

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYON TANISI İLE KARDİOVERSİYON YAPILAN
HASTALARDA KARDİOVERSİYON BAŞARISI İLE EPİKARDİYAL YAĞ
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Savaş ÖZER

TRABZON 2017

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYON TANISI İLE KARDİOVERSİYON YAPILAN
HASTALARDA KARDİOVERSİYON BAŞARISI İLE EPİKARDİYAL YAĞ
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Savaş ÖZER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Merih KUTLU

TRABZON 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan KTÜ Kardiyoloji ABD başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Merih KUTLU'ya, kliniğimizin diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Prof. Dr. Cihan ÖREM, Prof. Dr. Şahin KAPLAN, Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ, Doç. Dr. İsmet DURMUŞ, Doç. Dr. Abdülkadir KIRIŞ ve Yrd. Doç. Dr. Mürsel ŞAHİN'e,

Berberliğimizin bir aile sıcaklığını aratmadığı, muhabbet ve samimiyetlerini esirgemeyen tüm hekim kardeşlerime,

Mevcut çalışma şartlarında güzel bir ekip olmayı sağladığımız ve bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen hemşire, teknisyen ve hastane personellerimize,

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim annem, babam, ablam ve sevgili eşim Dr. Vildan ÖZER'e

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü borç bilirim.

Dr. Savaş ÖZER

TRABZON 2017

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL VE METOT	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39

ÖZET

Atriyal Fibrilasyon Tanısı ile Kardiyoversiyon Yapılan Hastalarda Kardiyoversiyon Başarısı ile Epikardiyal Yağ Kalınlığı Arasındaki İlişki

Amaç: Bu çalışmanın amacı atriyal fibrilasyon (AF) nedeni ile kardiyoversiyon (KV) yapılan hastalarda KV başarısı ile epikardiyal yağ kalınlığı (EYK) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmada AF nedeniyle KV yapılan 203 hasta değerlendirildi. Çeşitli nedenlerden dolayı 103 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra, kalan 100 hasta ile çalışmaya devam edildi. Hastalar KV sonrası sinüs ritmine dönenler (Grup 1) ve dönmeyenler (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri, standart 2 boyutlu Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi bulguları kaydedildi. AF tanısıyla KV yapılan hastalarda EYK ile KV işlem başarısı arasındaki ilişki istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1'de 94 hasta (ortalama yaş $59,5 \pm 14,1$) ve grup 2'de 6 hasta (ortalama yaş $59 \pm 8,7$) mevcuttu. İki grup arasında demografik özellikler açısından fark yoktu. Temel ekokardiyografik parametrelerden sol atriyum çapı, sol ventrikül çapları, septum kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül kitle indeksi iki grupta benzerdi. EYK açısından 2 grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,002$).

Sonuç: AF nedeniyle KV yapılan hastalarda EYK'da artış, KV işlem başarısındaki azalmayla ilişkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Epikardiyal yağ kalınlığı, atriyal fibrilasyon

SUMMARY

Evaluating The Relation Between Epicardial Fat Thickness And Cardioversion Success of Atrial Fibrillation Patients.

Aim: We aimed to evaluate the relation between epicardial fat thickness and cardioversion (CV) success of atrial fibrillation (AF) patients.

Methods: In this study 203 AF patients threated with CV evaluated. After excluding 103 patients for several reasons, study proceeded with the rest 100 patients. After CV. In patients with successfully converted to sinüs rhythm (group 1) and in patients with failed to converting to sinüs rhythm (group 2). Demographic characteristics of study population, standard 2 dimensional Doppler and tissue Doppler echocardiographic findings recorded. Relation between epicardial fat thickness and CV success evaluated with statistical analysis.

Results: There were 94 patients (average age $59,5\pm 14,1$) in group 1 and 6 patients (average age $59\pm 8,7$) in group 2. Both groups had similar demographic features. Basic echocardiographic paramethers like left atrial diameter, left ventricular diameter, septal thickness, ejection fraction, and left ventricular mass index were also similar between two groups. Epicardial fat thickness was significantly different between the two groups ($p=0,002$).

Conclusions: Increased epicardial fat thickness found to be related with reduced CV success rates of AF patients.

Keywords Epicardial fat, atrial fibrillation

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili risk faktörleri	4
Tablo 2. Kılavuzlara göre valvüler/non-valvüler atriyal fibrilasyon tanımları	6
Tablo 3. Atriyal fibrilasyonla ilişkili yapısal anormallikler ve atriyal fibrilasyonun tetiklediği histopatolojik değişiklikler	7
Tablo 4. EHRA sınıflandırılması	13
Tablo 5. Medikal kardiyoversiyonda kullanılan ilaçlar	16
Tablo 6. Güncel kılavuzlarda ritim kontrolü önerilen hasta grubu	19
Tablo 7. CHA ₂ DS ₂ -VASc tromboembolik risk skorlaması	21
Tablo 8. Epikardiyal yağ dokusunda bulunan mediyatörler ve özellikleri	23
Tablo 9. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile ilişkili patolojik durumlara ait çalışmalar	25
Tablo 10. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	31
Tablo 11. Hastaların atriyal fibrilasyon tipi açısından değerlendirilmesi	32
Tablo 12. Bazal biyokimya verilerinin karşılaştırılması	32
Tablo 13. Hastaların bazal ekokardiyografi parametreleri	33
Tablo 14. Kardiyoversiyon başarısıyla ilişkili faktörler (lojistik regresyon analizi)	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntüde epikardiyal yağ doku 25



KISALTMALAR LİSTESİ

AF:	Atriyal fibrilasyon
ACC/AHA:	Amerikan Kardiyoloji Birliği/Amerikan Kalp Cemiyeti
BKI:	Beden kitle indeksi
CRP:	C reaktif protein
DA-KV:	Doğru akım elektriksel kardiyoversiyon
DZ:	Deselasyon zamanı
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Birliği
EYD:	Epikardiyal yağ doku
EYK:	Epikardiyal yağ kalınlığı
IVS:	İnterventriküler septum
KV:	Kardiyoversiyon
KY:	Kalp yetmezliği
LA:	Sol atriyum
SV:	Sol ventrikül
SVDC:	Sol ventrikül diyastolik çap
SVM:	Sol ventrikül kitlesi
SVMI:	Sol ventrikül kitle indeksi
SVSC:	Sol ventrikül sistolik çap
MMP:	Matriks metellaproteaz
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme

NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
PV:	Pulmoner ven
PW:	Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
RA:	Sağ atriyum
RV:	Sağ ventrikül
TÖE:	Transözefageal ekokardiyografi
TTE:	Transtorasik ekokardiyografi
VKA:	Vitamin K antagonisti
YOAK:	Yeni oral antikoagulan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) ülkemizde ve dünyada en sık görülen kardiyak aritmi olup, dünya nüfusunun %1-2'sinde izlenmektedir (1).

Atriyal fibrilasyon tedavisinin asıl hedefleri altta yatan nedenlerin düzeltilmesi, semptomların iyileştirilmesi ve AF'ye bağlı oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi veya düzeltilmesidir. Semptomların tedavisinde iki tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Bunlar ritim kontrolü ve hız kontrolüdür (1). Bu iki tedavi yöntemi birçok randomize kontrollü çalışmada karşılaştırılmış ve birbirlerine karşı üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir (1, 2). Ancak, AF'si olan hastalarda yaşam kalitesinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha kötü olduğu tespit edilmiş, post-hoc analizlerde sinüs ritminin korunması ile yaşam kalitesinin düzeltilebileceği ve iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür. Ancak hız kontrolü tedavisine rağmen semptomları devam eden ya da medikal tedavi ile hız kontrolü sağlanamayan hastalarda ritim kontrolü yapılması düşünülmelidir (1).

