



T.C

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**VAZOVAGAL SENKOP HASTALARINDA ATRİYAL FİBRİLASYON RİSKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Adnan Duha CÖMERT

TRABZON 2018

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**VAZOVAGAL SENKOP HASTALARINDA ATRİYAL FİBRİLASYON RİSKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Adnan Duha CÖMERT

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Mürsel ŞAHİN

TRABZON 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım ve mesleki gelişimimde katkıları olan, her konuda bana destek olan ve yol gösteren değerli hocalarım; KTÜ Kardiyoloji ABD başkanımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya, Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Prof. Dr. Cihan ÖREM, Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ, Prof. Dr. Şahin KAPLAN, Doç. Dr. İsmet DURMUŐ, Doç. Dr. Abdülkadir KIRIŐ'a ve tez danışmanım saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Mürsel ŞAHİN'e,

Bu süreçte dost edindiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığımız mesai arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür eder,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olan eşime ve aileme kucak dolusu sevgilerimi sunar, ilk göz ağrım, sevincim, övüncüm, neşem, biricik kızım Zümra'yı gözlerinden öperim.

Dr.Adnan Duha CÖMERT
Trabzon, Őubat 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
ABSTRACT	III
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	36

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada vazovagal senkobu olan hastalarda atriyal elektromekanik gecikme (AEMG) sürelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Vazovagal sekobu olan 27 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bunlara denk 28 kişilik sağlıklı kontrol grubunun verileri karşılaştırılmıştır. Bütün atriyal elektromekanik interval parametreleri (PA lateral, PA septum, PA triküspit, inter-atriyal EMG, intra-sağ atriyal EMG ve intra-sol atriyal EMG), mitral lateral annulus, mitral septal annulus ve sağ ventrikül triküspit anulustan doku Doppler görüntüleme ile ölçüldü. LA hacimleri apikal dört boşluk görüntüleme disk yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Atriyal elektromekanik intervallerden PA lateral, PA septal, PA triküspit sürelerinin vazovagal senkop grubunda anlamlı olarak daha uzun olmasıyla birlikte ($p=0.009$, $p=0.002$, $p=0.011$), IA-EMG, I-Sağ-EMG, I-Sol-EMG süreleri vazovagal senkop hastalarında ve kontrol grubunda benzerdi ($p=0.298$, $p=0.388$, $p=0.069$). LA volümleri (minimum, maksimum ve presistolik) kontrol grubu ile kıyaslandığında vazovagal senkop grubunda anlamlı derecede artmıştı ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.007$). Ek olarak, vazovagal senkop tipleri arasında atriyal elektromekanik intervaller açısından fark izlenmedi.

Sonuç: Sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna kıyasla VVS hastaların inter-atriyal ve intra-atriyal EMG sürelerinde artış izlenmedi. Fakat, vazovagal senkop hastalarında atriyal volümlerde artış ve bazı AEMG sürelerinde uzama izlendi. Bu bulgular VVS hastalarında atriyal aritmi riskinde artış olabileceğini desteklemektedir.

ABSTRACT

Objective: In this study, evaluating atrial electromechanic delay (AEMD) in patients with vasovagal syncope was aimed.

Method: Data of a total of 27 patients with vasovagal syncope and a matched control group including 28 healthy individual were compared. All atrial electromechanic interval parameters [PA lateral, PA septum, PA tricuspid, inter-atrial EMD (IA-EMD), intra-right atrial EMD (I-Right-EMD) and intra-left atrial EMD (I-Left- EMD)] were measured from mitral lateral annulus, mitral septal annulus and right ventricular tricuspid annulus with tissue Doppler imaging. Left atrium (LA) volumes were measured with disc method in apical four chamber imaging.

Results: Although atrial electromechanic intervals as PA lateral, PA septal and PA tricuspid durations of vasovagal syncope group were significantly longer ($p=0.009$, $p=0.002$, $p=0.011$); IA-EMD, I-Right- EMD, I-Left- EMD durations were similar in vasovagal syncope and control groups ($p=0.298$, $p=0.388$, $p=0.069$). LA volumes (maximum, minimum and presystolic) were significantly increased in vasovagal syncope group when compared with control group ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.007$). In addition, there was no difference between vasovagal syncope types in terms of atrial electromechanic intervals.

Conclusion: There was no increase in inter-atrial and intra-atrial EMG durations in VVS patients compared to the control group of healthy individuals. However, increase in atrial volumes and prolongation of some AEMD times were observed in patients with VVS. These findings support that there may be an increased risk of atrial arrhythmia in patients with VVS.

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.....	2
Şekil 2.....	28
Tablo 1.....	29
Tablo 2.....	30
Tablo 3.....	31
Tablo 4.....	32

KISALTMALAR LİSTESİ

A.....	: Geç diyastolik dalga
AEMG.....	: Atriyal elektromekanik gecikme
AF.....	: Atriyal fibrilasyon
CRP.....	: C reaktif protein
DT.....	: Deselerasyon zamanı
Dk.....	: Dakika
dL.....	: Desilitre
DS-VSS.....	: Düşük seviye vagus sinir stimülasyonu
E.....	: Erken diyastolik dalga
EF.....	: Ejeksiyon fraksiyonu
EHRA.....	: European Heart Rhythm Association
EKG.....	: Elektrokardiyografi
EKO.....	: Ekokardiyografi
EKOS.....	: Eksternal kardiyak otonom sinir
GBK.....	: Geçici bilinç kaybı
GİA.....	: Geçici iskemik atak
gr.....	: Gram
HDL.....	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HKM.....	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HUTT.....	: Head-up tilt table testi
I-A-EMG.....	: İnter-atriyal elektromekanik gecikme
IL-6.....	: İnterlökin-6
I-Sağ-EMG.....	: İnter-sağ atriyal elektromekanik gecikme
I-Sol-EMG.....	: İnter-sol atriyal elektromekanik gecikme
IVS.....	: İnterventriküler septum
İKOS.....	: İnternal kardiyak otonom sinir
KB.....	: Kan basıncı
KH.....	: Kalp hızı
kg.....	: Kilogram
KTÜ.....	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
KY.....	: Kalp yetmezliği
LA.....	: Sol atriyum
LDL.....	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVA _m	: Doku Doppler geç diastolik akım
LVE _m	: Doku Doppler erken diastolik akım
LVS _m	: Doku Doppler pik sistolik akım
LVD _t	: Doku Doppler deselerasyon zamanı
LVEDD.....	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
LVEDV.....	: Sol ventrikül diyastol sonu volüm
LVESD.....	: Sol ventrikül sistol sonu çap
LVESV.....	: Sol ventrikül sistol sonu volüm
LVIVCT.....	: Sol ventrikül izovolemik kontraksiyon zamanı
LVIVRT.....	: Sol ventrikül izovolemik relaksasyon zamanı
m.....	: Metre
mg.....	: Miligram
mmHg.....	: Milimetre civa
ms.....	: Milisaniye
MMP 2-9.....	: Matriks metalloproteinaz 2-9
OH.....	: Ortostatik hipotansiyon
OSS.....	: Otonom sinir sistemi
PV.....	: Pulmoner ven
PW.....	: Posterior duvar
TGF-β.....	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
VKİ.....	: Vücut kitle indeksi
VVS.....	: Vazovagal senkop

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, her dört orta yaşlı erişkinden birinde gelişmesi beklenen, en sık sürekli aritmi tipi olup prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. AF etiopatogenezinde iskemi, hipertansiyon, yapısal kalp hastalığı ve hipertiroidi gibi birçok faktör yer almaktadır. Ayrıca otonom sinir sisteminin (sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin) AF patogenezinde önemli bir modülatör olduğu da bilinmektedir(1). AF gelişen hastalarda yapılmış olan çalışmalarda sempatik ve parasempatik aktivasyondaki artışın AF gelişiminden daha önce olduğu gözlenmiştir(2,3).

Vazovagal senkop (VVS) otonomik disfonksiyonun neden olduğu en sık karşılaşılan senkop tipidir. Aşırı otonom refleks aktivitesine bağlı vasküler tonus ve kalp hızında azalma ile karakterizedir. Bu hastalarda otonomik disfonksiyon varlığı eğik masa (tilt table) testi ile tespit edilebilmektedir.

Önceki çalışmalarda sol atriyum (LA) hacimleri ve mekanik fonksiyonları aritmilerin potansiyel göstergeleri olarak tanımlanmıştır(4-6). Sinüs uyarılarının homojen olmayan yayılımı, inter-atrilyal ve intra-atrilyal iletim gecikmeleri, AF'ye eğilimli atriyumun iyi belgelenmiş elektrofizyolojik değişiklikleridir(7). LA boyutunun aksine, atrilyal iletim süreleri, atriyumun hem elektriksel hem de yapısal yeniden biçimlenişini yansıtmaktadır(8-10).

Biz, bu çalışmada tilt testi pozitif olan VVS hastalarında mevcut otonomik disfonksiyonun AF riskinde artışa neden olup olmadığını atrilyal elektromekanik özellikleri değerlendirerek ortaya koymayı planladık. Bu çalışmanın sonuçları VVS hastalarının AF gelişme riski açısından yakın takip gerektirip gerektirmeyeceği konusunda sağlayacağı bilgiler açısından önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

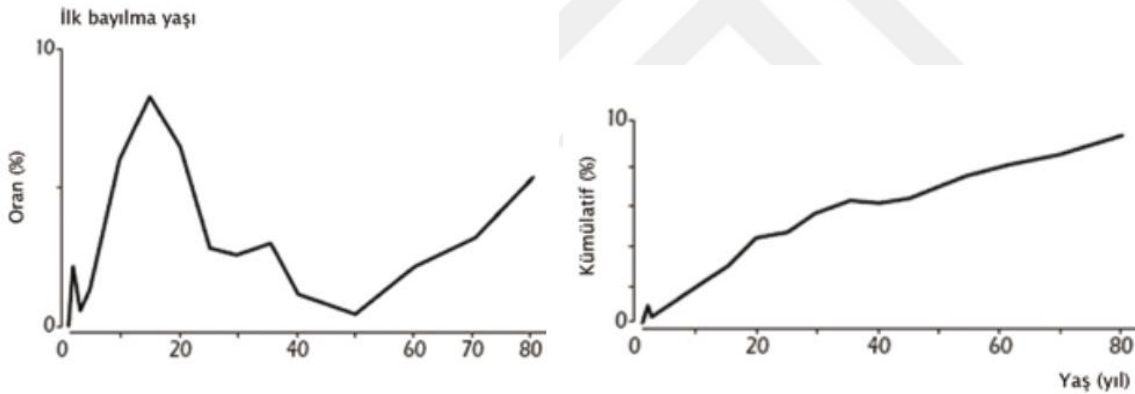
SENKOP

Senkop hızlı başlangıçlı, kısa süreli ve spontan tam iyileşme ile karakterize, global serebral hipoperfüzyona bağlı geçici bilinç kaybı (GBK)'dir(11).

Senkobun bazı türlerinde çeşitli semptomların (sersemlik, bulantı, terleme, halsizlik ve görme bozuklukları) senkobun habercisi olduğu prodromal bir periyot da olabilir. Bununla birlikte bilinç kaybı genellikle belirti vermeksizin meydana gelir. Spontan epizotların süresi nadiren doğru hesaplanır. Tipik senkop kısa sürer. Refleks senkopta tam bilinç kaybı 20 saniyeden daha uzun sürmez. Bununla birlikte senkop nadiren daha uzun sürebilir ve süresi birkaç dakikayı bulabilir(12).

Epidemiyoloji

Senkop, genel popülasyonda sıkça görülür ve ilk epizot her yaşta farklıdır (Şekil 1).



Şekil-1. Genel popülasyonda 80 yaşa kadar, ilk senkop epizotunun yaşa göre dağılımı ve kümülatif insidansı gösterilmektedir. Veriler Ganzeboom ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada 5-60 yaş arasındaki kişilerden alınmıştır. <5 yaşındaki kişilere ilişkin veriler Lombroso ve ark. (14) ve 60-80 yaş aralığındaki kişilere ilişkin veriler Soteriades ve ark.(15) tarafından yapılan çalışmadan elde edilmiştir.

Yürümeye başlayan bebeklerin yaklaşık %1'inde VVS görülebilir(14,16). Bu oran 10-30 yaş arası hastalarda ilk bayılma için oldukça yüksek bir prevalanstır; kadınların ~%47'si ve erkeklerin %31'i ilk senkop epizodunu ortalama 15 yaşında geçirir(13,17). En sık görülen senkop nedeni açık ara fakla refleks senkoptur. Buna karşın benzer yaş grubunda epilepsi nöbeti prevalansı daha düşüktür (<%1) ve kardiyak aritmiye bağlı senkop daha az

görülür(18). Bir kohort çalışmasında erişkinlerin yalnızca %5'inin ilk senkoplarını 40 yaşından sonra geçirdiği ve çoğunluğunun gençlik ve ergenlik döneminde reflekse bağlı epizotlar yaşadığı gösterilmiştir(18). Yine aynı erişkinlerde 65 yaş üzerinde de senkop görülebilmektedir. Framingham çalışmasında senkop insidansı 70 yaşından sonra keskin bir çıkış göstermiştir, öyle ki yaşları 60-69 olan erkeklerde 1000 hasta yılı başına 5,7'den, yaşları 70-79 olan hastalarda 11,1'e çıkmıştır(15,18).

