, Schiavello R, Maseri A, Possati G. The -174G/C interleukin-6 polymorphism

- influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II195-9.
87. Goette A, Arndt M, Rocken C, Staack T, Bechtloff R, Reinhold D, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H264-72.
  88. Wazni O, Marrouche NF, Martin D, Shaaraoui M, Saliba W, Saad E, Bhargava M, Lugones AP, Natale A. Highly sensitive C-reactive protein level predicts recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in patients on antiarrhythmic drugs.(Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (Suppl.A):85A, 1015-18.
  89. Acevedo M, Corbalan RL, Perez L, Braun S, Pereira J, Lira T, Navarette C. C-reactive protein in atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the genesis and perpetuation of the arrhythmia.(Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl.A):99A, 1089-14.
  90. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):331-6.
  91. Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, Horiuchi D, Owada S, Kameda K, Tomita H, Oikawa K, Abe N, Okumura K. Long-term efficacy of combination therapy using antiarrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: importance of the timing of administration. *J Cardiol*. 2003 Feb;41(2):73-80.
  92. 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 Jan;26(1 Pt 2):295-8.
  93. Yamashita T, Hayami N, Ajiki K, Oikawa N, Sezaki K, Inoue M, Omata M, Murakawa Y. Is ACE gene polymorphism associated with lone atrial fibrillation? *Jpn Heart J*. 1997 Sep;38(5):637-41.
  94. Willems R, Sipido KR, Holemans P, Ector H, Van de Werf F, Heidbuchel H. Different patterns of angiotensin II and atrial natriuretic peptide secretion in a sheep model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Dec;12(12):1387-92.
  95. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. 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 Nov 20;104(21):2608-14.
  96. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, Garbade J, Lauschke J, Hindricks G, Kottkamp H, Gummert JF, Dhein S. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 19;42(10):1785-92.
  97. 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 Nov 1;60(2):315-25.
  98. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.

99. Peverill RE, Harper RW, Gelman J, Gan TE, Harris G, Smolich JJ. Determinants of increased regional left atrial coagulation activity in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):331-9.
100. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990 Nov 29;323(22):1505-11.
101. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 1;116(1):6-12.
102. Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 1;37(3):691-704.
103. 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 Oct 5;131(7):492-501.
104. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol*. 1998 Dec 15;82(12):1545-7, A8.
105. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1986 Sep 1;58(6):496-8.
106. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *JAMA*. 1962 Nov 3;182:548-55.
107. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Sep;30(3):791-8.
108. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):913-20.
109. Vitolo E, Tronci M, Larovere MT, Rumolo R, Morabito A. Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 1981;36(6):431-44.
110. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993 Mar 1;71(7):558-63.
111. Dogan A, Ergene O, Nazlı C, Kınay O, Altınbaş A, Uçarıcı Y, Ergene U, Gedikli O. Efficacy of Propafenone for Maintaining Sinus Rhythm in Patients with Recent Onset or Persistent Atrial Fibrillation After Conversion: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Acta Cardiol*. 2004;59(I):?-?).
112. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Friedman PL. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 1;15(3):698-707.
113. Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, Billing CB Jr. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19):2385-90.

114. Greenbaum RA, Campbell TJ, Channer KS. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide: the EMERALD Study (Abstr). *Circulation* 1998;98(Suppl I):1.
115. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, Channer KS. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart*. 1999 Aug;82(2):170-5.
116. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):139-46.
117. Shan DJ, De Maria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58(6):1072-83.
118. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine*. 1994 Mar;6(2):181-6.
119. Malvano R, Zuechelli G, Gasser D, Bartolini V. Problems connected with analytical blank in plasma renin activity measurements by angiotensin I radioimmunoassay. *Clin Chimica Acta*. 1974; 50:161.
120. Roldan V, Marin F, Blann AD, Garcia A, Marco P, Sogorb F, Lip GY. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(14):1373-80.
121. Korantzopolus P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodelling : the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit*, 2003;9(9):225-229.
122. Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, Husted S, Engholm G, Sorensen HT, Rothman KJ. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population-based study. *Epidemiology*. 2002 Mar;13(2):211-5.
123. Kose S, Aytemir K, Can I, Iyisoy A, Kilic A, Amasyali B, Kursaklioglu H, Isik E, Oto A, Demirtas E. Seasonal variation of P-wave dispersion in healthy subjects. *J Electrocardiol*. 2002 Oct;35(4):307-11.
124. Dilaveris PE, Gialafos JE. Future concepts in P wave morphological analyses. *Card Electrophysiol Rev*. 2002 Sep;6(3):221-4.
125. Parakh K, Murray RD, Thambidorai SK. C-reactive protein is associated with transesophageal markers of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. (Astr.) *Circulation*, 2002;106(Suppl.II): II-560, 2767.
126. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*. 2004 Apr 1;62(1):105-11.
127. Tuinenburg AE, Van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Van Den Berg MP, De Kam PJ, Crijns HJ. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1998 May 15;81(10):1207-10.