Kardiyoversiyon (KV) başarı oranı yüksek bir işlemdir. Elektriksel KV'da başarı oranı %90'ın üzerindedir (3). AF tedavisinde ritim ya da hız kontrolü yaklaşımının seçilmesinde her hasta bireysel olarak semptom, kardiyovasküler risk ve kalıcı AF'nin yaşam kalitesi üzerine etkisi yönünden incelenmelidir (1). Ritim kontrolü yaklaşımı tercih edildiğinde KV başarı olasılığı ve işlem sonrası sinüs ritminin korunmasında başarı ihtimali değerlendirilmelidir. AF'nin süresi ve sol atriyum (LA) boyutları sinüs ritmi sağlanması ve sürdürülmesinde önemli öngördürücüler olarak bildirilmiştir (4). Ancak bu verilerin KV işlem başarısını belirlemede ve nüks olasılığını öngörmedeki değeri sınırlıdır (5). Bu nedenle AF'li hastalarda, ritim kontrol tedavisinin başarı olasılığını işlem öncesi değerlendirebilmek için başka parametrelere ihtiyaç vardır.

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), epikart ve visseral perikart arasında bulunan kahve rengi yağ dokusudur (6). EYD kalınlığındaki artışın AF riskinde artışa neden

olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7, 8). EYD'nun inflamatuvar sitokinler ve fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürdüğü, ekstrasellüler adipokin salgılayarak matriks üretimini artırıp AF patogenezinde önemli bir yeri olan atriyal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda AF nedeniyle KV yapılması planlanan hastalarda, epikardiyal yağ kalınlığının (EYK)'nın transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile ölçülerek KV işlem başarısı üzerine olan etkisini değerlendirilmeyi amaçladık. Bu sayede EYK'nın KV işlem başarı öngördürücüsü olarak kullanılması durumunda, tedavi yaklaşımının buna göre düzenlenebilirliği değerlendirilebilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atriyal Fibrilasyon

2.1.1 Atriyal Fibrilasyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Atriyal fibrilasyon, düzensiz atriyal elektriksel aktiviteye bağlı olarak atriyal mekanik işlevlerin bozulduğu bir aritmidir. AF tipik elektrokardiyografi (EKG) bulguları (düzensiz RR aralığı, P dalgasının yokluğu) olan supraventriküler bir aritmidir. AF'nin tespiti için 12 derivasyonlu EKG'de veya en az 30 saniyelik bir ritim şeridinde AF'nin elektrokardiyografik özelliklerinin gösterilmesi gereklidir (1).

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen ve hastaneye yatışlardan en sık sorumlu olan aritmi türüdür (1). AF, aritmiye bağlı hastaneye yatışların %33'ünden sorumludur (10). Dünya nüfusunun %1-2'sinde görülmekte, prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. AF prevalansı 40-50 yaşlarında %0,5'den az iken, bu oran 80 yaşında %5-15 civarındadır (1). AF insidansı 40 yaş altında yılda %0.1'den az iken, 80 yaş üzerinde kadınlarda yılda %1.5'in, erkeklerde ise %2'nin üzerindedir (11). AF erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmektedir (12). Türkiye'de 1990-2007 yılları arasında yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonuçları dünyada yapılmış olan diğer çalışma sonuçları ile benzerdir. TEK HARF'te AF prevalansı %1.25 olup, yaşla beraber artış göstermektedir (13). Avrupa Birliğinde 2030 yılında beklenen AF hasta sayısı 14-17 milyon kişi olarak düşünülmektedir (1).

2.1.2 Atriyal Fibrilasyon Gelişimindeki Risk Faktörleri

Günümüzde AF gelişimi ile ilişkisi olduğu saptanan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde AF gelişimi ile ilişkili en sık nedenler koroner arter hastalığı ve hipertansiyondur (14). Atriyumları elektriksel ve anatomik olarak değişikliğe uğratabilen her durum AF gelişimi için risk faktörü oluşturmaktadır. AF için en sık görülen risk faktörleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Risk Faktörleri

• Genetik yatkınlık	• Tiroit işlev bozukluğu (hipo/hipertiroidi)
• Yaş	• Feokromositoma
• Hipertansiyon	• Otonom tonus değişiklikler
• Koroner arter hastalığı	• Kronik böbrek hastalığı
• Kalp yetersizliği	• Obstruktif uyku apnesi
• Konjenital kalp hastalıkları	• Ağır fiziksel aktivite
• Diyabetes mellitus	• İnflamatuvar atrial hastalıklar
• Kalp kapak hastalıkları	• Elektrolit dengesizliği
• Kardiyomiyopatiler	• Sigara-alkol-kafein kullanımı
• Kronik obstruktif akciğer hastalığı	• Obezite

Kaynak: (ESC 2016 AF kılavuzundan uyarlanmıştır)

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalarda, EYD kalınlığındaki artışın AF riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiş, EYD kalınlığı AF için yeni bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (7, 8). Gianluca Iacobellis ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada EYD kalınlığının kronik AF'li hastalarda paroksizmal AF'li hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir.

2.1.3 Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Klinik pratikte AF için farklı sınıflandırmalar yapılmaktadır;

- a) Süresine bağlı olarak
- b) Semptom varlığına bağlı olarak (sessiz-semptomatik)
- c) Etiyolojisine bağlı olarak (valvüler-non valvüler)

a) Süresine Bağlı Olarak 5 Tip AF Tanımlanmıştır (1)

1. Yeni Tanı AF: İlk kez AF saptanan her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak yeni tanı AF olarak kabul edilmektedir. Bu tanım, AF atakları asemptomatik de olabileceğinden AF'nin ilk kez olduğunu göstermez.

2) Paroksizmal AF: 7 gün içerisinde spontan ya da KV ile sonlanan AF atağıdır. Çoğunlukla 48 saat içinde spontan olarak sinüs ritmine döner. İlk 48 saatten sonra, spontan sinüs ritmine dönüş ihtimali azalır (15).

3) Persistan (ısrarcı) AF: 7 günden fazla süren, medikal veya elektriksel KV ile sonlandırılan AF'yi tanımlar.

4) Uzun Persistan AF: 1 yıldan uzun süredir AF'si olan bir hastada ritim kontrol yaklaşımının benimsenmesidir.

5) Permanent (kalıcı) AF: AF varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edilip, ritim kontrolü yaklaşımının uygulanmadığı hastalardır. Ritim kontrol yaklaşımının benimsenmesi halinde, aritmi "uzun persistan AF" olarak adlandırılır.

b) Semptom Varlığına Bağlı Olarak

Semptom varlığına bağlı olarak 2 tip AF tanımlanmıştır. Hastada AF semptomlara yol açıyorsa semptomatik AF, herhangi bir semptomla yol açmıyorsa sessiz AF-aseptomatik AF olarak isimlendirilir. Sessiz AF, AF ile ilişkili iskemik inme veya taşikardiyomiyopati gibi bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir veya rastlantısal çekilen EKG ile tanınabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir (1).

c) Etiyolojisine Göre

Etiyolojisine göre AF, valvüler ve non-valvüler AF olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. AF romatizmal mitral darlık, protez kapak ve mitral kapak tamirinden herhangi birisinin olması durumunda valvüler AF olarak tanımlanır. Bunların olmadığı durumlarda ise non-valvüler AF olarak kabul edilir (15). Valvüler-non

valvüler AF ayırımı oral antikoagülan tedavi tercihinde önemlidir (15, 16). Valvüler AF’de inme profilaksisi için sadece varfarin tedavisi önerilmektedir (1).