Senkoba Yol Açan Faktörler

Refleks senkop, en sık görülen senkop türüdür. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı senkop ise ikinci sıradadır. Kardiyovasküler senkop nedeni taşıyan hasta sayısı her çalışmada birbirinden farklıdır. Özellikle ileri yaş hastaların katıldığı kardiyojoloji ve acil servis çalışmalarında insidans yüksektir. Ortostatik hipotansiyon (OH) <40 yaş hastalarda senkobun nadir görülen bir nedenidir. OH çok yaşlı hastalarda sıkça görülür. Başlangıçta yapılan değerlendirmede senkop tanısı konulan fakat aslında senkop dışı durumların neden olduğu vakalar, acil serviste daha sık görülür ve bu durum hastalığın çok faktörlü oluşunu da yansıtır. Gençlerde GBK'nın en sık nedeni refleks senkop olmakla birlikte, yaşlılarda birden fazla neden vardır ve tıbbi öykü gençlere kıyasla daha az güvenilirdir(19-22).

Senkobun Sınıflandırılması

Refleks (nöral aracılı) senkop

Vazovagal:

- Duygusal strese (korku, ağrı, enstrümentasyon, kan fobisi) bağlı
- Ortostatik strese bağlı

Durumsal:

- Öksürük, hapşırık
- Gastrointestinal stimülasyon (yutkunma, defekasyon, viseral ağrı)
- Miksiyon (postmiksiyon)
- Egzersiz sonrası
- Postprandiyal
- Diğer (gülme, üflemeli müzik aleti çalma, ağırlık kaldırma)

Karotis sinüs senkobu

Atipik formlar (belirgin tetikleyici ve/veya tipik klinik tablo olmaksızın)

Ortostatik hipotansiyona bağlı senkop

Primer otonomik bozukluk:

-Saf otonomik bozukluk, multipl sistem atrofisi, otonomik bozukluk ile Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans

Sekonder otonomik bozukluk:

-Diyabet, amiloidoz, üremi, spinal kord zedelenmeleri

İlaça bağlı ortostatik hipotansiyon:

-Alkol, vazodilatörler, düretikler, fenotiazinler, antidepresanlar

Volüm azalması:

-Hemoraji, diyare, kusma vb.

Kardiyak senkop (kardiyovasküler):

Primer neden olarak aritmi:

Bradikardi:

- Sinüs nodu disfonksiyonu (bradikardi/taşikardi sendromu dahil)
- Atriyoventriküler iletim sistemi hastalığı
- İmplante edilebilir cihazda fonksiyon bozukluğu

Taşikardi:

- Supraventriküler
- Ventriküler (idiyopatik, yapısal kalp hastalığına veya kanalopatilere ikincil)

İlaça bağlı bradikardi ve taşiaritmiler

Yapısal hastalık:

Kardiyak: kardiyak valvüler hastalık, akut miyokart enfarktüsü/iskemi, hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyak kitleler (atriyal miksuma, tümörler vb), perikardiyal hastalık/tamponad, koroner arterlerin konjenital anomalileri, protez kapakların disfonksiyonu

Diğer: pulmoner emboli, akut aort diseksiyonu, pulmoner hipertansiyon

Senkop Rekürens

Senkopla ilişkili popülasyon çalışmalarında 3 yıllık takip süresince hastaların yaklaşık üçte birinde rekürens görülür. Yaşam süresi boyunca senkop epizotlarının sayısı rekürens en güçlü öngörücüsüdür. Örneğin, düşük riskli ve >40 yaşındaki tanısı kesin olmayan hastalarda, yaşam süresi boyunca bir veya iki senkop öyküsü, 1 ve 2 yıl sonra sırasıyla %15 ve %20 rekürens anlamına gelir. Yaşamı boyunca 3 epizot geçirmiş hastalarda ise 1 ve 2 yıl sonra rekürens oranı sırasıyla %36 ve %42'dir(23).

Tanıya Yönelik Testler

Ortostatik provokasyon testleri, karotis sinüs masajı, noninvaziv ve invaziv elektrokardiyografik monitörizasyon (holter monitörizasyonu, prospektif harici olay kayıt cihazları, harici loop kaydediciler, implante edilebilir loop kaydediciler, uzaktan kumandalı telemetri), elektrofizyoloji çalışması, adenosin trifosfat testleri, ekokardiyografi ve diğer görüntüleme teknikleri, egzersiz stres testi, kardiyak kateterizasyon, psikiyatrik değerlendirme, nörolojik değerlendirme.

Ortostatik Provokasyon Testleri

Sırtüstü yatış pozisyonundan dik pozisyona geçmek, torakstan alt ekstremitelere kadar kan akışının yer değiştirmesini sağlar. Bu da venöz dönüşte ve atım hacminde düşüğe neden olur. Kompansatuvar mekanizmaların olmaması durumunda kan basıncı (KB)'nda görülen düşüş senkoba yol açabilir(24).

Günümüzde sırtüstü pozisyondan dik pozisyona geçildiğinde hemodinamik değişiklik yanıtını değerlendirmenin iki yolu vardır. Bunlardan biri hastaların sırtüstü pozisyondan dik pozisyona geçiş yaptığı aktif duruş, diğeri ise başın 60 ila 80 derece yukarıda durduğu head-up (baş yukarıda) tilt testidir(25).

a) Aktif duruş

Bu test, farklı ortostatik entolerans türlerini saptamada kullanılır. Sfigmomanometre her yerde bulunabildiğinden ve kullanımı kolay olduğundan, rutin klinik testte sıkça kullanılır. Farklı veriler kaydedildiğinden ölçümleri tekrarlamak ve doğrulamak üzerine programlanan

otomatik kol çevresini ölçen cihazlar, OH sırasında KB'nin hızlı düşüşü nedeniyle kullanışlı olmayabilir. Sfigmomanometre ile kolda venöz obstrüksiyona neden olmadan dakikada dörtten fazla ölçüm yapılamaz. Daha sık veri almak gerekiyorsa, sürekli atımdan atıma noninvaziv KB ölçümü yapılabilir.

b) Tilt Testi

Tilt testi, laboratuvar koşullarında nöral kaynaklı refleksin elde edilmesini sağlar. Ortostatik stres ve immobilizasyon nedeniyle kan göllenmesi ve venöz dönüşte azalma refleksi tetikler. Nihai etki olan hipotansiyon, bozulmuş vazokonstriktör kapasite ile ilişkilidir ve bunu takiben sempatik geri çekiliş ve vagal aşırı aktivite ile genellikle kalp hızında yavaşlama görülür.

Tilt testine karşılık gelen klinik durum, uzun süreli ayakta durma ile tetiklenen refleks senkopdur. Bununla birlikte bu test, refleks senkopun diğer türleri olan kişilerde (26) ve hasta sinüs sendromlu (27) kişilerde de pozitif olabilir.

Tilt testi, ilk olarak 1986 yılında, nedeni bilinmeyen senkopu olan hastaların değerlendirilmesinde, Kenny tarafından kullanıldı(28). O zamandan bu yana, birçok protokolda testin başlangıç stabilizasyon fazına, süresine, açısına, destek türüne ve farklı farmakolojik provokasyonlarına ilişkin değişiklikler yapıldı(29,30).

En sık kullanılan protokoller, düşük doz intravenöz izoproterenol ve sublingual nitrogliserin testleridir. İzoproterenol protokolünde ortalama kalp hızı (KH)'nı başlangıca göre yaklaşık %20-25 oranında artırmak için artan ilaç dozları kullanılır (genellikle ≤ 3 $\mu\text{g}/\text{dk.}$) (31). Nitrogliserin protokolünde 20 dakika ilaçsız fazdan sonra 300-400 μg sublingual nitrogliserin kullanılır(32). Daha yaşlı hastalarda pasif fazın iptal edilmesi ve nitrogliserin ile teste başlanması daha etkili olabilir ve hastanın tedaviye uyumunu artırabilir(33). Her iki protokolün de pozitif yanıt oranı benzerdir (%61-69) ve duyarlılıkları yüksektir (%92-94). Test için 4 saat açlık gerekir. İzoproterenol protokolünde venöz kanülasyon yapıldığı için, 20 dakikalık tilt öncesi stabilizasyon fazı gereklidir. Sublingual nitrogliserinde ise bu faz 5 dakikaya indirilebilir.

Birçok çalışmada tilt testinin ana endikasyonu, tanı şüphesi olan fakat başlangıç değerlendirmesi ile tanısı doğrulanmayan hastalarda refleks senkop tanısını doğrulamaktır(29-33).

Tilt testi genellikle klinik öykü ile refleks senkop tanısı konmuş ve özel durumlar haricinde (örn. yaralanma, anksiyete, pilotlarda olduğu gibi mesleki uygulamalar) bir kez veya çok nadir senkop yaşamış hastalarda kullanılmaz. Yüksek kardiyovasküler olay profili olan ve aritmik senkop olduğuna ilişkin verileri olan kişilerde, kardiyovasküler neden kapsamlı bir değerlendirme sonucunda ekarte edildiği takdirde, tilt testinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Sıçrama hareketleri ile ilişkili GBK görülen hastalarda ise tilt testinin senkobun epilepsiden ayırt edilmesi bağlamında yararlı olduğu gösterilmiştir(34). Tilt testi, sık GBK epizodu geçiren ve travmatik yaralanma ile psikiyatrik problemleri olduğundan şüphelenilen hastalarda senkobun refleks özelliğini araştırmak için de kullanılır(35). Benzer şekilde tilt testi, yaşlılarda senkobu düşmelerden ayırt etmek için kullanılabilir(36).

Tilt testinin, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde herhangi bir rolü yoktur(37). Bununla birlikte tilt testi hastanın refleks senkoba yatkın olup olmadığının anlaşılması ve tedaviye başlanması için sıkça kullanılan bir araçtır(38-40).

Tilt testinin sonlanım noktası, refleks hipotansiyon/bradikardi ya da senkop veya presenkop ile ilişkili gecikmiş OH'nin tetiklenmesidir. Refleks tetiklendiğinde, vazodepresör veya kardiyoinhibitör bileşenlerin mevcut durumlarına göre, yanıt kardiyoinhibitör, vazodepresör veya karma olarak sınıflandırılır(41). Test yanıtının negatif olması, refleks senkop tanısını ekarte etmez. Tilt testi sonuçlarının spontan senkop sırasında KB ve KH hareketlerini öngörmesi açısından klinik önemi araştırılmaktadır(42,43). Bazı çalışmalarda implante edilebilir loop kaydediciler ile kaydedilen spontan senkop ile tilt testine verilen yanıtlar karşılaştırılmıştır. Tilt testine pozitif bir kardiyoinhibitör yanıt, asistolik spontan senkop olasılığını öngörürken, pozitif bir vazodepresör veya karma ve hatta negatif bir yanıt spontan senkop sırasında asistol varlığını ekarte etmez(42,43).

Tilt testi güvenilir bir testtir. Bugüne kadar test ile ilişkili bir ölüm olayı bildirilmemiştir. Ancak iskemik kalp hastalığı veya hasta sinüs sendromu varsa izoproterenol ile yaşamı tehdit eden, nadir birtakım ventriküler aritmiler görülebilmektedir(44). Nitrogliserin kullanımına ilişkin de bir komplikasyon bildirilmemiştir. İzoproterenole bağlı küçük çaplı yan etkiler arasında çarpıntı; nitrogliserine bağlı olarak ise baş ağrısı görülebilir. Pozitif tilt testi sırasında veya sonrasında atriyal fibrilasyon tetiklenebilir. Bu komplikasyonun süresi sınırlıdır(45). Düşük riske rağmen, resüsitasyon ekipmanının hazır bulundurulması önerilir.

İskemik kalp hastalığı, kontrol edilemeyen hipertansiyon, sol ventriküler çıkım yolu obstrüksiyonu ve önemli aort darlığı izoproterenol ile ilişkili kontrendikasyonlardır. Aritmisi olduğu bilinen hastalarda izoproterenol dikkatli kullanım gerektirir.

VAZOGAL SENKOP VE EĞİK MASA (TILTING TABLE) TESTİ

Sebebi izah edilemeyen senkobun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan eğik masa testi, vazovagal (nörokardiyojenik) senkop tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir. Nörokardiyojenik senkop aşırı otonom refleks aktivitesine bağlı vasküler tonus ve kalp hızında azalma ile karakterizedir. Eğik masa testi, ortostatik stres testidir. Nörokardiyojenik senkobu olmayan hastalarda eğik masa testi venöz dönüşte azalmaya neden olur, bunu takiben baroreseptör stimülasyonu ile alfa ve beta adrenerjik tonusta artma meydana gelir, böylece senkop önlenir. Nörokardiyojenik senkobu olan hastalarda ise, eğik masa testi ile venöz dönüş azalır, takiben sempatik tonus artar ve yeterince dolu olmayan kalp boşluklarının aşırı kasılması ile mekanoreseptörler uyarılır. Bu reseptörler vagal C lifleri ile beyin sapına bağlıdır ve uyarıldıklarında sempatik vazomotor tonus ortadan kalkar ve vagal uyarı ile bradikardi oluşur. Dolayısıyla vazovagal senkobu oluşturan temel mekanizma sol ventrikül ve sağ atriyum duvarında bulunan mekanoreseptörlerin aşırı duyarlılığıdır.

Eğik Masa Testinin Uygulanması

Test genellikle iki aşamalı yapılmaktadır. İlk aşama ilaçsız olarak yapılan uzamış Tilt periyodunu, ikinci aşama ise farmakolojik ajanlarla provokasyonu kapsar. Test sakin bir ortamda yapılmalı, hastalar en az 3 saat aç kalmalı ve işlemde önceki yarım saatte yatar durumda istirahat etmelidirler. Sürekli EKG takibi ile birlikte ideal olarak vurdan vuruya kan basıncı izlemi kullanılmalıdır. Parmak pletismografik ölçüm yöntemi de kan basıncı değişikliklerini saptamada tercih edilen bir yöntemdir. Sfingmomanometre ile aralıklı tansiyon ölçümü halen yaygın kullanılmakla birlikte testin duyarlılığını azaltmaktadır.

Uygun bir tilt masası 60-90 derece arasında değişen tilt açıları sağlayabilmelidir. Yatay konumdan dikey konuma veya tam tersi dikey konumdan yatay konuma 10-15 saniye içinde geçebilmelidir. Hastalar test başlangıcında 60-80 derece arasında bir dikey konuma getirilir ve en az 30-45 dakika bu pozisyonda tutulur. Provokasyon yapılmaksızın 70 derecede 45 dakikalık pasif test yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ağır hipotansiyonla birlikte

senkop veya presenkop olması halinde test sonlandırılır. Eğik masa testinde hipotansiyon ve bradikardiye duyarlılığı artırmak için bazı ilaçlar kullanılabilir.

İzoproteronol ve nitrogliserin farmakolojik provokasyon amacıyla en sık kullanılan iki ajandır. İzoproteronol kalp hızı ve kontraktiliteyi artıran bir beta agonist olmasının yanında venöz göllenme oluşturan venodilatatör özelliktedir. Nitrogliserin temel olarak venodilatasyon yapmaktadır. Her iki ilaç da dikey postürle ilişkili ortostatik stresi ve vagal senkobun uyarılma ihtimalini dolayısıyla da testin duyarlılığını artırmaktadır.

İlaçsız eğik masa testinin tanısal değeri %30-50 civarındadır ve bu oran sebebi bilinmeyen senkop değerlendirilmesinde diğer testlere göre daha üstündür. Pasif teste ilaç eklenmesinin en önemli sorunu özgülüğün azalmasıdır. Pasif eğik masa testinde yalancı pozitiflik oranı %5-15 iken farmakolojik provokasyon sonrasında bu oran %50'lere kadar çıkabilmektedir.

Eğik Masa Testinde Elde Edilen Sonuçlar

Eğik masa testi sırasında kan basıncı ve kalp atım hızında görülen değişikliklerin esas alındığı sınıflamada vazovagal senkoplar; miks, kardiyoinhibitör ve saf vazodepresör tip olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

Tip 1: Miks vazovagal senkop: Test sırasında hem kan basıncında hem de kalp hızında azalma tespit edilir. Bununla birlikte kalp hızı 10 saniyeden daha uzun süre 40/dk altına inmez veya 3 saniyeden daha uzun süreli asistoli tespit edilmez.

Tip 2: Kardiyoinhibitör vazovagal senkop: Bu tip senkopta kalp hızında yavaşlama temel etkindir. İki alt tipi vardır. Tip2A'da kalp hızı 10 saniyeden daha uzun süre 40/dk'nın altına iner ve hemodinamik kollapsa yol açar. Ancak 3 saniyeden daha uzun asistoli gözlenmez. 3 saniyeden daha uzun süreli asistoli olması halinde Tip2B vazovagal senkop olarak sınıflandırılır.

Tip3: Saf vazodepresör vazovagal senkop: Nadir görülen bir durumdur. Belirgin bradikardi olmaksızın hipotansiyon vardır. Senkop geliştiğinde kalp hızında %10'dan daha fazla bir azalma yoktur.

ATRİYAL FİBRİLASYON

Atriyal fibrilasyon (AF) genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın rastlanan, gelişmiş ülkelerdeki her dört orta yaşlı erişkinden birinde gelişmesi beklenen, en sık sürekli aritmidir.

AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmiye atfedilmektedir. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür. Sağ kalan hastalar ise başka nedenlerden dolayı inme geçiren hastalara göre inme nedeniyle daha özürlü kalmaktadır ve bu hastaların nüks yaşama olasılığı daha fazladır. Sonuç olarak, AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1,5 kat artmaktadır.

Epidemiyoloji

AF popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artacaktır(46,47). Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografik (EKG) kayıtlar ile saptanmış olandan çok daha büyük bir oranda olmak üzere, akut inme hastalarında sistemik EKG takibiyle 20 hastadan 1'inde AF tanımlanır. AF uzun süre tanı koyulmadan kalabilir (sessiz AF) (48) ve AF'si olan birçok hasta asla hastaneye başvurmayacaktır(49). Bu nedenle, AF'nin gerçek prevalansı büyük olasılıkla popülasyonun %2'sine yakındır(48). AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0,5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde yaşla birlikte artmaktadır(46,47,50–52). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir(53).

Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojik Mekanizması

a) Atriyal Histopatoloji

Normal bir atriyum; ince bir endoteli olan kalın bir endokard tabakası, bağ dokusundan oluşan ince bir elastik tabaka ile elastik, kollajen lifler ve kas hücrelerinden oluşan fibroelastik subendokardiyuma sahiptir(54,55). Yağ dokusu ve kollajenden oluşan atriyal epikardiyum ventriküler epikardiyumdan daha kalındır. Yaş arttıkça atriyal miyokardiyal hücrelerde atrofi ve yağ dokusunda artış izlenir(54). Atriyumda AF ile bağlantılı birtakım histopatolojik değişiklikler gerçekleşir fakat bu durum AF için spesifik değildir. Bu değişiklikler; yağ depolanması, fibrozis, tümör formasyonu ve akut ve kronik infiltrasyondur(54,55).

b)Atriyal Yeniden Şekillenme

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem atriyumlarda hem de ventriküllerde yavaş ancak ilerleyici yapısal yeniden şekillenme sürecine neden olabilir. Atriyumlarda, fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümü ile bağ dokusu artışı ve fibrozis bu sürecin ana nedenleridir. Ayrıca atriyal yağ doku artışı, miyosit hipertrofisi, nekroz ve amiloid birikimi de atriyal yeniden şekillenme sürecinde rol oynar(56). Yapısal yeniden şekillenme, elektriksel ayrışmaya neden olarak AF'ye yatkınlık oluşturur. Elektriksel ve yapısal değişiklikler AF'nin sürekliliğinin sağlanmasında beraber çalışabilir. AF risk faktörlerinden bağımsız Lone AF'si olan hastalarda bile fibrosiz ve inflamasyon bulunmuştur(57). Bu nedenlerden dolayı AF süresi uzadıkça sinüse dönme ihtimali azalmaktadır(58,59).

c) Elektriksel Yeniden Şekillenme

Atriyal fibrilasyonun etkisiyle atriyumlarda elektrofizyolojik değişiklikler oluşmaya başlar. AF'nin başlaması atriyal efektif refrakter periyodun kısalmasına neden olur(60). Refrakter periyottaki kısalmanın ana sebebi iyon kanalı (özellikle L tipi kalsiyum iyon kanalları) teorisi ile açıklanabilir(61,62). Bu teorinin mekanizması; içeri K⁺ akımının up-regülasyonu ve L tipi Ca²⁺ içeri akımının down-regülasyonudur. Kısa refrakter periyot ve devamında hızlı atriyal uyarı, atriyumlardaki interselüler gap junction proteinlerinden konneksin-40 ve konneksin-43'ün ekspresyon ve dağılımını değiştirir(63,64). Bunun sonucunda miyosit apoptozisi ile yeniden şekillenme meydana gelir(65).

Atriyal fibrilasyon başlangıcından sonra, atriyal kontraktıl işlevler de bozulmaktadır. Atriyal kontraktıl işlevlerdeki bozukluğun ana hücrel mekanizmaları, içeri kalsiyum akımının down-regülasyonu, intraselüler depolardan kalsiyum salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimidir(46).

d) Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları

Atriyal miyokard dokusu uyarılara hızlı yanıt verme özelliğine sahiptir. Atriyal miyokard dokusu hızlı yanıtı faz 0'daki hızlı sodyum kanalları üzerinden gösterir. Normal bir atriyum miyokardının aksiyon potansiyeli ve refrakter periyot süresi kısadır. Bu sayede elektriksel uyarımı ve hücrel reaktivasyonu hızlıdır. Ayrıca kalp hızı arttıkça refrakter periyot daha da kısalır. Bu nedenlerden dolayı AF'li hastalarda iletim çok karmaşık ve atriyal hız son derece yüksektir(66).

AF mekanizmaları arasında en çok öne çıkanlar tetikleyici (trigger) aktivite ve aritmiyi devam ettiren substrat varlığıdır. Aritmi, bir odağa bağlıdır veya birçok atriyal kasın tetikleyebileceği mekanizmalar ile gerçekleşebilir. Bu mekanizmalar kişiden kişiye değişebilmekle beraber tek olarak veya birlikte bulunabilir. Bazı hastaların uzun süre paroksizmal AF ritminde kalmasına rağmen, bazılarının kısa süre içinde kronik AF'ye ilerlemesi bu durumu desteklemektedir(67).

Fokal Mekanizmalar

Hücrel fokal aktivite mekanizmaları tetiklenmiş aktivite veya reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemleri nedeniyle, pulmoner venler (PV'ler) atriyal taşiaritmileri tetiklemek için güçlü bir potansiyele sahiptir(46).

Çoklu Dalga Hipotezi

Atriyal fibrilasyon atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın düzensiz bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmedikçe, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir(46).

e) Atriyal Fibrilasyonun Süreklilik Mekanizmaları

Persistan AF'li hastalarda, AF bir kez başladıktan sonra birçok mekanizma ile devam etmektedir. Bu durumun kesin sebebi bilinmemekle birlikte bazı teoriler öne sürülmektedir. Bu teorilerin bazıları; heterojen iletim ve refrakterlikle ilişkili multipl bağımsız reentran dalgacıklar, kardiyak gangliyon pleksusların aktivasyonuna duyarlı birden fazla hızlı ateşleme odağı veya birden fazla rotor ya da spiral reentran dalga çemberleridir(68,69). Bu nedenler pulmoner ven ablasyonunun neden %30-50 oranında başarısız olduğunu açıklamaktadır(70).

f) Otonom Sinir Sisteminin Katkısı

Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin, AF'nin gelişimine ve sürekliliğine etki ettiğine dair çeşitli çalışmalar vardır(1). Sempatik sinir sistemi otomasite ve tetiklemede etkili olan hücre içi kalsiyum miktarını artırır. Asetilkolin ise özgül bir potasyum kanalını aktive ederek kısa heterojen atriyal aksiyon potansiyeli süresi ve refrakterliğine neden olur. Bazı

insanlarda AF gelişiminden önce başlayan sempatik ve parasempatik aktivasyonda artış olduğu izlenmiştir(2,3).

g) Fibrozis

Fibrozisin, özellikle kalp yetmezliğinin sebep olduğu kronik atriyal dilatasyon sonucu gelişen AF'de etkili olduğu düşünülmektedir. Kollajen I ve III, MMP-2 ve 9 gibi maddelerin birikimi söz konusudur. Fibrozis mekanizmasında TGF- β yolağının da etkili olabileceği düşünülmektedir(70). Ayrıca epikardiyal yağ dokunun salgıladığı inflamatuvar adipokin ve sitokinlerin, ekstrasellüler matriks üretimini artırarak atriyal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir(71).

h) İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Çalışmalar AF'de inflamatuvar belirteçlerin arttığını göstermektedir. İnflamasyonun AF'ye zemin hazırlayan oksidatif stres, apoptoz ve fibrozis gibi patolojik süreçlerle ilişkisi vardır. Ayrıca inflamasyon endotelial disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadını aktifleyerek tromboza yatkınlığı da arttırmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda inflamasyon, AF'nin oluşumuna, devamına ve trombotik komplikasyonlara neden olur(72). İnflamatuvar bir belirteç olan CRP yüksekliğinin AF varlığı ve gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(73). Persistan AF'li hastalardaki CRP ve IL-6 miktarının, paroksizmal AF'li hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(74). Ayrıca epikardiyal yağ dokusu salgıladığı adipokin, resistin ve proinflamatuvar maddeler aracılığıyla inflamasyonda rol oynar(74,75,76,77,78).

i) Re-entran Mekanizma

AF'nin çoklu gezgin dalgalar nedeniyle olduğu elektrofizyolojik haritalama çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çoklu dalgaların bazıları kaybolurken bazıları belirir ve unstabil re-entran devrelere sebep olur. Küçük re-entran kaynaklara rotor denir. Rotorlar paroksizmal AF'li hastalarda genellikle PV'lerin ağızlarında, kronik AF'li hastalarda ise sağ veya sol atriyumlarında bulunur(79,80).

j) Genetik Yatkınlık

Özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir(81). Yapılan çalışmalarda Brugada sendromu, kısa ve uzun QT sendromları gibi birçok kalıtsal aritmik sendromun AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(82).

Atriyal Fibrilasyonun Klinik Seyri ve Önemi

AF, kısa seyrek ataklar ile başlayıp daha uzun ve daha sık ataklara doğru ilerleme eğilimindedir. Hastaların birçoğunda yıllar içinde sürekli AF formları gelişebilmektedir. AF'nin klinik seyrinde ilk tanı konulmadan önce genellikle spontan sonlanan asemptomatik AF atakları vardır. Bu ataklar zamanla semptomatik hale gelmektedir. Fakat AF asemptomatik bir sürenin sonunda kendini ilk olarak geçici iskemik atak (GİA) veya iskemik inme gibi komplikasyonlara neden olarak da gösterebilir. Bu nedenle AF'ye bağlı komplikasyon riski, kısa AF atakları olsa da sürekli formlarıyla aynıdır. AF'de nüks oranı tanı konulduktan sonraki yıl için %10 olup, birinci yıldan sonraki nüks oranı her yıl için yaklaşık %5'tir. En sık görülen aritmi olması, yaşam kalitesindeki bozulmadan ölüme kadar gidebilen geniş bir yelpazede komplikasyonları sebebiyle erken tanı alması ve tedavinin belirlenmesi önem kazanmaktadır(46).