Tablo 2. Güncel Kılavuzlara Göre Valvüler/Non-Valvüler AF Tanımları

	ESC 2016	ACC/AHA 2014
Valvüler AF	Romatizmal kapak hastalığı (özellikle mitral darlık), protez kapak varlığı ve mitral kapak tamiri	Romatizmal mitral darlık, mekanik ya da biyoprotez kapak, mitral kapak tamiri
Non-valvüler AF	Valvüler AF kriterleri dışında kalanlar	Valvüler AF kriterleri dışında kalanlar

Kaynak (1, 14)’den uyarlanmıştır ESC: Avrupa Kardiyoloji Birliği. ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Birliği/ Amerikan Kalp Cemiyeti. AF: Atriyal fibrilasyon

2.1.4 Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojik Mekanizması

a) Atriyal Histopatoloji

Normal bir atriyum ince bir endotelyumu olan kalın bir endokarda, bağ dokusundan oluşan ince bir elastik tabakaya, elastik, kollajen lifler ve kas hücrelerinden oluşan fibroelastik subendokardiyuma sahiptir (17, 18). Kollajen ve yağ dokusundan oluşan atriyal epikardiyum ventriküler epikardiyumdan daha kalındır. Yaş arttıkça atriyal miyokart hücrelerinde atrofi ve yağ dokusunda artış izlenir (17). Atriyumda AF ile bağlantılı infiltrasyon, yağ depolanması, fibrozis, tümör oluşumu, akut ve kronik infiltrasyon gibi birtakım histopatolojik değişiklikler gerçekleşir. Ancak bu değişiklikler AF için spesifik değildir (17, 18). AF ile ilişkili yapısal anormallikler ve AF’nin tetiklediği histopatolojik değişiklikler tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Atriyal Fibrilasyonla İlişkili Yapısal Anormallikler ve AF'nin Tetiklediği Histopatolojik Değişiklikler

Ekstrasellüler matriks değişimleri	Miyosit değişimleri
-İnterstisyel fibrozis	-Apopitoz
-İnflamatuvar değişiklikler	-Nekroz
-Amiloid birikimi	-Hipertrofi
Mikrovasküler değişimler	-Farklılaşmama
Endokardiyal yeniden şekillenme	-“Gap Junction” yeniden dağılımı
(endomiyokardiyal fibrozis)	-İntrasellüler substrat birikimi

Kaynak: (ESC 2016 AF kılavuzundan uyarlanmıştır)

b) Atriyal Yeniden Şekillenme

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde hem de atriyumlarda yavaş ancak ilerleyici yapısal yeniden şekillenmeye neden olabilir. Atriyumlarda fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümü, bağ dokusu artışı ve fibrozis bu sürecin ana nedenleridir. Ayrıca atriyal yağ doku artışı, miyosit hipertrofisi, nekroz ve amiloid birikimi atriyal yeniden şekillenme sürecinde rol oynar (1). Yapısal yeniden şekillenme, elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'ye yatkınlık oluşturur. Elektriksel ve yapısal değişiklikler AF'nin sürekliliğine neden olabilir. Her iki mekanizma beraber de çalışabilir. AF risk faktörlerinden bağımsız Lone AF'si olan hastalar da bile fibrosiz ve inflamasyon tespit edilmiştir (19). Bu nedenlerden dolayı AF süresi uzadıkça sinüs ritmine dönme ihtimali azalır (1, 3).

Epikardiyal yağ dokunun inflamatuvar sitokinler ve adipokin salgılayarak fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürdüğü, ekstrasellüler matriks üretimini artırarak atriyal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (9). Yapılan çalışmalarda atriyal fibrozise neden olan en önemli iki adipokinin aktivin-A ve matriks metellaproteaz (MMP) olduğu gösterilmiştir (9, 20). MMP'den özellikle MMP-2 ve MMP-7 aktivitesindeki artış fibrozisle ilişkilidir (20).

c) Elektriksel Yeniden Şekillenme

Atriyal fibrilasyonun etkisiyle atriyumda elektrofizyolojik değişiklikler oluşmaya başlar. AF'nin başlaması atriyal efektif refrakter dönemin kılmasına neden olur (21). Refrakter periyottaki kılmanın ana sebebi iyon kanalı (özellikle L tipi kalsiyum iyon kanalı) teorisi ile açıklanabilir (22, 23). Bu teoride mekanizma, içeri K⁺ akımlarının up-regülasyonu ve L tipi kalsiyum içeri akımının down-regülasyonudur. Kısa refrakter dönem ve devamında hızlı atriyal uyarı, atriyumdaki interselüler gap junction proteinlerinden konneksin-43 ve konneksin-40'ın ekspresyon ve dağılımını değiştirir (24, 25). Böylece miyosit apoptozisi şeklinde yeniden şekillenmeye neden olur (26).

d) Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları

Atriyal miyokart dokusu, hızlı yanıt verebilme özelliğine sahiptir. Atriyal miyokart dokusu hızlı yanıtı faz 0'daki hızlı sodyum kanalları üzerinden gösterir. Normal atriyum miyokardının aksiyon potansiyeli ve refrakter periyot süresi kısadır. Bu sayede elektriksel uyarı ve hücrel reaktivasyon hızlıdır. Kalp hızı arttıkça refrakter periyot daha da kısalmır. Bu nedenlerden dolayı AF'li hastalarda iletim çok karmaşık ve atriyal hız son derece hızlıdır (27).

Atriyal fibrilasyon mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte en çok öne çıkan mekanizmalar tetikleyici (trigger) aktivite ve aritmiyi devam ettiren substrat varlığıdır. Aritmi, bir odağa bağlı veya birçok atriyal kasın tetikleyebileceği mekanizmalar ile gerçekleşebilir. Bu mekanizmalar tek veya birlikte bulunabildiği gibi, kişiden kişiye de değişebilir. Bazı hastalar uzun süre paroksizmal AF ritminde kalırken, bazı hastaların kısa süre içinde kronik AF'ye ilerlemesi bu durumu desteklemektedir (14).

Atriyal fibrilasyon başlangıcından sonra atriyal kontraksiyon bozulur. Bu bozukluğun nedeni içeri kalsiyum akımının down-regülasyonu, intrasellüler depolardan kalsiyum salınımının bozulması ve miyofibriler değişimdir (1).

Fokal Mekanizmalar

Hücrel fokal aktivite mekanizmaları tetiklenmiş aktivite ve reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner ven (PV) atriyal taşiaritmileri tetiklemek için güçlü bir potansiyele sahiptir (1).