AF'nin sıklığı ve sonuçları göz önüne alındığında klinik önemini iki ana başlık altında inceleyebiliriz:

1. İlişkili Olduğu Semptomlar

Atriyal fibrilasyon, asemptomatik klinikten dekompanse KY'ne kadar geniş bir alanda dağılım gösterebilir. Sık görülen semptomlar; çarpıntı, nefes darlığı, terleme, yorgunluk, azalmış egzersiz kapasitesi, baş dönmesi ve presenkoptur. Mekanik obstrüksiyonun bulunduğu mitral darlığı ve aort darlığı gibi durumlarda akut akciğer ödemi ile komplike olabilir. Yüksek ventrikül hızlarında koroner arterlerin diyastolik doluşunu azaltacağından anjina pectorise yol açabilir(83). AF, atriyal natriüretik peptid salgınımına bağlı olarak poliüriye neden olabilir. Hipertrofik kardiyomyopati (HKM), aort darlığı ya da aksesuar yolak bulunan hastalarda yüksek ventrikül hızlarına bağlı olarak senkop gelişebilir. Güncel kılavuzlar AF'ye bağlı semptomları sınıflandırmak için EHRA (European Heart Rhythm Association) skorunu kullanmaktadır(46,56). EHRA skoru AF'ye bağlı semptomların günlük hayata olan olumsuz etkilerinin sınıflandırılmasıdır.

2. İlişkili Olduğu Komplikasyonlar

AF, iskemik inme, vasküler demans, kalp yetmezliği, bozulmuş yaşam kalitesi ve hastaneye yatışlarda artıştan ölüme kadar birçok ciddi komplikasyonla ilişkilidir(56). Diğer faktörlerden bağımsız olarak AF'de ölüm oranı iki kat artmıştır(84). AF'nin mortaliteyi kadınlarda 1,9 kat, erkeklerde ise 1,5 kat artırdığı izlenmiştir(85).

AF'nin başlangıcından sonra atriyal kontraktıl fonksiyonların ani kaybı kardiyak debinin %5-15 oranında azalmasına neden olmaktadır. Hızlı ventrikül cevaplı AF'de diyastol süresinin kısalması ventrikül dolumunu olumsuz etkilemektedir. Sonuç olarak kardiyak debideki bu azalma kalp yetmezliğine yol açabilir. Kalp yetmezliği yaşam kalitesinin bozulmasına ve hastaneye yatışlara neden olabilir. Klinik çalışmalarda AF'li hastaların, sinüs ritmindeki kalp yetmezliği hastalarına göre daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu izlenmiştir(86). AF'de ventrikül cevabının dirençli bir şekilde yüksek seyretmesi (özellikle >120-130/dk) taşikardiyomiyopatiye sebep olabilir(46).

AF'ye bağlı tromboemboli, iskemik inme veya sistemik embolizm olarak ortaya çıkabilir. AF'li hastalarda en sık görülen tromboembolik olay iskemik inmedir. İnme, vasküler nedenler dışında belirgin bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla (saniyeler veya saatler içinde) yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendrom olup, tüm inmelerin %85'ini iskemik inmeler oluşturmaktadır. İnme dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm sebebidir. İstatistiklere göre her 15 ölümden biri inmeye bağlı olarak gerçekleşmektedir(87).

Güncel AF kılavuzlarına göre, tüm inmelerin yaklaşık %30'u AF'ye bağlanmaktadır. Bir yıl içerisinde non-valvüler AF'li hastaların yaklaşık %5'inde iskemik inme gelişmektedir. Bu oran, AF'si olmayan popülasyonda görülen iskemik inme oranlarından 2-7 kat daha fazladır(83). İnme riski, romatizmal kalp kapak hastalığı olan AF'li hastalarda, olmayan hastalara göre 5 kat daha yüksektir(88). AF'ye bağlı inme riski yaşla beraber artış göstermektedir. AF'ye bağlı yıllık inme riski 50 ile 59 yaş arasında %1,5 iken, 80 ile 89 yaş arasında %23,5'tir(88). Henüz tanı koyulmamış sessiz AF'lerin bazı kriptojenik inmelere neden olabileceği düşünülmektedir(89,90). Ayrıca bazı çalışmalar AF hastalarında, asemptomatik embolilerin klinik inme bulguları olmaksızın bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir(90).

OTONOM SİNİR SİSTEMİ VE ARİTMİ

Temel olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden oluşan otonom sinir sistemi, aritmilerin oluşumu, devamı ve sonlanmasında oldukça etkilidir. Otonom modülasyonun kolaylıkla yapılabildiği deneysel preparatlar ve hayvan deneylerinde bu etkinlik detaylı olarak araştırılabilmektedir.

Aritmi Mekanizmaları ve Otonom Sinir Sistemi

Anormal otomatisite, tetiklenmiş aktivite ve re-entri, taşiaritmilerin etiopatogenezinden sorumlu tutulan temel mekanizmalardır.

Anormal otomatisite: Kalpte normal otomatisite, uyarı üreten hücrelerde (sinüs ve atriyoventriküler düğümler) aksiyon potansiyelinin 4. fazında kalsiyumun hücre içine girişi ile sağlanır. Katekolaminler, faz 4 depolarizasyon eğrisinin eğimini artırarak bu hücrelerde spontan depolarizasyon hızını artırmakta ve sinüs taşikardisi ya da nodal taşikardilere yol açabilmektedirler. Atriyal ya da ventriküler miyokard hücreleri ile His Purkinje sisteminin normal koşullarda yaratacakları spontan otomatisite oldukça düşüktür. Ne var ki, hücre içine Na girişi ile sağlanan bu otomatisite miyokard hasarı gibi durumlarda çok hızlanabilmektedir. Özellikle iskemi sırasında belirgin olan bu mekanizma akut miyokard infarktı sırasındaki ventriküler aritmilerin önemli bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır(91-93). Çeşitli çalışmalarda iskemi sırasında sempatik sinir sisteminin uyarılmasının bu hücrelerde spontan depolarizasyon hızını belirgin olarak artırdığı, beta blokerlerin ise depolarizasyon hızını azalttığı izlenmiştir(94,95).

Tetiklenmiş aktivite: Aksiyon potansiyelinin 3. (erken art depolarizasyonlar) ya da 4. fazında (geç art depolarizasyonlar) bazı durumlarda izlenen depolarizasyonlar çeşitli taşiaritmileri oluşturabilir. Klinikte gözlenen bazı ventriküler taşikardilerden, özellikle "torsade de pointes" adı verilen polimorfik ventriküler taşikardinin oluşmasında bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Katekolamin infüzyonları ve stellat gangliyon stimülasyonu ile yapılan çalışmalarda sempatik uyarıların, hem erken hem de geç art depolarizasyon sıklık ve amplitüdlerini artırdığı ve aritmojenik olduğu gösterilmiştir(92,96-98).

Re-entri: İnsanlarda gözlenen aritmilerin çoğunluğundan re-entri mekanizması sorumlu tutulmaktadır. Bir dokuda re-entrinin gelişebilmesi için elektrofizyolojik karakteristikleri

birbirinden farklı kapalı bir devre (re-entri halkası) olması temel şarttır (Wolff-Parkinson - White sendromu ve atriyoventriküler nodal reentran taşikardide olduğu gibi). İçinde canlı doku adacıkları bulunan eski infarkt alanları da re-entri için uygun bir zemin teşkil eder. Re-entri halkası bazen fonksiyonel olabilir. Abildskov ve ark. miyokardın sempatik inervasyonunun homojen olmadığını, bu nedenle sempatik uyarıların, bazal durumda birbirine benzer elektrofizyolojik özellikleri olan hücrelerde bile, sadece bu nedenle uyarı ve ileti heterojenitesine yol açabileceğini göstermişlerdir(99). Bu heterojenite, özellikle iskemi varlığında çok belirgin olmaktadır(100). Ayrıca sempatik uyarıların refrakterlik dağılımını da artırarak re-entri gelişimine zemin hazırlayabileceği gösterilmiştir(101).

Aritmilerin oluşumundan iki temel faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; aritmiye zemin hazırlayan ortam ve tetikleyici faktörlerdir. Oldukça basit olan bu görüşe göre, uygun bir zemin varlığında tetikleyici faktörler aritmeleri başlatır. Ne var ki birçok aritminin oluşumu bu iki temel faktörle açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Aynı zamanlamada gelen ve aynı yerden köken alan ventriküler erken atımlar bazen hiçbir şey yapmazken, bazen ventriküler taşikardi ya da ventriküler fibrilasyon gibi aritmilerin tetikleyicisi olabilirler. Bu bulgu taşikardi oluşumunda başka faktörlerin de rol oynadığının bir kanıtıdır. Bu açıdan bakıldığında hemen tüm ciddi ritm bozuklarını açıklamak için üçüncü bir faktöre gereksinim vardır ki bu faktör de otonom sinir sistemi etkileridir. Otonom sinir sistemi bazı durumlarda aritmiye zemin hazırlayan ortamı, bazı durumlarda ise tetikleyici faktörleri etkileyerek rol oynar.

Otonom Sinir Sistemini Değerlendirme Yöntemleri

Otonom sinir sisteminin aritmiler üzerine etkilerinde klinikte bazı testlerden faydalanılmaya çalışılmaktadır:

1) Ambulatuvar EKG izlemi (Holter): Holter monitörizasyonu, bugün klinik olarak aritmilerin tanısında ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle esas olarak aritmi oluşumundaki temel faktörlerden tetikleyici faktörler (atriyal ya da ventriküler erken vuruların sayısal ve niteliksel özellikleri) değerlendirilebilir. Bunun yanı sıra holter kayıtlarından otonom sinir sisteminin durumu hakkında da bazı ipuçları edinilebilir. Aritmilerin yalnızca gündüz vakitlerinde ve kalp hızı yüksekken olması bunların adrenerjik

bağımlı olduğunu düşündürürken, yalnızca kalp hızının düşük olduğu zamanlarda olması vagal etkilerin katkısı hakkında fikir verebilir.

2) Elektrofizyolojik çalışma: Elektrofizyolojik çalışma ve programlı stimülasyon ile aritmiye zemin hazırlayan ortamın değerlendirilmesi (indüklenebilir taşikardi varlığı) amaçlanır. Her ne kadar bu çalışmalarda bazen otonomik modülasyonlar yapılarak oluşan değişiklikler değerlendirilmeye çalışılırsa da bu test aritmi oluşumundaki dinamik faktörleri değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

3) Kalp hızı değişkenliği: Genellikle holter kayıtlarından RR aralıkları ve bunların değişiminin bilgisayar yardımı ile incelenmesiyle elde edilen kalp hızı değişkenliği parametreleri otonom sinir sisteminin özellikle parasempatik kolunun sinüs düğümü üzerine etkilerinin değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. Bu tekniğin en önemli avantajlarından biri, kayıt boyunca değişik zaman aralıklarında da kalp hızı değişkenliğinin ölçülerek otonom etkilerin dinamiği hakkında da fikir verebilmesidir. Ne var ki bu yöntem de sempatik etkinliğin ya da her iki sistemin karşılıklı etkileşimlerinin değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir.

4) Barorefleks duyarlılığı: Genellikle kalp hızı değişkenliği ile paralel sonuçlar veren bu yöntem uygulanım zorluğu nedeniyle klinikte yaygın kullanılmamaktadır.

Otonom Sinir Sistemi ve Atriyal Aritmiler

Hem sinüs düğümü hem de atriyoventriküler düğüm otonom sinirler tarafından yaygın olarak inerve edilirler. Her iki düğümdeki hücrelerin elektrofizyolojik özellikleri (uyarı çıkış ve ileti hızları) oldukça önemli oranda otonom uyarılardan etkilenir. Bu nedenle oluşumu ya da devamı için bu iki yapıdan herhangi birine gereksinimi olan tüm supraventriküler aritmilerde otonom sinir sistemi etkileri belirgindir. Normal bireylerde ve çeşitli yapısal kalp hastalıklarında kalp hızı, otonom sinir sistemi tarafından belirlenir. Sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, sinüs düğümü re-entran taşikardi, atriyoventriküler nodal re-entran taşikardi, aksesuar yolların da rol aldığı atriyoventriküler resiprok taşikardi, nodal taşikardi otonom sinir sistemi etkilerinin belirgin olduğu aritmilerdir. Burada bahsedilen paroksizmal

supraventriküler taşikardilerin çoğunda da taşikardiyi sonlandırmak için yapılması gereken ilk girişimin karotid sinüs stimülasyonu ya da valsalva manevrası gibi parasempatik tonusun artırılmasına yönelik girişimler olması otonom sistemin ne denli etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca klinikte nadir gözlenen bir aritmi olan kaotik atriyal taşikardinin de sempatik stimülasyona bağlı olduğu uzun süredir kabul edilmekte ve tedavisinde beta blokerler kullanılmaktadır.