Çoklu Dalga Hipotezi

Atriyal fibrilasyon atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam eder. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir (1).

e) Atriyal Fibrilasyonun Süreklilik Mekanizmaları

Persistan AF'li hastalarda AF bir kez başladığında birçok mekanizma ile devam etmektedir. Bu konunun kesin sebebi bilinmemekle birlikte bazı teoriler öne sürülmektedir. Bu teorilerin bazıları heterojen iletim ve refrakterlikle ilişkili çoklu bağımsız reentran dalgacıklar, kardiyak gangliyon pleksinin aktivasyonuna duyarlı birden fazla hızlı ateşleme odağı veya birden fazla rotor ya da spiral reentran dalga çemberleridir (28, 29). Bu nedenler PV ablasyonunun neden %30-50 oranında başarısız olduğunu açıklar (30).

f) Otonom Sinir Sisteminin Katkısı

Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin, AF'nin gelişimi ve sürekliliğine etki ettiğine dair çeşitli çalışmalar vardır (1, 31). Sempatik sinir sistemi otomasite ve tetiklemede etkili olan hücre içi kalsiyum miktarını artırır. Asetilkolin özgül bir potasyum kanalını aktive ederek kısa heterojen atriyal aksiyon potansiyeli süresi ve refrakterliğine neden olur. Bazı insanlarda AF gelişiminden önce sempatik/parasempatik aktivasyonda artış olduğu tespit edilmiştir (32, 33).

g) Fibrozis

Fibrozisin, özellikle kalp yetmezliğinin sebep olduğu kronik atriyal dilatasyonun etkisiyle gelişen AF’de etkili olduğu düşünülmektedir. Kollajen I ve III, MMP-2, MMP-9 gibi maddelerin birikimi söz konusudur. Fibrozis mekanizmasında tümör büyüme faktörü- β yolağının etkili olabileceği düşünülmektedir (30).

Epikardiyal yağ dokusunun salgıladığı inflamatuvar adipokin ve sitokinlerin ekstrasellüler matriks üretimini artırarak atriyal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (9).

h) İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Çalışmalar AF’de inflamatuvar belirteçlerin miktarının arttığını göstermektedir. İnflamasyonun AF’ye zemin hazırlayan apoptoz, oksidatif stres ve fibrozis gibi patolojik süreçlerle ilişkisi vardır. Ayrıca inflamasyon endotelial disfonksiyon, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadını aktifleyerek tromboza yatkınlığı artırmaktadır. İnflamasyon bu mekanizmalar ile AF’nin oluşumuna, devamına ve trombotik komplikasyonlara sebep olur (34). İnflamatuvar bir belirteç olan C reaktif protein (CRP) yüksekliğinin AF varlığı ve gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (35). Persistan AF’li hastalarda CRP ve interlökin 6 miktarının paroksizmal AF’li hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (7).

Epikardiyal yağ dokusu salgıladığı adipokin ve proinflamatuvar maddeler aracılığıyla inflamasyonda rol oynar (7, 8, 36). EYD’su resistin kaynağıdır (37). Resistinin paroksizmal ve persistan AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

ı) Re-entran Mekanizma

Atriyal fibrilasyonun çoklu gezgin dalgalar nedeniyle olduğu haritalama çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çoklu dalgaların bazıları kaybolurken bazıları belirir ve kararsız reentran devrelere sebep olur. Küçük reentran kaynaklara rotor denir. Rotorlar paroksizmal AF’li hastalarda genellikle PV ağızlarında, kronik AF’li hastalarda ise sağ veya sol atriyumda bulunur (39, 40).

j) Genetik Yatkınlık

Özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir (41). Yapılan çalışmalarda kısa veya uzun QT sendromları ve Brugada sendromu gibi birçok kalıtsal aritmik sendromun AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42).

2.1.5 Atriyal Fibrilasyonda İlk Değerlendirme

Yeni tanı AF hastalarından kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Atriyal fibrilasyonun sıklığı, süresi, ortaya çıkaran nedenler ve ilişkili semptomlar AF tipini tanımlamada faydalı olacaktır (1).

Atriyal fibrilasyonun gösterilmesi ve eşlik edebilecek hastalıkların tespiti için 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir. Antiaritmik tedavi başlanacak hastalarda QT mesafesinin ve QRS süresinin belirlenmesi için de 12 derivasyonlu EKG kaydı alınmalıdır (1).

Atriyal fibrilasyonu ve akut kalp yetmezliği (KY) bulguları olan hastalarda acil kalp hızı kontrolü ve genellikle KV gerekmektedir. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için acil ekokardiyografi (EKO) yapılmalı, hastalar tromboemboli riski açısından değerlendirilmelidir (1).

Hasta eşlik edebilecek yapısal hastalıklar yönünden TTE ile incelenmelidir (43). Transözefajiyal ekokardiyografi (TÖE) AF'de tanısal değerlendirmede rutin olarak kullanılmamaktadır. TTE'nin LA ve sol atriyal apendikte trombüs varlığını göstermede yetersiz kalması nedeniyle TÖE'nin KV öncesi yapılması önerilmektedir (44).

2.1.6 Atriyal Fibrilasyonun Klinik Seyri ve Önemi

Atriyal fibrilasyon, kısa nadir ataklar ile başlayıp daha uzun ve daha sık ataklara doğru ilerleme eğilimindedir. Hastaların birçoğunda yıllar içinde sürekli AF formları gelişmektedir. AF'nin klinik seyrinde genellikle ilk tanı konulmadan önce spontan olarak sonlanan asemptomatik AF atakları vardır. Bu ataklar zaman içerisinde semptomatik hale gelmektedir. Fakat AF asemptomatik bir sürenin

sonunda kendini ilk olarak geçici iskemik atak veya iskemik inme gibi komplikasyonlarla da gösterebilir. Bu nedenle AF'ye bağlı komplikasyon riski, kısa AF atakları veya sürekli formlar arasında aynıdır. AF'de nüks oranı tanı konulduktan sonraki yıl için %10, birinci yıldan sonra ise her yıl için yaklaşık %5'tir. Yaşam kalitesinde bozulmadan ölüme kadar gidebilen komplikasyonlara neden olabildiğinden erken tanı konulması ve tedavinin belirlenmesi önemlidir (1).

Atriyal fibrilasyon sıklığı ve sonuçları göz önüne alındığında klinik önemi iki ana başlıkta incelenebilir.

1. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Semptomlar

Atriyal fibrilasyon, asemptomatik klinikten dekompanse KY'ye kadar değişebilen geniş klinik durumlara sebep olabilir. Sık görülen semptomlar çarpıntı, yorgunluk, nefes darlığı, azalmış egzersiz kapasitesi, terleme, baş dönmesi ve presenkoptur. Mekanik obstrüksiyona neden olan mitral darlığı ve aort darlığı gibi durumlarda akut akciğer ödemeine yol açabilir. Ventrikül hızının yüksek olması koroner arterlerin diyastolik doluşunu azaltarak anjina pektorisine neden olabilir (45). AF, atriyal natriüretik peptid salgımasına bağlı poliüriye yol açabilir. Hipertrofik kardiyomiyopati, aort darlığı ya da aksesuar yol bulunan hastalarda yüksek ventrikül hızına bağlı olarak senkop gelişebilir. Günümüz kılavuzları AF'ye bağlı semptomları sınıflandırmak için EHRA skorunu kullanmaktadır (1). EHRA skoru AF'ye bağlı semptomların günlük hayata olan olumsuz etkilerinin sınıflandırılmasıdır (tablo 4).

Tablo 4. EHRA Sınıflandırılması (1)

EHRA 1	Semptom yok
EHRA 2a	Normal günlük aktivite AF semptomlarından etkilenmez
EHRA 2b	Normal günlük aktivite AF semptomlarından etkilenmez ancak AF semptomları ile hasta sorun yaşar
EHRA 3	Normal günlük aktivite AF semptomlarından etkilenir
EHRA 4	Normal günlük aktivite gerçekleştirilemez, özür lülü ğ e yol açar

AF: Atriyal fibrilasyon

2. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Komplikasyonlar

Atriyal fibrilasyon ile vasküler demans, iskemik inme, KY, yaşam kalitesinde bozulma ve hastane yatışlarında artıştan ölüme kadar gidebilen birçok ciddi komplikasyon görülebilir (1). AF’de ölüm oranı diğer faktörlerden bağımsız olarak iki kat artmıştır (46). AF’nin mortaliteyi kadınlarda 1.9 kat, erkeklerde 1.5 kat artırdığı gösterilmiştir (47).

Atriyal fibrilasyon başlangıcından sonra atriyal fonksiyonun ani kaybı kardiyak debinin %5-15 oranında azalmasına neden olur. Hızlı ventrikül cevaplı AF’de diyastolik aralığın kısalması ventrikül dolumunu olumsuz yönde etkiler. Bunların sonucu olarak kardiyak debideki azalma KY’ye yol açabilir. KY de yaşam kalitesinde bozulmaya ve hastane yatışlarına neden olabilir. AF’li hastaların, sinus ritmindeki KY hastalarına göre daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (48). AF’de ventrikül cevabının dirençli bir şekilde yüksek seyretmesi (özellikle >120-130/dk) ventriküler taşikardiyomiyopatiye sebep olabilir (1).

Atriyal fibrilasyon iskemik inme veya sistemik embolilere neden olabilir. AF’de en sık görülen tromboembolik olay iskemik inmedir. İnme, vasküler nedenler dışında belirgin bir sebep olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla (saniyeler veya saatler içinde) yerleşmesi ile karakterize, vasküler kaynaklı klinik bir sendromdur. İskemik inme, inmelerin %85’ini oluşturmaktadır.

İnme dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen üçüncü ölüm sebebidir. İstatistiklere göre her 15 ölümden biri inmeye bağlı gerçekleşmektedir (49). 2016 ESC AF kılavuzuna göre, tüm inmelerin yaklaşık %30'u AF'ye bağlıdır (1).

Atriyal fibrilasyon, iskemik inmelerin yaklaşık beşte birine sebep olmaktadır (50). Non-valvüler AF'li hastaların yaklaşık %5'inde bir yıl içerisinde iskemik inme gelişir. Bu oran, AF'si olmayan popülasyonda görülen iskemik inme oranının 2-7 kat üzerindedir (45). İnme riski, romatizmal kalp hastalığı bulunan AF'li hastalarda, romatizmal kalp hastalığı olmayan AF'li hastalara göre 5 kat daha yüksektir (51). AF'ye bağlı inme riski yaşla artış göstermektedir. AF'ye bağlı 50 ile 59 yaş arasındaki yıllık inme riski %1,5 iken, 80 ile 89 yaş arasındaki inme riski %23.5'tir (51). Tanı koyulmamış sessiz AF'lerin bazı kriptojenik inmelere neden olabileceği düşünülmektedir (52, 53). Bazı çalışmalar AF'li hastalarda, asemptomatik embolilerin klinik inme bulguları olmaksızın bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (53).

2.2.1. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

Atriyal fibrilasyon tedavisinde asıl hedefler AF'nin sebep olduğu semptomların, ağır komplikasyonların tedavisi ve AF'nin önlenmesidir. Bu hedeflere AF'nin ilk tespitiyle eş zamanlı olarak başlanmalı ve devam edilmelidir. Komplikasyonların önlenmesi hız kontrolüne, antitromboembolik tedaviye ve eşlik eden kardiyak hastalıkların tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler ile semptomlar gerileyebilir fakat ortadan kalkmaz. Semptomların kaybolması KV, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ritim kontrol tedavisini gerektirebilir (1).

2.2.2. Atriyal Fibrilasyonda Akut Tedavi

Atriyal fibrilasyonda ilk tedavi yaklaşımı antitrombotik tedaviyi ve ventrikül hız kontrolünü içermelidir. Hastalığın klinik seyrine bağlı olarak, başlangıçta seçilen yaklaşım yetersiz kalabilir. Tedavinin ritim kontrol ilaçları veya girişimleri ile desteklenmesi gerekebilir. AF süresinin uzun olması sinüs ritminin korunmasını

zorlaştırır. Ancak erken ritim kontrol tedavisinin faydaları hakkındaki bilgiler yeterli değildir. AF'si olan bir hastada değerlendirme sürecinin başlarında ritim kontrol tedavisi değerlendirilmelidir (16).

Medikal Kardiyoversiyon

Çoğu AF atağı ilk saatler ya da günler içinde spontan olarak sonlanmaktadır. Yeterli hız kontrolüne rağmen semptomları devam eden ve ritim kontrol kararı verilen hastalarda medikal KV yapılabilir. Medikal KV esnasında ve sinüs ritmi sağlandıktan sonra (çoğunlukla ilaç eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar) proaritmik olayların gelişme riski olduğu için sürekli tıbbi gözetim ve EKG takibi yapılmalıdır (16).

Amiodaron ile yapılan KV'nin etkisi genellikle flekainid veya propafenondan daha geç oluşmaktadır. Plasebo tedavisi verilen hastalarda ritmin 24 saat içinde sinüse dönme oranı %40-60, amiodaron tedavisi verilen hastalarda ise %80-90'dır (54).

Propafenon, akut AF'nin sinüs ritmine dönüşünde etkili antiaritmik bir ilaçtır. İntravenöz (i.v.) propafenonun kullanımından sonra KV başarı oranı %41-91 olarak izlenmiştir (55). İskemik kalp hastalığı, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya ciddi kronik obsrükatif akciğer hastalığı olan hastalarda propafenon kullanılmamalıdır (1).

Özellikle ilk 24 saat içindeki AF'li hastalara i.v. flekainid ile sinüs ritminin sağlandığı izlenmiştir (6 saatte %67-92) (55). Flekainidin atriyal flutter ve dirençli AF'ye karşı başarılı KV yapıcı etkisi düşüktür. İskemik kalp hastalığı ve sol ventrikül fonksiyon kaybı olan hastalarda kullanılmamalıdır (1).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ibutilid ile 90 dk. içerisinde başarılı KV oranı %50 civarındadır (56). İbutilide bağlı en önemli yan etki süresiz polimorfik ventrikül taşikardidir (1).

Antiaritmik ilaçların kullanımında çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Altta yatan yapısal kalp hastalığı varlığı ve ciddiyet derecesi verilecek ilaç seçiminde önemlidir.

Belirgin yapısal kalp hastalığı varlığında kullanılacak antiaritmik tedavi sadece amiodarondur (16).

Tablo 5. Medikal Kardiyoversiyonda Kullanılan İlaçlar (16)

İlaç	Doz(yükleme)	Doz (idame)	Önemli etkiler	Verilmesine engel durum
Amiodarone	15 mg/dk 10 dk; 1 mg/dk 3 saat	0,5-1 mg/dk	Flebit, hipotansiyon, bradikardi, QT uzaması. Sinüs ritmine gecikmiş AF konversiyonu.	
Propafenon	1 to 2 mg/kg iv 10 dakikada veya 600-900 mg p.o.	150-300 mg/8-12 saat	QRS süresi ve QT uzaması ventrikül hızını yavaşlatabilir. Ancak atriyal fluttera dönüşüm ve ventriküllere 1:1 iletiye bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.	Yapısal kalp hastalığı
Flekainid	10 dakikada 2 mg/kg i.v. veya 200–300 mg p.o.	Yok	QRS süresi ve QT uzaması atriyal fluttera dönüşüm ve ventriküllere 1:1 iletimize bağlı olarak ventrikül hızı artabilir.	Yapısal kalp hastalığı
İbutilid	10 dk. boyunca 1 mg i.v.	10 dk. sonra 10 dk. boyunca 1 mg i.v.	QT uzamasına ve torsades de pointes neden olabilir. Anormal T-U dalgaları veya QT uzaması görülebilir. Ventrikül hızı yavaşlayabilir.	