Hem sempatik, hem de parasempatik uyarılar atriyumlarda farklı mekanizmalarla AF'ye yol açabilir. İzoproterenol, atriyal miyositlerde aksiyon potansiyeli süresini kısaltırken, asetilkolin hem aksiyon potansiyeli süresini, hem de refrakter periyotları kısaltır ve hiperpolarizasyona neden olur(102,103). Bu etkiler özellikle yüksek kalp hızları ya da kısa aralıklı olarak gelen ekstrasistollerde atriyumlarda homojen olmayacağından her iki durumda da AF'ye eğilim artar. Vagal uyarılar genellikle makrore-entri ile oluşan ritm bozukluklarına yol açarken, sempatik uyarılar mikrore-entri, tetiklenmiş aktivite ve anormal otomatisite ile gelişen aritmilere neden olurlar(103). Vagal olarak gelişen AF sıklıkla gece saatlerinde başlar, sempatik aktivitenin artmış olduğu sabah saatlerinde sonlanır. Kural olarak ventrikül cevabı yavaştır(103). Adrenerjik AF, vagal AF'den daha nadir gözlenir. Ataklar genellikle sempatik aktivitenin yüksek olduğu gün ortası saatlerde ya da egzersizle başlar. Vagal AF'nin aksine sıklıkla altta yatan yapısal bir kalp hastalığı vardır(103).

Nörokardiyojenik senkop, otonom sinir sistemi etkileri ile oluşan bradikardi, hipotansiyon ve senkobun çok tipik bir örneğidir. Bunlardan en sık gözlenen vazovagal senkopta kalbe olan venöz dönüşün azalması kalbin alt duvarındaki reseptörleri uyarır ve vagal aktivasyonla belirgin bradikardi ve/veya hipotansiyon gelişerek senkop ya da presenkop oluşur(104). Bazal sempatik tonusun yüksek olması bu durumun oluşumuna katkıda bulunur(104). Genel olarak yapısal kalp hastalığının bulunmadığı bu bireylerde yalnızca otonom sinir sistemi etkileri ile bazen sonuçları katastrofik olabilen senkoplar oluşmaktadır. Diğer nörokardiyojenik senkop türlerinde de değişik uyarılar (karotid sinüs hipersensitivitesinde karotid sinüse uygulanan baskı, mikturisyan senkobunda vb.) temel olarak vagus sinirinin rol aldığı bir dizi reaksiyon sonucunda bradikardi ve hipotansiyona neden olabilirler(105,106).

Otonom Modülasyonun Antiaritmik Etkinliği

Otonom sinir sisteminin aritmiler üzerindeki etkilerinin en önemli kanıtlarından biri beta blokerlerin antiaritmik etkinliğidir. Gerçekte Vaughn -Williams sınıflamasına göre Sınıf

II antiaritmik olarak kabul edilen beta blokerler, hemen her tip supraventriküler ve ventriküler taşiaritmilerde etkin ajanlardır. Çoğunluğu ventrikül taşikardisi ya da fibrilasyonu sonucu oluşan ani ölümlerin de beta blokerlerle %32-50 arasında azaltılabilmesi de bu aritmilerin sempatik sinir sistemi ile ne kadar ilişkili olduklarını göstermektedir(107).

Steinbeck ve ark. semptomatik uzamış ventriküler taşikardileri olan 170 hastayı ampirik beta blokerler ve elektrofizyolojik çalışmalarla belirlenen antiaritmik tedavi şeklinde iki gruba randomize ederek izlemişler ve mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptamamışlardır(108). Bu alanda yapılan ilginç bir çalışma olan CAST çalışmasını yıllar sonra farklı bir bakış açısı ile yeniden analiz eden Kenedy ve ark. bu çalışmada beta bloker alan hastaların mortalitesinin daha az olduğunu izlemişlerdir(109). Bu analize göre ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan grupta en iyi yaşam plasebo ve beta bloker alanlarda görülmekte, bu grubu antiaritmik ve beta bloker alanlar izlemektedir.

Sonuç olarak otonom sinir sisteminin birçok komponenti çeşitli aritmilerin oluşumu, devamı, sonlanması ya da önlenmesinde oldukça etkilidir. Bu sistemin karmaşık yapısını, hem kesitsel, hem de sürekli değişen bir parametre olarak ölçebilecek basit testlerin olmaması nedeniyle günlük klinik uygulamada çoğu kez otonom sinir sistemi ile aritmilerin ilişkisi çok fazla dikkate alınmamaktadır. Bu konudaki birçok çalışma ile otonom modülasyon antiaritmik tedavide çok daha önemli bir rol üstlenecektir.

ATRİYAL FİBRİLASYON VE NÖRAL MEKANİZMALAR

Atriyal fibrilasyon (AF), atriyal doku mimarisi, hücrel elektrofizyoloji ve otonom sinir sistemi (OSS)'ndeki değişikliklerin bir sonucu olarak gelişmektedir. AF, çoklu mekanizmalara sahip olan karmaşık bir aritmidir; başlatmak için bir tetikleyici ve sürdürmek için uygun bir substrat gerektirir. AF başlangıcından sonra atriyal elektriksel ve yapısal özellikler AF'nin devamlılığını destekleyecek şekilde değişime uğrar. Uygun substrat oluşturmak için tek bir patofizyolojik mekanizmanın yeterli olmadığı, birçok mekanizmanın kombinasyonunun gerektiği düşünülmektedir.

AF'de Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi tonusundaki değişiklikler atriyal elektrofizyolojik özellikleri etkiler. Yapısal kalp rahatsızlığı olan hastalarda, AF genellikle sempatik sinir sistemine bağımlıdır, oysa yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda AF'nin vagal uyarıya bağımlı olduğu görülmektedir(110). Sinir yapıları ile atriyal miyositlerin arasındaki yakın etkileşim muhtemelen ektopik aktivitelerin oluşumunda rol oynar. Aritmojenik odakların tetiklenme mekanizmalarının tam olarak anlaşılması zordur. Olası bir doğrudan tetik mekanizması paroksizmal OSS deşarjıdır. Önceki çalışmalar AF'nin başlatılması ve sürdürülebilmesinde kardiyak OSS'nin kritik bir rol oynadığını göstermiştir(111-113). İntrensek kardiyak OSS'nin hiperaktivitesi, aşırı miktarda asetilkolin ve katekolaminlerin salınmasına neden olur ve pulmoner venlerden (PV) veya PV olmayan bölgelerden hızlı ateşlenmeye neden olabilir(113). Sempatik ve parasempatik sinir sistemi tonuslarındaki otonomik değişiklikler, paroksizmal AF'yi başlatmada rol oynar(114). Tan ve ark.(115) sempatik ve parasempatik sinirlerin insan pulmoner venlerinde birbirlerine yakın bir yerde bulunduğunu bildirmişlerdir. Postoperatif paroksizmal AF öncesinde(116) atriyal flutter başlamadan önce(117) ve uyku sırasında ortaya çıkan paroksizmal AF öncesi sempatik tonusta artış veya vagal tonusta azalma yönünde bir değişim gözlenmiştir(118). Buna karşın yalnız AF'si olan ve nokturnal paroksizmal AF atakları olan genç hastalarda vagal tonusta baskınlık gözlenmiştir(119). Hızlı atriyal pacing, sempatik inervasyonların heterojen şekilde artması(120) ve geniş nöral filizlenme ile karakterize önemli nöral yeniden biçimlenmeye neden olur(121). Bu sonuçlar OSS aktivitesinin paroksizmal AF'nin oluşmasında önemli olduğu hipotezini desteklemektedir. Hem klinik hem de deneysel çalışmalarda, AF'nin OSS aktivasyonu ile kısmen ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hem parasempatik hem de sempatik uyarının refrakter

dönemin kısalması ve repolarizasyonun heterojenitesinin artmasıyla atriyumda proaritmik olduğu gösterilmiştir(122). Ng ve ark.(123) otonomik yeniden şekillenmenin AF substratlarının oluşturulmasında da önemli bir rol oynayabileceğini belirtmektedir.

AF'de Sempatik-Parasempatik Etkileşim

Hayvan modelleriyle, spontan OSS deşarjlarının paroksizmal AF'nin tetikleyicileri olabileceği hipotezi test edildi. Barrett ve ark. bilinçli tavşanlarda böbrek sempatik sinir aktivitesinin 7 gün boyunca sürekli olarak başarılı bir şekilde kaydedildiğini bildirmiştir(124). Tan ve ark. birkaç hafta boyunca ambulatuvar olarak aynı anda sol stellat gangliyon sinir aktivitesini, sol vagal sinir aktivitesini ve sol atrium lokal bipolar elektrogramlarını veya yüzey elektrokardiyografiyi doğrudan kayıt edebilmek için köpeklere Data Sciences International (DSI, St. Paul, MN, ABD) vericisi implante ettiler(125). Aralıklı hızlı atriyal pacing yapılıp, kalp pili devre dışı bırakıldığında OSS aktivitesi gözlemlendi ve paroksizmal atriyal taşikardi ve paroksizmal AF kayıtları izlendi. Yazarlar eş zamanlı sempatovagal deşarjların paroksizmal atriyal taşikardi ve paroksizmal AF'nin tetikleyicileri olduğunu buldular. Sharifov ve arkadaşları(126) kombine izoproterenol ve asetilkolin infüzyonunun AF indüksiyonunda tek başına asetilkolinden daha etkili olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlar eş zamanlı sempatik ve parasempatik (sempatovagal) deşarjın özellikle profibrilatuvar olduğunu göstermektedir. Bir köpek kalp yetmezliği modelinden alınan direkt otonom sinir kayıtlarında, kalp yetmezlikli köpeklerde sadece sempatik değil aynı zamanda vagal sinir deşarjlarının da arttığı gözlemlendi ve eşzamanlı sempatovagal deşarjların atriyal aritmilerin ortak tetikleyicileri olduğu görüldü(111).

AF'de Ekstresek Kardiyak Otonom Sinir (EKOS) ve İntresek Kardiyak Otonom Sinir (İKOS) Sistemi

Ekstresek ve intresek kardiyak OSS hem birbirleriyle bağlantılı hem de bağımsız olarak işlev görebilir; yani her sistem, diğerinin faaliyetini efferent ve afferent bağlantılar yoluyla modüle edebilir(125,127). Ayrıca persistan AF'li hastalarda artmış atriyal sempatik inervasyona ilişkin, potansiyel otonomik substrat modifikasyonunun, AF devamlılığı için yeniden şekillenmiş atriyal substratın bir parçası olabileceğini düşündüren kanıtlar vardır(128). Kronik hızlı atriyal pacing, pacing kaynaklı AF'de rolü olabilecek atriyal

sempatik sinir sisteminin innervasyonlarını artırır(120). Bu sonuçlar, intrinsek kardiyak otonom sinir sisteminin yeniden şekillenmesinin AF devamlılığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalar, ekstrensek kardiyak otonom sinir (EKOS) sistemi aktivitesi ile intrinsek kardiyak otonom sinir (İKOS) sistemi aktivitesi arasındaki etkileşimlerin kardiyak elektrofizyolojide belirgin bir etkisinin olabileceğini göstermektedir. Choi ve arkadaşları(127), sol üst gangliyonlaşmış pleksus ve Marshall ligamanında İKOS kaydetme tekniğini geliştirdiler ve ayrıca sol stellat gangliyon ve sol torasik vagal sinirden EKOS kaydettiler. EKOS ve İKOS arasında zamansal ilişki buldular. Bununla birlikte, İKOS da tek başına etkinleşebilir. Tüm paroksizmal atriyal taşikardi ve AF atakları her zaman ilk olarak İKOS'den gelmekteydi. Bu bulgular, İKOS'nin AF'yi tetiklemek için bazı durumlarda bağımsız olarak çalışabildiğini, İKOS'nin (tek başına ya da EKOS ile birlikte) paroksizmal atriyal taşiaritmilerin değişmez bir tetikleyicisi olduğunu ve kardiyak otonom innervasyonların tüm bileşenlerinin (İKOS, EKOS ve merkezi sistem) birbirleriyle bağlantılı olarak çalıştığını düşündürmektedir.

AF'nin Tedavisinde Nöral Ablasyonla Otonomik Modülasyon

AF'nin yapısal yeniden şekillenmesinin atriyumda iletim heterojenitesine yol açabildiği, reentry için sabit substrat oluşturduğu ve AF gelişimini kolaylaştırdığı görülmektedir. Nöral yeniden şekillenme atriyumun otonomik durumuna bağlı olarak daha dinamik bir AF substratı oluşumuna katkıda bulunur. Yeni bir deneysel köpek vagal AF çalışması, PV'lerin tabanındaki otonomik ganglionların ablasyonunun, vagal yolla indüklenen efektif refrakter dönem kısalmasının baskılandığını ve gangliyonlaşmış pleksus ablasyonunun PV'ye yönelik ablasyon prosedürünün etkinliğine katkıda bulunduğunu göstermektedir(129). Bununla birlikte, otonomik modülasyonun AF kateter ablasyonuna yardımcı bir terapötik strateji olarak etkinliği tutarsız olmuştur. Nakagawa ve Pappone ile arkadaşları(130,131) tarafından olumlu sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, denervasyon yapılmayanlarla karşılaştırıldığında denervasyon yapılan hastalarda yararlı olmayan(132) veya zararlı(133) olan sonuçlar da elde edilmiştir. Bu bulguların, Hirose ve ark.(134) hayvan çalışmalarıyla da altı çizilmiş olup, yüksek sağ atriyumun kısmi vagal denervasyonunun AF'nin indüklenebilirliğini artırdığı bulundu. Bu çelişkili çalışmalar OSS ve AF arasındaki etkileşimlerin şu an anlaşılandan daha karmaşık olduğunu ileri sürmektedir. Bazı hastalar

diğerlerinden daha belirgin otonomik tetikleyicilere sahip olduğundan, muhtemelen bu tutarsızlıkları bir dereceye kadar bireysel değişkenlikler de oluşturmaktadır.