AF: Atriyal fibrilasyon, i.v.: İntravenöz, p.o: Peroral, dk: Dakika

Elektriksel Kardiyoversiyon

Doğru akım elektriksel kardiyoversiyon (DA-KV) AF'de ritim kontrolü amacıyla kullanılan bir yöntem olup, başarı oranı %95 civarındadır (57). AF ile birlikte miyokart iskemisi, semptomatik hipotansiyon, anjina veya KY gibi durumlarda medikal tedavi ile istenen cevap alınmadığında acil DA-KV önerilmektedir. Ayrıca birlikte zeminde preeksitasyon olan AF'li hastalarda hemodinami bozursa acil DA-KV yapılmalıdır. DA-KV, hemodinamik olarak stabil AF'li hastalarda medikal KV ile ritim kontrolü sağlanamadığında elektif şartlarda da yapılabilir (1).

Üç haftalık antikoagulan tedavi veya AF'nin başlangıç süresinin <48 saat olduğu hakkında şüphe varsa hastaya KV öncesinde TÖE yapılmalı, LA ve sol atriyal apendikte trombus olup olmadığı değerlendirilmelidir. DA-KV işlemi sedasyon altında yapılmalı, acil müdahale şartları hazır bulundurulmalı, işlem sırasında ve sonrasında hasta sürekli EKG monitorizasyonu ile takip edilmelidir (en az 3 saat) (1). AF sonlanması, şok uygulandıktan sonra iki veya daha fazla ardışık p dalgasının izlenmesi olarak kabul edilir (57).

Doğru akım kardiyoversiyon sonrası ilk 24 saatte erken AF relaps oranı %25, 24 saat sonrası relaps oranı yaklaşık %10'dur (57). AF hızlı relaps (ilk birkaç dakikada), erken relaps (ilk 5 günde) ve geç relaps (>5 gün) olmak üzere zamansal olarak 3 gruba ayrılır. Relaps için risk faktörleri yaş, AF süresi, relaps sayısı, artmış LA boyutu, koroner kalp hastalığı, pulmoner veya mitral kapak hastalığı varlığıdır. Atriyal ektopik vurumlar, yüksek kalp hızları ve atriyal iletimde varyasyonlar AF relaps riskini artırmaktadır (1). Relasp hastalarında tekrarlayan yüksek enerjili şokların faydası yoktur (57).

2.2.3. Atriyal Fibrilasyonun Uzun Dönem Hız ve Ritim Tedavisi

Atriyal fibrilasyonda akut olarak hız kontrolü sağlandıktan sonra hız kontrolü ya da ritim kontrolü yaklaşımının hangisinin seçileceğine karar verilmelidir. Ritim kontrolü sonrası antitrombotik tedavi devamının gerekmesi, ritim kontrolünde

kullanılan ilaçların yeterli etkinlikte olmaması ve ilaçların yan etkileri (özellikle proaritmi) önemli sorunlardır (16).

RACE (58) ve AFFIRM (2) çalışmalarında ritim kontrolü ile tüm nedenli mortalite bakımından fayda gösterilememiştir. AFFIRM çalışmasının post-hoc analizinde sinüs ritminin bağımsız olarak düşük mortaliteyle ilişkili olduğu izlenmiştir (2). Fakat antiaritmik ilaç kullanımının bağımsız olarak mortalite artışıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar sinüs ritminden sağlanan faydanın, antiaritmik ilaçların yan etkileri nedeni ile önemini kaybettiğini düşündürmektedir (59).

AFFIRM (2), RACE (58) ve AF-CHF (60) çalışmalarında ritim kontrolü ve hız kontrolü tedavi grupları arasında KY gelişimi yönünden fark izlenmemiştir. AF tedavisi sırasında, altta yatan kardiyak hastalığın ilerlemesi ve antiaritmik ilaç toksisitesine bağlı olarak KY oluşabilir veya klinik tablo kötüleşebilir. Bu yüzden sinüs ritminin korunmasına yönelik çaba bireyselleştirilmelidir (16).

Ritim ya da hız kontrolüne karar verilirken bazı parametreler değerlendirilmelidir. Bu bakımdan semptomlar (nedeni, sıklığı ve şiddeti), AF'de kalma süresinin uzunluğu, LA boyutu, yaş, daha önceki KV'lara alınan yanıt, hasta tercihi, antiaritmik ilaçların etkinliği ve güvenilirliği önemlidir. Bir yıldan uzun süreli AF ve LA çapının >50 mm olması erken rekürrens için önemli risk faktörleridir. AFFIRM (2) çalışması 65 yaş üzeri asemptomatik veya çok az semptomatik hastalarda hız kontrolü yaklaşımına öncelik verilmesini önermektedir. AFFIRM çalışması 65 yaş altı hastalara en az bir kez sinüs ritmine dönüş için şans verilmesini ve 65 yaş üstü semptomatik hastalarda ritim kontrol yaklaşımının tercih edilmesini tavsiye etmektedir (57).

AF ile ilgili semptom seviyesinin kabul edilebilir düzeyde olduğu (EHRA skoru 1) yaşlı hastalarda hız kontrolü tedavi yöntemine karar verilmesi uygundur (1). Güncel kılavuzlarda ritim kontrolü tedavi yöntemi önerilen hasta grubu tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Güncel Kılavuzlarda Ritim Kontrolü Önerilen Hasta Grubu (1, 14)

ESC 2016	ACC/AHA 2014
Yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik hastalar	Yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik hastalar
Genç semptomatik hastalarda ilk tercih olarak	Genç hastalarda ilk yaklaşım olarak
KY olan hastalarda semptomatik iyileşme sağlamak için	Taşikardiyomiyopati varlığı
Düzeltilmiş bir tetikleyiciye (iskemi, hipertroidi gibi) bağlı AF	Düzeltilmiş bir tetikleyiciye (iskemi, hipertroidi gibi) bağlı AF
Wolf Parkinson White Sendromu	İlk AF atağı
Hipertrofik kardiyomiyopati	Yeterli hız kontrolü sağlanamaması
Tekrarlayan dirençli postoperatif AF	Hasta tercihi
Hasta tercihi	

KY: Kalp yetmezliği, AF: Atrial fibrilasyon

Ritim kontrolü için kateter ablasyonu

Antiaritmik tedavi altında semptomatik AF atakları olan ve ritim kontrol tedavisi tercih edilen hastalarda, deneyimli bir elektrofizyolog tarafından kateter ablasyonu yapılması önerilmektedir (16).

2.2.4. Atrial Fibrilasyonda Antitrombotik Tedavi

Atrial fibrilasyon, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme için risk faktörüdür (61). AF'ye bağlı inme riski, kısa AF atakları ile sürekli AF formları arasında benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, AF'ye bağlı inmenin önlenmesi için paroksizmal AF ataklarının saptanması önem kazanmaktadır (62). Tromboembolinin önlenmesi, sinüs ritminin sürdürülmesinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir. AF ile ilişkili ölümleri sadece antitrombotik tedavinin azalttığı izlenmiştir (62).

Günümüzde tromboembolik olay riskinin belirlenmesi amacıyla birçok risk skorlama sistemi önerilmektedir. Risk skorlama sistemleri arasında en sık önerilen CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemidir (1, 14, 16).

2016 ESC AF kılavuzu (1), AF'li hastada CHA₂DS₂-VASc skorlaması kadın cinsiyet için ≥ 3 puan, erkek cinsiyet için ≥ 2 puan ise sınıf I endikasyonla oral antikoagulan tedavi tavsiye etmektedir. Aynı kılavuzu göre, AF'li hastalarda CHA₂DS₂-VASc skorlaması kadın için 2, erkek için 1 puan ise sınıf IIa endikasyonla oral antikoagulan tedavi önerilmektedir. Ancak AF'nin lone AF olduğu kanıtlanmış ve yaş <65 ise kadın cinsiyet bağımsız olarak inme riskini artırmamaktadır (63, 64).

Oral antikoagulan tedavi alması kararı verilen hastalar için vitamin K antagonisti (VKA) veya yeni oral antikoagulanlar (YOAK) kullanılabilir. VKA'leri oral antikoagulan tedavi adayı tüm hastalara verilebilir. YOAK kullanımında böbrek fonksiyonları ve kalp kapak hastalıkları sınırlayıcı özelliğe sahiptir. YOAK'lar kapak hastalığı olmayan AF'li hastalarda, VKA'ya tercih edilebilir (14, 16).

Kontrendikasyon ya da hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerle oral antikoagulan tedavi alamayan sınırlı sayıda hastada asetilsalisilik asit (75-100 mg) ile kombine edilmiş klopidogrel (75 mg) veya daha az koruyucu olan asetilsalisilik asit (75-325 mg) sınıf IIa endikasyonla kullanılabilir (16).

Antitrombotik tedavi alması planlanan hastalarda, tedavi öncesi kanama riski değerlendirilmelidir (16).

Tablo 7. CHA₂DS₂-VASc Tromboembolik Risk Skorlaması (1)

Risk Faktörü	Skor
Kalp yetmezliği veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (EF ≤%40)	1
Hipertansiyon	1
Yaş (≥75)	2
Diyabet	1
İnme/geçici iskemik atak/tromboembolizm	2
Koroner arter hastalığı, geçmiş revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı veya kompleks aort plağı varlığı	1
Yaş (65-74)	1
Kadın cinsiyet	1

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu

Yağ dokusu metabolik özellikleri ve termoregülasyondaki rolü ile vücuttaki önemli dokulardandır. 70 kilogramlık bir erkeğin vücut ağırlığının yaklaşık %21'i yağ dokusundan oluşmakta ve bu oran kadınlarda, yaşlılarda ve obezlerde artmaktadır (65, 66). Yağ dokusu kahverengi, bej ve beyaz olmak üzere 3'e ayrılmaktadır (67). Kahverengi yağ dokusunun asıl görevi vücut sıcaklığını korumaktır. Bej yağ dokusu çeşitli mediyatörler aracılığıyla beyaz yağ dokusunda ısı oluşturan hücrelerden meydana gelir (67). Yağ dokusunun büyük kısmını beyaz yağ dokusu oluşturur. Beyaz yağ dokusu cilt altı dokuda bulunarak soğuk ve sıcaktan korunmada etkilidir. Beyaz yağ dokusu iç organların çevresinde bulunmakta ve organları mekanik travmalara karşı korumaktadır. Özellikle vücutta serbest yağ asitlerinin deposu olarak işlev görmektedir (68).

Yağ dokusu bölgesel olarak intratorasik, abdominal ve pelvik yağ dokusu şeklinde sınıflandırılmaktadır. İntratorasik yağ dokusu da intraperikardiyal ve ekstraperikardiyal olarak 2'ye ayrılmaktadır (65).

Epikardiyal yağ dokusu, epikard ve visseral perikard arasında bulunan kahve rengi yağ dokusudur. EYD koroner arterlerin yan dalları ile beslenir. EYD ile miyokard arasında başka bir doku bulunmamaktadır (6). EYD'nin atriyoventriküler

olukta, interventriküler kanallarda, sağ ventrikül serbest duvarında, sol ventrikül apikalinde, atriyum çevresinde, koroner arterlerin adventisiasının dışında, apendaj çevresinde bulanabileceği gösterilmiştir. Kadın cinsiyette EYD miktarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (37, 69).

2.3.2. Epikardiyal Yağ Dokusunun Fizyolojik ve Metabolik Özellikleri

Epikardiyal yağ tabakası metabolik olarak aktif bir dokudur. EYD, fazla serbest yağ asitlerini depolayarak kalbi toksik etkilere karşı korur. Kalbin enerji ihtiyacını karşılamak için gerekli durumlarda EYD serbest yağ asidi salgılar. Ayrıca antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellik gösteren adipokinin kaynağıdır. Koroner arterlerin pozitif yönde yeniden şekillenmesine katkısı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca koroner arterleri mekanik travmalara karşı da korur. Miyokardın ısı regülasyonunun sağlanmasında etkilidir (6, 36, 37, 68).

Günümüzde EYD miyokarda olan yakın anatomik komşuluğu, birçok inflamatuvar faktörü salgılayabilmesi ve acil enerji deposu olarak kullanılması nedeniyle parakrin endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler sistemin çalışmasını etkileyen birçok mediyatörün EYD'dan salgılandığı bildirilmiştir (6). EYD'da bulunan mediatörler tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Epikardiyal Yağ Dokusunda Bulunan Mediyatörler ve Özellikleri

Proinflamatuar, proaterojenik <ul style="list-style-type: none">• TNF-α, MCP-1, CRP, PAI-1, RANTES,• Prostaglandin D(2), haptoglobin, α1-glikoprotein, JNK, ICAM• IL1, IL1β, IL-1Ra, IL6, IL8, IL10• sPLA2-IIA, yağ asidi bağlayıcı protein 4	Reseptörler <ul style="list-style-type: none">• Tip 1 Anjiotensin II reseptörü• TLRs, PPARγ, GLUT-4
Antiinflamatuvar, Antiaterojenik <ul style="list-style-type: none">• Adiponektin, Adrenomedullin	İnsülin benzeri belirteçler <ul style="list-style-type: none">• Resistin, Visfatin, Omentin
Büyüme faktörleri <ul style="list-style-type: none">• NGF, FLT1	Termojenik <ul style="list-style-type: none">• UCP 1
Vasküler remodeling, kan basıncı kontrolü, miyokardiyal hipertrofi, adipogenez <ul style="list-style-type: none">• Anjiyotensin, Anjiotensinojen, Leptin	Kahverengi yağ dokusu dönüşüm faktörleri <ul style="list-style-type: none">• PRDM16, PGC-1α

CRP: C-reaktif protein, FLT1: Çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü, GLUT-4: Glukoz transporter-4, ICAM: Çözünebilir interselüler adezyon molekülü, IL: İnterlökin, IL-1Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonisti, JNK: c-Jun N-terminal kinaz, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, NGF: Sinir büyüme faktörü, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, PGC-1 α : PPAR- γ koaktivatörü-1 α , sPLA2-IIA: Sekretuar tip II fosfolipaz A2, PPAR- γ : Aktive -peroksizom-proliferatör reseptörü γ , PRDM16: Kahverengi yağ hücresi dönüşüm faktörü PR Kayıp zincir 16, RANTES: Normal t hücrelerinin aktivasyonu ile düzenlenmesi ve salınımı, TLRs: Toll-like reseptörleri, TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa, UCP1: Uncoupling protein-1.