AF Tedavisinde Düşük Seviye Vagus Sinir Uyarımı

Vagus sinir uyarımı ve asetilkolin infüzyonunun; atriyal refrakter periyotta heterojen etkilere(135), pacemaker aktivitesi üzerine ve atriyoventriküler iletim(136) ve AF indüksiyonu gibi kardiyak elektrofizyolojide önemli değişikliklerle sonuçlanabileceği iyi bilinmektedir(137). Atriumların servikal vagal stimülasyonu, atriyal efektif refrakter periyodu kısaltır ve tek prematüre ekstrasitimus ile AF'nin indüklemesini kolaylaştırır(134). Bununla birlikte, Shen ve ark.(138) düşük seviye vagus sinir stimülasyonunu (DS-VSS) kullanarak, köpeklerde stellat gangliyon sinir aktivitelerini bastırmayı ve paroksizmal atriyal taşiaritmilerin görülme sıklığını azaltmayı başarabildiler. Sol stellat gangliyonda anlamlı nöral yeniden şekillenme, sürekli DS-VSS'nin kesilmesinden 1 hafta sonra belirgindi. Olası bir klinik sonuç, DS-VSS'nin kardiyak sempatik çıkışın bastırılması yoluyla paroksizmal atriyal taşikardi ve paroksizmal AF'yi kontrol etmek için farmakolojik olmayan bir yaklaşım olarak kullanılabilmesidir. Bu yöntem ayrıca, stellat gangliyonunun hiperaktivitesinin ve artmış sempatik çıkışın hastalıkların patogenezinin sorumlu olduğu diğer klinik koşullar için de uygulanabilir

Özetle, şu ana kadar elde edilen veriler OSS aktivitesinin AF başlangıcında ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. EKOS veya İKOS'nin otonom modülasyonu, AF'ye katkıda bulunabilecek nöral yeniden şekillendirmeyi değiştirebilir ve DS-VSS'nin, kalbe gelen sempatik uyarıları engelleyerek AF'yi azaltabileceğini söyleyebiliriz.

3. MATERYAL VE METOD

Vazovagal senkop (VVS) en sık görülen senkop türü olup aşırı otonom refleks aktivitesine bağlıdır. Aynı şekilde klinik pratikte en sık karşılaşılan ve iskemik inmenin major sebeplerinden biri olan atriyal fibrilasyon (AF) ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda sempatik ve parasempatik aktivasyonda artışın AF gelişiminden önce başladığı izlenmiştir(2,3).

Önceki çalışmalarda sol atriyum (LA) hacimleri ve mekanik fonksiyonları aritmilerin potansiyel göstergeleri olarak tanımlanmıştır(4-6). Sinüs uyarılarının homojen olmayan yayılımı ve inter-atrilyal ve intra-atrilyal iletim gecikmeleri, AF'ye eğilimli atriyumun iyi belgelenmiş elektrofizyolojik değişiklikleridir(7). LA boyutunun aksine, atriyal iletim süreleri, atriyumun hem elektriksel hem de yapısal yeniden biçimlenişini yansıtmaktadır(8-10).

Artmış atriyal elektromekanik gecikme (AEMG) invaziv elektrofizyolojik çalışmayla benzer sonuçlar elde edilebilecek şekilde ekokardiyografi sırasında non-invaziv olarak da ölçülebilir.

İnter-atrilyal ve intra-atrilyal iletim sürelerinin AF için konvansiyonel risk faktörleri olarak bilinen diyabet ve hipertansiyon gibi pek çok sistemik hastalıkla ve yaşla arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, VVS hastalarında atriyal elektromekanik iletim sürelerinin incelenmesi ve VVS ile AF ilişkisinin değerlendirilmesidir.

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Mart 2016 - Mayıs 2017 tarihleri arasında senkop ve presenkop şikayeti ile tetkik edilip tilt testi esnasında VVS gözlenen 27 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu gruba denk, senkop hikayesi olmayan ve herhangi bir semptom nedeniyle kardiyoloji polikliniğine başvurmuş olan sağlıklı 28 kişi kontrol grubu olarak alınıp, ekokardiyografik değerlendirme ile belirlenen ölçümler yapılmıştır.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri şunlardır:

- Onam vermiş olmak

Çalışmanın dışlama kriterleri şunlardır:

- Onam vermemek veya onamın geri çekilmesi durumunda
- Bilinen koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, obezite, malign hastalık, endokrin hastalık ve gebelik
- 18 yaş altı ve 60 yaş üzeri hastalar
- Bilinen aritmisi olan hastalar

Boy ve kilo tartısı ile hastaların boy ve kiloları ölçülüp vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların kullandığı ilaçlar ve diğer hastalıkları kayıt altına alındı.

Çalışma hakkında bilgilendirilen hastalardan yazılı onam alındı. Onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan tez çalışması için onay alındı.

3.2 Head-up Tilt Table (HUTT) testi

Tüm hastalarda test öncesi kalp hızı ve kan basıncı ölçüldükten sonra standart HUTT protokolü uygulandı. Pasif faz 80 derece eğimli tilt masasında en az 20 dakika (dk) olarak uygulandı ve pasif tilt fazı negatif olanlara 0.4 mg sublingual nitrogliserin yapıldı ve test sırasında senkop hipotansiyon ve/veya bradikardi oluşuncaya ya da protokol sonlanıncaya kadar (ilaç uygulandıktan 10 dk toplam 30 dk) işleme devam edildi. Senkop veya presenkop ile beraber arteriyel kan basıncının 80 mmHg altına düşmüş olması ve/veya bradikardi veya asisitoli gelişmesi pozitif test yanıt olarak kabul edildi. VVS sınıflaması, Vasovagal Syncope International Study kriterlerine göre yapıldı(139). Tüm hastalardan çalışma protokolü hakkında bilgi verildikten sonra hem yazılı hem sözlü onay alındı.

3.3 Elektrokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastaların GE MAC 1200 cihazı ile 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. EKG'de hastaların kalp ritmi, kalp hızları ve P dalgaları değerlendirildi.

3.4.1 Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların ekokardiyografik ölçümleri GE Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) cihazı ile transtorasik olarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüden sol atriyum çapı (LA), sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları (LVSD ve LVDD), arka duvar ve septum kalınlıkları (PW ve IVS) ile birlikte epikardiyal yağ kalınlığı ölçümleri yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) apikal dört boşluk görüntüden modifiye Simpson metodu ile hesaplandı(93). Sağ atriyum (RA) ve sağ ventrikül (RV) çapları ölçüldü. Triküspit lateral anulusu üzerinden m-mod ile TAPSE ölçüldü(94, 95). Triküspit kapak jeti üzerinden devamlı akım doppler (CW) ile sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ölçüldü.

Apikal dört boşluk görüntüleme, nabız akım doppler ekokardiyografi ile mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A) ve deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. Doku Doppler incelemede lateral mitral anulus üzerinden erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') ve sistolik (S') dalgalar ölçüldü(96).

Tüm ölçümler üç ardışık kalp siklusundan yapıldı ve ortalamaları alındı.

3.4.2 Ekokardiyografi ile sol atriyal (LA) elektromekanik fonksiyonların değerlendirilmesi

LA volümleri Simpson kuralı kullanılarak apikal 4 boşluk görüntüsünden elde edildi. LA maksimum volümü (Vmax) mitral kapak açıldığı zaman hesaplanırken, LA minimum volümü (Vmin) mitral kapak kapandığı zaman hesaplandı. LA presistolik volüm (Vp) ise eş zamanlı EKG'de P dalgasının başlangıcında hesaplandı.

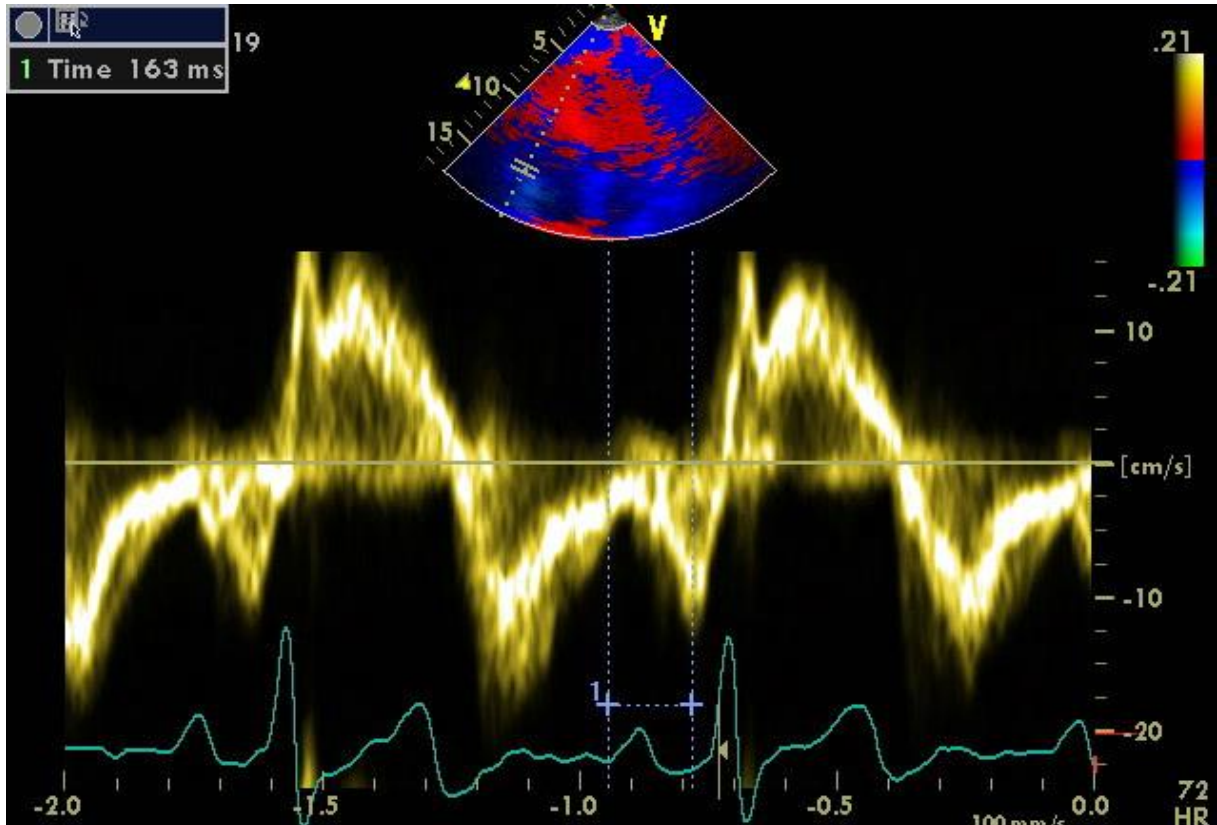
Doku doppler görüntüleme (DDG) yöntemi ve simültane elektrokardiyografik ritim kullanılarak inter-atriyal ve intra-atriyal elektromekanik gecikmeleri ölçmek için bütün EMG zamanları belirlendi. Diyastol sırasında başlayan ilk negatif miyokardiyal velosite Em dalgası,

ikinci negatif miyokardiyal velosite ise Am dalgası olarak, sistol sırasında izlenen pozitif düşük amplitüdü ilk miyokardiyal velosite izovolemik kontraksiyon (IVC) dalgası, pozitif yöndeki daha yüksek amplitüdü ve ikinci dalga ise ventriküler ejeksiyon sırasındaki miyokardiyal velosite (Sm) dalgası olarak isimlendirildi. Atriyal sistol, diyastolde ikinci negatif deviasyon olan Am dalgası ile ölçüldü. Yüzeysel EKG’de P dalgasının başlangıcı ile geç diyastolik dalganın (Am dalgası) en tepe noktası arasındaki zaman aralığı atriyal elektromekanik gecikme (PA) parametreleri olarak; lateral mitral annulus (lateral PA), septal anulus (septal PA) ve sağ ventriküler triküspit anulus (triküspit PA) kullanılarak ölçüldü. İnter-atriyal ve intra-atriyal elektromekanik gecikmeler hesaplandı (Şekil 2).

-İnter-atriyal elektromekanik gecikme (inter-atriyal EMG): Lateral PA ve triküspit PA arasındaki zaman farkı.

-İntra-atriyal elektromekanik gecikme (İntra-atriyal EMG): Septal PA ve triküspit PA, septal PA ve lateral PA arasındaki zaman farkı.

Şekil 2. Atriyumların elektromekanik gecikme zamanlarının DDG yöntemi ve eşzamanlı elektrokardiyografik ritim trasesi yardımı ile hesaplanması.



3.Biyokimyasal Parametreler

Hastalardan çalışılan serumda glukoz, kreatinin, hemoglobin, beyaz küre ve platelet sayısı düzeyleri kayıt altına alındı.

4. İstatistiksel analiz

Bütün veriler SPSS 24.0 ile analiz edildi. Kategorik değişkenler yüzde ve oran olarak verilirken numerik değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student t-testi ile değerlendirilirken, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kategorik değerlerin kıyaslanması için Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada vazovagal senkobu olan 27 hasta (grup 1) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 28 kişi (grup 2) olmak üzere toplam 55 kişi değerlendirildi. Vücut kitle indeksinin (VKİ) kontrol grubunda daha yüksek olması dışında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, sigara kullanım oranları, sistolik ve diyastolik kan basıncı, hemoglobin, kreatinin, serum glukoz değerleri her iki grupta benzerdi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri (Grup 1:Vazovagal senkop hastaları, Grup 2:Kontrol grubu)

	Grup 1 n:27	Grup 2 n:28	p değeri
Yaş (yıl)	42,0 \pm 10,5	42,9 \pm 7,1	0,308
Kadın cinsiyet, n (%)	15 (%55,6)	19 (%67,9)	0,509
Sigara, n (%)	2 (%7,4)	3 (%10,7)	1,0
Hipertansiyon, n (%)	3 (%11,1)	9 (%32,1)	0,118

Diyabetes mellitus, n (%)	0	0	-
Koroner arter hastalığı n (%)	0	0	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121,4±9,6	123,6±9,4	0,482
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78,9±5,1	79,8±7,6	0,508
VKİ (kg/m ²)	25,8±4,9	29,2±4,9	0,012
Glukoz (mg/dL)	89,6±13,7	99,3±29,7	0,334
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,18	0,66±0,14	0,066
Hemoglobin (g/dL)	13,7±1,8	13,0±1,6	0,095

Ekokardiyografik bulgular olarak; LVESD, LVEDD, LVESV, EF, IVS kalınlığında, PW kalınlığında, LA boyutlarında, epikardiyal yağ kalınlığında, mitral içe akım E ve A dalgalarında, mitral lateral anulus doku doppler diyastolik akım parametrelerinde (LVSm, LVEm, LVAm, LVDt) LVIVCT'de ve LVIVRT'de gruplar arasında anlamlı farklılıklar izlenmedi. LVEDV (p=0,009) kontrol grubunda daha fazla iken, DT (p=0,002) ile LV ejeksiyon zamanı (p=0,008) VVS grubunda daha uzundu. Atriyal hacimler; Vmin (p=0,001), Vmax (p=0,001) ve Vp (p=0,007) VVS grubunda artmış olarak izlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının ekokardiyografik bulguları (Grup 1:Vazovagal senkop hastaları, Grup 2:Kontrol grubu)

	Grup 1 n:27	Grup 2 n:28	p değeri
LVESD (mm)	29,2±3,3	31,2±5,1	0,198
LVEDD (mm)	43,8±3,7	44,7±8,6	0,26
LVESV(mL)	26,0±8,4	29,6±7,2	0,091
LVEDV (mL)	69,9±18,4	81,8±22,2	0,009
EF (%)	63,1±5,9	63,7±3,9	0,653
IVS (mm)	9,9±1,4	10,2±1,4	0,756

PW (mm)	8,8±1,1	9,4±1,4	0,090
LA (mm)	33,4±3,9	34,5±3,6	0,284
E (cm/s)	73,4±16,6	74,6±17,8	0,803
A (cm/s)	61,1±24,9	67,6±16,4	0,110
DT (ms)	224,6±45,6	180,2±69,4	0,002
Epikardiyal yağ (mm)	2,9±1,9	2,5±1,2	0,711
LVS _m	10,4±2,3	10,8±3,6	0,912
LVE _m	14,0±5,2	13,1±3,0	0,440
LVA _m	9,2±1,9	10,6±3,6	0,131
LVD _t (ms)	98,9±22,0	89,1±26,5	0,144
LVIVCT (ms)	64,8±16,1	65,1±19,1	0,939
LVIVRT (ms)	55,0±17,8	80,6±89,1	0,056
LV ejeksiyon zamanı (ms)	315,3±34,6	288,5±37,8	0,008
V _{min} (mL)	14,8±8,4	8,5±5,5	0,001
V _{max} (mL)	36,5±14,8	25,1±10,2	0,001
V _p (mL)	21,0±9,8	14,7±7,3	0,007

Doku Doppler görüntülemesi ile farklı alanlardan ölçülen atriyal elektromekanik gecikme parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir. PA lateral, PA septal, PA triküspit sürelerinin vazovagal senkop grubunda anlamlı olarak daha uzun olmasıyla birlikte, IA-EMG, I-Sağ-EMG, I-Sol-EMG süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 3. Çalışma gruplarının atriyal doku Doppler ekokardiyografik bulguları (Grup 1:Vazovagal senkop hastaları, Grup 2:Kontrol grubu)

	Grup 1 n:27	Grup 2 n:28	p değeri
PA _{lateral} (ms)	107,0±13,0	95,9±17,1	0,009
PA _{septum} (ms)	99,3±12,4	86,6±16,0	0,002

PAtriküspit (ms)	92,5±14,6	80,7±16,4	0,011
PAlat-PAtri IA-EMG (ms)	14,5±8,2	15,2±5,5	0,298
PAsep-PAtri I-Sağ-EMG (ms)	6,8±4,8	5,9±4,2	0,388
PAlat-PAsep I-Sol-EMG(ms)	7,7±5,9	9,3±4,2	0,069

Grup 1'deki hastalar vazovagal senkop tiplerine göre atriyal elektromekanik gecikme parametreleri açısından kendi içinde karşılaştırıldığında; PA lateral, PA septal, PA triküspit, IA-EMG, I-Sağ-EMG, I-Sol-EMG süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Vazovagal senkop tipine göre atriyal doku Doppler ekokardiyografik bulguları (Tip 1:Karışık (Miks) tip vazovagal senkop, Tip 2:Kardiyo inhibitör vazovagal senkop, Tip 3:Vazodepresör vazovagal senkop)

	Tip 1 Miks tip n:8	Tip 2 Kİ n:12	Tip 3 VD n:7	p değeri
PAlateral (ms)	106,1±9,0	108,3±14,9	105,9±15,0	0,916
PAseptum (ms)	100,8±6,5	99,8±14,0	97,0±15,6	0,963
PAtriküspit (ms)	94,1±7,5	94,3±15,5	87,7±19,4	0,922
PAlat-PAtri IA-EMG (ms)	12,0±4,1	14,0±10,4	18,1±7,3	0,202
PAsep-PAtri I-Sağ-EMG (ms)	6,6±3,1	5,5±4,9	9,3±5,9	0,063
PAlat-PAsep I-Sol-EMG(ms)	5,4±4,1	8,5±7,6	8,9±3,8	0,303

5. TARTIŞMA

AF günlük pratikte en sık görülen aritmidir ve inme riskini 5 kat artırmaktadır(1). AF'ye neden olan risk faktörlerini tanımlamak morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir. AF'nin oluşmasında ve tekrarlamasında etkili olan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Buna rağmen AF gelişimi ile ilişkisi olduğu saptanan çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. İleri yaş, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, koroner arter hastalığı, obezite, diyabetes mellitus, kronik

obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi ve kronik böbrek hastalığı bu risk faktörlerinden bazılarıdır. Otonom sinir sisteminin de AF patogenezinde önemli bir modülatör olduğu ve tekrarlayan paroksizmal ataklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Vagal sitimülasyonun ileti hızı, aksiyon potansiyel süreleri ve atriyal refraktörlük gibi atriyal aritmileri ortaya çıkaran durumlar üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Otonomik aktivitedeki ani değişimler paroksizmal AF'de belirleyici olabilmektedir(139). Yapılan bir çalışmada paroksizmal AF nedeni ile ablasyon işlemi uygulanan hastalarda tilt testi ile gösterilen otonomik disfonksiyonun AF rekürensi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(140). Atriyal fonksiyonlar ve atriyal iletinin değerlendirilmesi ile yakın zaman içerisinde yeni risk faktörleri saptanmıştır, ancak bu tekniklerden bazıları invaziv olduklarından dolayı klinik pratiğine uygun değildir (97,98). Daha önce yapılan çalışmalarda EKG'de P dalga dispesyonu ve EKO'da LA dilatasyonunun boyutu AF ile ilişkili saptanmış olup düşük prognostik değere sahiptir. Teknolojik olarak mümkün hale gelen ve invaziv yöntemlerle korele olduğu gösterilen ekokardiyografik AEMG sürelerinin ölçümü son yıllarda AF riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Doku Doppler EKO ile ölçülen intra-atriyal ve inter-atriyal ileti süresinin yeni AF gelişmesi ve nüksünün öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon, tip 1 diyabetes mellitus, hipertiroidi, hipotiroidi, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarında yapılmış olan çalışmalarda uzamış atriyal ileti sürelerinin, daha yüksek bir AF riskiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür(7,8,9,10). Ayrıca paroksizmal AF'li ve mitral darlıklı hastalarda doku Doppler ile yapılan çalışmalarda atriyal ileti ve atriyal elektromekanik gecikmenin kontrollere göre daha uzun olduğu saptanmıştır(141). Yine bu çalışmalarda LA çapı ile atriyumlar arası elektromekanik ileti gecikmesi arasında sıkı bir ilişki olduğu bulunmuş olup atriyal ileti ve AEMG sürelerindeki artışın, AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada, vazovagal senkop hastalarında AF gelişme riskinde artış olup olmadığını, atriyal elektromekanik fonksiyonların değerlendirilmesi ile ortaya koymaya çalıştık. VVS etiyopatogenezinde otonomik disfonksiyon belirgin rol oynamaktadır. Bu hastalarda yapılan birçok çalışma senkop mekanizmasını ortaya koymaya çalışmış ve böylece senkop ataklarını önlemek veya azaltmak amaçlanmıştır. VVS hastalarındaki otonomik disfonksiyonun atriyal aritmilere yakınlık oluşturabileceği konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. VVS hastalarında bu riskin ortaya koyulması bu hastaların sadece senkop açısından değil, ileride gelişebilecek aritmiler açısından da yakın takip edilmeleri gerekip gerekmediği konusunda önem taşımaktadır. AF patogenezinde otonomik disfonksiyonun

belirgin rol oynadığı göz önünde bulundurulunca, özellikle vazodepresör tipte daha belirgin olan otonomik disfonksiyonun bu hastalarda atriyal kaynaklı aritmi (özellikle AF) riskini artırması beklenir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada VVS hastalarında atriyal ileti zamanlarında bozulma gösterilmiş ve bunun VVS patogeneziine katkıda bulunabileceği savunulmuştur(142). Fakat çalışmada gösterilen atriyal ileti zamanlarındaki bozulmanın aslında VVS nedeni olarak değil, hakim olan otonomik disfonksiyonun bir sonucu olabileceği merak konusu olmuştur. Çeşitli klinik durumlarda AF riskini öngörmeye bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bunların başında EKG'de P dalga dispersiyonu, AEMG süreleri, atriyal volümler ve mekanik fonksiyonlar gelmektedir. Bu çalışmada yalnızca atriyal elektromekanik gecikme süreleri ve atriyal volümler değerlendirilmiştir. Atriyal elektromekanik gecikme süreleri her iki grupta benzer bulunmasına rağmen, atriyal volümler VVS hastalarında anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Atriyal elektromekanik intervallerden PA lateral, PA septal, PA triküspit sürelerinin VVS grubunda anlamlı olarak daha uzun olmasıyla birlikte IA-EMG, I-Sağ-EMG, I-Sol-EMG süreleri VVS hastalarında ve kontrol grubunda benzerdi. Bu sonuçlar VVS hastalarında atriyal aritmi riskinde bir artış olabileceğini desteklemektedir. İntra-atriyal ve inter-atriyal ileti sürelerinin gruplar arasında benzer bulunması etkilenmenin erken aşamasını işaret ediyor olabilir. Bu nedenle daha uzun süreli takip sonuçları önem kazanmaktadır.

Her ne kadar VVS hastalarında otonomik disfonksiyon senkop ataklarından sorumlu olsa da bu hastalarda atakların çok kısa sürmesi, mevcut disfonksiyonun aritmik bir etkiye neden olmayacağını düşündürebilir. Bu çalışmaya alınan hastaların senkop atak sıklığı çok değişkendi. Tek senkop atağı ile tanı almış olan hastalarda etkilenme çok az olabileceğinden daha sık senkop atağı yaşayan hastaların seçildiği çalışmalarda sonuçlar çok daha anlamlı olabilir.

Bu çalışmada VVS tipleri arasında AEMG sürelerinde anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durum VVS tiplerinde benzer düzeyde otonomik disfonksiyon olabileceğini düşündürmekle birlikte özellikle asistoli süreleri gözönünde bulundurularak yapılacak ileri çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çalışmanın tek merkezli olması, randomize olmaması ve hastaların uzun takiplerinin olmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Senkop atak sayısının ve sıklığının değerlendirilmemiş olması çalışma sonuçlarını etkileyebilecek diğer bir faktördür. Her ne kadar tilt testi otonomik disfonksiyonu ortaya koyuyor olsa da, testte uygulanan açığı miktarı ve nitrat provakasyonu yanlış pozitiflik oranlarında artışa neden olabilmektedir. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, atriyal ileti sürelerinin hesaplanmasında gözlemci içinde ve gözlemciler arasında değişkenliğin değerlendirilmemiş olması, bilgisayar destekli hesaplama sisteminin kullanılmamış olmasıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda vazovagal senkoplu hastalarda AF gelişimi için risk faktörü olan AEMG varlığı araştırılmıştır. Sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VVS hastalarında inter-atriyal ve intra-atriyal EMG süreleri benzer olmasına rağmen, VVS hastalarında bazı AEMG sürelerinde uzama ve atriyal volümlerde artış izlenmiştir. Bu sonuçlar VVS hastalarında atriyal aritmi riskinde artış olabileceğini desteklemektedir. Daha fazla sayıda ve seçilmiş hastalarla yapılacak yeni çalışmaların sonuçları ile birlikte VVS hastalarında gelişebilecek AF gibi atriyal aritmiler açısından daha yakın takip gerekliliği ortaya konulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wongcharoen W, Chen YC, Chen YJ, Chang CM, Yeh HI, Lin CI, et al. Effects of a Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovascular research*. 2006;70(3):497-508.
2. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, Leenhardt A, Vicaut E, Robidel E, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *European heart journal*. 2005;26(20):2193-9.
3. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, Hoit BD, Stambler BS. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(5):534-41.
4. J. Abecasis, R. Dourado, A. Ferreira, C. Saraiva, D. Cavaco, K.R. Santos, F.B. Morgado, P. Adraga, A. Silva, Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 11, 1289–1294 (2009)
5. I. Hof, K. Chilukuri, A. Arbab-Zadeh, D. Scherr, D. Dalal, S. Nazarian, C. Henrikson, D. Spragg, R. Berger, J. Marine, H. Calkins, Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 20, 1005–1010 (2009)
6. A. Prioli, P. Marino, L. Lanzoni, P. Zardini, Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am. J. Cardiol.* 82, 756–761 (1998)
7. G. Acar, M. Sayarlioglu, A. Akcay, A. Sokmen, G. Sokmen, S. Yalcin, A.B. Nacar, M. Gunduz, C. Tuncer, Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patient with rheumatoid arthritis. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 37, 447–453 (2009)
8. J. Am, G. Acar, A. Akcay, A. Sokmen, M. Ozkaya, E. Guler, H. Kaya, A.B. Nacar, C. Tuncer, Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *Soc. Echocardiogr.* 22, 732–738 (2009)
9. Q.Q. Cui, W. Zhang, H. Wang, X. Sun, R. Wang, H.Y. Yang, X.Q. Meng, Y. Zhang, H. Wang, Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in non-rheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 31, 74–78 (2008)
10. O. Dogdu, M. Yarlioglu, M.G. Kaya, I. Ardic, Y. Kilinc, D. Elcik, S. Kelesoglu, M. Akpek, O. Sahin, S. Cosgun, N. Oguzhan, A. Oguzhan, Assessment of atrial conduction time in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Investig. Med.* 59, 281–286 (2011)
11. Angel M, Richard S, Fabrizio A, Jean-JB, Michele B, Johannes BD, Jean-Claude D, Jacek G, Knut G, Andrew K, Martial M, Mauro P, Thomas P, Ricardo RG, Francois S, Andrea U, Gert VD, Wouter W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope -The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2009; 30, 2631–2671.

12. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;238:39–43.
13. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006–1008.
14. Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563–581.
15. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878–885.
16. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004;90:1094–1100.
17. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27:1965–1970.
18. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14(Suppl 1): i9–i17.
19. Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, Wieling W, Hammill SC, Shen WK. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin Proc* 2003;78:414–420.
20. Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S74–S77.
21. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, Wieling W. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2008;18:127–133.
22. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005;96:1431–1435.
23. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671–687.
24. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Topical review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1–10.
25. Tea SH, Mansourati J, L’Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996;93:1411–1416.
26. Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, Wenzel A, Johnson AK, Somers VK. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001;104:903–907.
27. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032–1036.

28. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352–1355.
29. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004;6:467–537.
30. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 1996;28:263–275.
31. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;129:901–906.
32. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. ‘The Italian Protocol’: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2:339–342.
33. Parry SW, Gray JC, Baptist M, O’Shea D, Newton JL, Kenny RA. ‘Front-loaded’ glyceryl trinitrate-head-up tilt table testing: validation of a rapid first line tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing* 2008;37:411–415.
34. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181–184.
35. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *QJM* 1995;88:209–213.
36. Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, McCloskey I, Fitzpatrick R. BP changes on upright tilting predict falls in older people. *Age Ageing* 2002;31:181–186.
37. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Carne X, Rius T, Mont L, Soler-Soler J. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65–69.
38. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2053–2059.
39. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684–1689.
40. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W; PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652–1657.
41. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS

classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace* 2000;2:66–76.

42. Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:587–593.

43. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Grovale N, De Santo T, Vardas P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27: 2232–2239.

44. Kenny RA, O’Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart* 2000;83:564–569

45. de Castro RR, Mesquita ET, da Nobrega AC. Parasympathetic-mediated atrial fibrillation during tilt test associated with increased baroreflex sensitivity. *Europace* 2006;8:349–351.

46. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–521

47. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.

48. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.

49. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47:285–289.

50. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.

51. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.

52. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.

53. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
54. SZG M. *Fundamental and Clinical Cardiology*. NEW YORK: MARCEL DEKKER. 2005.
55. PP FR. *Atrial fibrillation : mechanisms and management*. Falk RH PP, editor Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997.
56. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;50(5):e1-e88.
57. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
58. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.
59. Nitschmann S, Antz M, Kuck KH. [PAFAC Study. Secondary prevention of atrial fibrillation after cardioversion]. *Der Internist*. 2005;46(7):800-2.
60. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94(7):1600-6.
61. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation*. 1997;95(7):1945-53.
62. Tse HF, Lau CP, Wang Q, Pelosi F, Oral H, Knight BP, et al. Effect of diltiazem on the recurrence rate of paroxysmal atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2001;88(5):568-70.
63. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation*. 1997;96(5):1675-85.
64. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allesie MA, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovascular research*. 2000;46(3):476-86.
65. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(5):1577-86.
66. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1996;77(3):10a-23a.

67. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1-76.
68. Inoue N, Ohkusa T, Nao T, Lee JK, Matsumoto T, Hisamatsu Y, et al. Rapid electrical stimulation of contraction modulates gap junction protein in neonatal rat cultured cardiomyocytes: involvement of mitogen-activated protein kinases and effects of angiotensin II-receptor antagonist. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(4):914-22.
69. Rudolph V, Andrie RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinke A, Hirsch-Hoffmann B, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nature medicine*. 2010;16(4):470-4.
70. Olshansky B. Mechanisms of atrial fibrillation. *M RAM*. 2016.
71. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European heart journal*. 2015;36(13):795-805a.
72. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(3):495-502.
73. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.
74. Shin SY, Yong HS, Lim HE, Na JO, Choi CU, Choi JI, et al. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(6):647-55.
75. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2014;102(2):205-13.
76. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
77. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2005;2(10):536-43.
78. Ozcan KS, Gungor B, Altay S, Osmonov D, Ekmekci A, Ozpamuk F, et al. Increased level of resistin predicts development of atrial fibrillation. *Journal of cardiology*. 2014;63(4):308-12.
79. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114(23):2434-42.

80. Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL. Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model. Insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation*. 1997;95(2):511-21.
81. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasani RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291(23):2851-5.
82. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *European heart journal*. 2009;30(24):2969-77c.
83. Adalet K. *Klinik Kardiyoloji: Tanı ve Tedavi*. Kitabevi İT. 2013.
84. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-64.
85. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
86. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448.e1-19.
87. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;32(2):392-8.
88. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
89. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal*. 2007;28(22):2803-17.
90. Knecht S, Oelschläger C, Dünning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal*. 2008;29(17):2125-32.
91. Lazzara R, El-Sherif N, Scherlag BJ: Electrophysiological properties of canine Purkinje cells in one day old myocardial infarction *Circ Res* 1973;33:722-34
92. Kimura S, Bassett AL, Kobayashi T, Kozlovskis PL, Myerberg RJ: Automaticity, triggered activity and responses to adrenergic stimulation in cat subendocardial Purkinje fibers after healing of myocardial infarction. *Circulation* 1987;75:651-60.
93. Marec H, Pangman KH, Danilo P, Rosen MR: An evaluation of automaticity and triggered activity in the canine heart one to four days after myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:1224-36.

94. Martins JB: Autonomic control of ventricular tachycardia-sympathetic neural influences in spontaneous tachycardia 24 hours after coronary occlusion. *Circulation* 1985;72:966-42.
95. Cameron JS, Han J: Effects of epinephrin on automaticity and the incidence of arrhythmia in Purkinje fibers surviving myocardial infarction. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;223:573-9.
96. Priori SG, Mantica M, Schwartz PJ: Delayed afterdepolarizations elected in vivo by stellate ganglions stimulation. *Circulation* 1988;78:178-85.
97. Surawicz B: Electrophysiologic substrates of torsade des pointes: Dispersion of repolarization or early afterdepolarizations. *J Am Cardiol* 1989;14:172-84.
98. Ben-David J, Zipes DP: Differential response to right and left anse subclaviae stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988;78:1241-1250.
99. Abildskov JA: Neural mechanisms involved in the regulation of ventricular repolarization. *Eur Heart J* 1985;6 (Suppl D): 31-9.
100. Bhagat BD, Rao DS, Dhalla NS: Role of catecholamines in the genesis of arrhythmias. *Adv Myocardal* 1980;2:117-32.
101. Janse MJ, Opthof T, Ramdus Misier AR, Vernmeulist JT, Frank RGT, Van Capelle FJL: Sympathetic stimulation causes inhomogeneity in ventricular refractoriness. *N Trends Arrhythmia* 1990;6:177-82.
102. Ziper DP, Mihalick MJ, Robbins GT: Effect of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness in man. *Am J Cardiol* 1983;51:96-100.
103. Coumel P: Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:999-1007.
104. Abbound FM: Neurocardiogenic syncope. *N Eng J Med* 1993;15:117-21.
105. Strasberg B, Sagie A, Erdman S et al: Carotid sinus hypersensitivity and carotid sinus syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;5:379-85.
106. Kapoor WN, Peterson J, Karpf M: Micturition syncope. *JAMA* 1985;153:796-801.
107. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekhus J: Beta blockers and sudden death. *Ann Intern Med* 1995;123:358-67.
108. Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al: A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-92.
109. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH et al: Beta blocker therapy in the cardiac arrhythmia suppression trial. *Am J Cardiol* 1994;74:674-8.
110. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: Autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1:184–192. [PubMed: 19808412]

111. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:335–343. [PubMed: 17659201]
112. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm.* 2006; 3:201–208. [PubMed: 16443537]
113. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, et al. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005; 2:624–631. [PubMed: 15922271]
114. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2002; 105:2753–2759. [PubMed: 12057990]
115. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, et al. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: Implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 48:132–143. [PubMed: 16814659]
116. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *American Journal of Cardiology.* 1998; 82:22–25. [PubMed: 9671003]
117. Wen ZC, Chen SA, Tai CT, et al. Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31:602–607. [PubMed: 9502642]
118. Coccagna G, Capucci A, Bauleo S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in sleep. *Sleep.* 1997; 20:396–398. [PubMed: 9302722]
119. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82:869–874. [PubMed: 9781969]
120. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation.* 2000; 101:1185–1191. [PubMed: 10715267]
121. Chang CM, Wu TJ, Zhou SM, et al. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation.* 2001;103:22– 25. [PubMed: 11136680]
122. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: Role of refractoriness heterogeneity. *American Journal of Physiology.* 1997; 273:H805–H816. [PubMed: 9277498]
123. Ng J, Villuendas R, Cokic I, et al. Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure: Creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4:388–396. [PubMed: 21421805] * Heart Failure is commonly associated with atrial fibrillation. This paper suggests that autonomic remodeling, especially the parasympathetic hyperinnervation, may contribute to the maintenance of atrial fibrillation in heart failure.

124. Barrett CJ, Ramchandra R, Guild SJ, et al. What sets the long-term level of renal sympathetic nerve activity: A role for angiotensin ii and baroreflexes? *Circ. Res.* 2003; 92:1330–1336. [PubMed: 12764023]
125. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation.* 2008; 118:916–925. [PubMed: 18697820]
126. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:483–490. [PubMed: 15013134]
127. Choi EK, Shen MJ, Han S, et al. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation.* 2010; 121:2615–2623. [PubMed: 20529998] *This is the first successful recording of intrinsic cardiac nerve activities in ambulatory animals. It shows that these nerve activities are invariable triggers of paroxysmal atrial fibrillation.
128. Gould PA, Yui M, McLean C, et al. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29:821–829. [PubMed: 16922997]
129. Lemola K, Chartier D, Yeh YH, et al. Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation: Role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. *Circulation.* 2008; 117:470–477. [PubMed: 18195170]
130. Nakagawa H, Scherlag BJ, Wu R, et al. Addition of selective ablation of autonomic ganglia to pulmonary vein antrum isolation for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2006; 110:III-459.
131. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2004; 109:327– 334. [PubMed: 14707026]
132. Lemery R, Birnie D, Tang AS, et al. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006; 3:387–396. [PubMed: 16567283]
133. Cummings JE, Gill I, Akhrass R, et al. Preservation of the anterior fat pad paradoxically decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation in humans. *J Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43:994– 1000. [PubMed: 15028356]
134. Hirose M, Leatmanorath Z, Laurita KR, et al. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13:1272–1279. [PubMed: 12521345]
135. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovascular Research.* 1974; 8:647–655. [PubMed: 4434368]

136. Spear JF, Moore EN. Influence of brief vagal and stellate nerve stimulation on pacemaker activity and conduction within the atrioventricular conduction system of the dog. *Circulation Research*. 1973; 32:27–41. [PubMed: 4684126]
137. Goldberger AL, Pavelec RS. Vagally-mediated atrial fibrillation in dogs: Conversion with bretylium tosylate. *International Journal of Cardiology*. 1986; 13:47–55. [PubMed: 3771001]
138. Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines. *Circulation*. 2011; 123:2204–2212. [PubMed: 21555706] * This paper proposes that low level vagal nerve stimulation causes stellate ganglion remodeling, reduces sympathetic outflow and suppresses atrial fibrillation.
139. Olshansky, Brian. "Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation." *Progress in cardiovascular diseases* 48.1 (2005): 57-78.
140. Jinyi Xu, MD, Lihong Yang, MD, Qiang Zhang, MD, Shuaibing Li, MD, Zihao Qiao, MSc, Ying Fang, MSc, Guihua Zhao, MD, Qingyi Wang, MD, and Guanghui Liu, MD. Head-Up Tilt A Useful Test for Predicting Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation (*Int Heart J* 2015; 56: 500-504)
141. Omi W, Nagai H, Takamura M, et al. Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:39-44.
142. Sucu, Murat, et al. "Atrial Electromechanical Conduction Delay in Patients with Neurocardiogenic Syncope." *Pacing and Clinical Electrophysiology* 37.5 (2014): 597-602.