2.3.3. Epikardiyal Yağ Ölçümü

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile EYD noninvaziv olarak ölçülebilir (70). Ancak BT çekimi ile hastalar radyasyona maruz kalmakta, MRG çekimi için ise hastaların çekime uyumlu olmaları

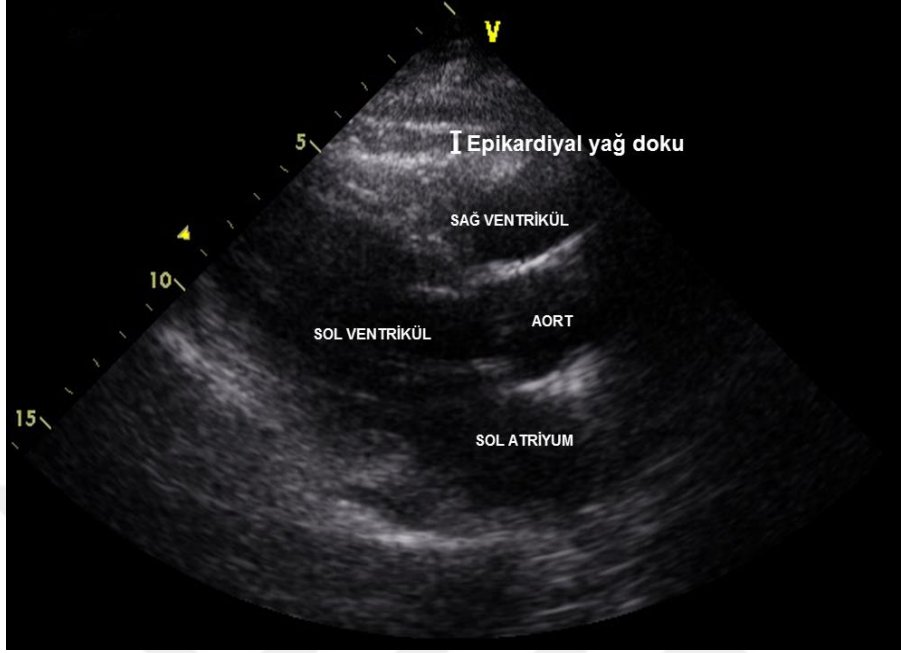
gerekmektedir. BT ve MRG tetkiklerinin planlanması, verilerin elde edilmesinin uzun sürmesi ve bu tetkiklerin pahalı olması nedeni ile rutin kullanıma uygun değildir. Bu durum EYD ile ilgili araştırmalarda uzun süre kısıtlayıcı bir neden olmuştur.

Zaman içerisinde yapılan bazı çalışmalarda, MRG ile değerlendirilen viseral yağ dokusu miktarıyla EKO ile ölçülen EYD kalınlığının yakın ilişkili olduğu ve onun öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. 2 boyutlu (2D) EKO ile epikardiyal yağ ölçümü, BT ve MRG'ye göre daha hızlı, kolay, ucuz ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmektedir. EKO'nun kullanılmaya başlanması ile bu alandaki araştırmalar hızla artmıştır. Sağ ventrikül üzerindeki epikardiyal yağ ölçümünün, EKO'nun standart parasternal uzun aks ve kısa aks görüntüleri kullanılarak yapılması önerilmektedir. EKO'da epikardiyal yağ, miyokart ve visseral perikart arasındaki ekojen olmayan (koyu) bölge olarak görülmektedir (Şekil 1). EYD ölçümünde parasternal uzun aks görüntüde sağ ventrikül serbest duvarından aortik anülüse çizilen dik hat kullanılır. EYD kalınlığı fazla ise (>15 mm) hiperekojen görünebilir (71). EYD kalınlığı, 3 kalp siklusunda sistol sonunda yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak bulunur (71).

Epikardiyal yağ ölçümü sırasında karşılaşılabilecek önemli problemlerden bir tanesi perikardiyal yağ dokusu ile karıştırılarak yanlış ölçüm yapılmasıdır. Perikardiyal yağ dokusu epikardiyal yağ dokusunun anteriorunda viseral ve pariyetal perikart arasında bulunan hipoekoik alandır (71).

Çalışmalarda epikardiyal yağ kalınlığının 1-23 mm arasında olabileceği izlenmiştir. Farklı zamanlarda aynı operatör ve başka operatörlerin EKO ile yaptığı EYD kalınlığı ölçümleri arasında tutarlılığın yüksek olduğu izlenmiştir (72).

Şekil 1. 2 Boyutlu EKO ile Parasternal Uzun Aks Görüntüde EYD



2.3.4. Epikardiyal Yağ Dokunun Patofizyolojik ve Klinik Özellikleri

Epikardiyal yağ dokunun, çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu ve bu hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (71, 73, 74). EYD'daki artışın koroner arter hastalığı ve AF ile ilişkili olduğu izlenmiştir. EYD'daki artış, atriyal dilatasyon, biventriküler hipertrofi, biventriküler diyastolik gevşeme ve doluştaki bozulmayla ilişkili bulunmuştur (6, 75). EYD kalınlığındaki artış ile ilişkili olan patolojik durumlar tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. EYD Kalınlığı ile İlişkili Patolojik Durumlara Ait Çalışmalar

Metabolik sendrom (71)	Obstruktif uyku apne ciddiyeti (76)
İnsülin rezistansı (71)	Psöriazis (77)
Koroner arter hastalığı (73, 78)	Kronik AF (79)
Subklinik ateroskleroz (80)	Kardiyak sendrom X (74)
Düşük koroner akım rezervi (81)	Ventriküler erken vuru (82)
Karotis ateroskleroza (83)	Sol ventrikül sistolik senkronisitesi (84)
Yağlı karaciğer hastalığı (85)	

AF: Atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyonun görülme sıklığı yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Epikardiyal yağ kalınlığının AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak AF'si olup ritim kontrolü amacıyla KV yapılması planlanan hastalarda EYD kalınlığındaki artışın KV işlem başarısı üzerine etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmadaki amaç, KV yapılan AF'li hastalarda EYD kalınlığındaki değişikliklerin işlem başarısı üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.



3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda AF nedeniyle KV yapılan 203 hasta alındı. Çeşitli nedenlerden dolayı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) < %50 olan 58 hasta, orta ve ciddi kapak hastalığı olan 23 hasta, kalıcı kalp pili bulunan 4 hasta, kalp kapak protezi olan 8 hasta, hipertrofik kardiyomyopatisi bulunan 7 hasta ve çalışmaya katılmak istemeyen 3 hasta olmak üzere toplam 103 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, kalan 100 hasta ile yürütüldü. Çalışma gurubundaki hastalara KV sonrası EKO yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-AF nedeniyle KV işlemi yapılan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Orta ve ciddi kalp kapak hastalığı

- Kalp kapak protezi

- Konjenital kalp hastalığı

- Hipertrofik kardiyomyopati

- Kalıcı pacemaker varlığı

- SVEF'nin %50'den düşük olması

- Kontrolsüz veya tedavisiz tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar

-18 yaş altı hastalar

NAN marka (Türkiye) boy ve kilo tartısı ile hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Hastaların diğer hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tez çalışması için KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

3.2 Elektrokardiyografi

Tüm hastaların GE MAC 1200 cihazı ile KV öncesi ve sonrası 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. EKG'de hastaların kalp ritmi ve kalp hızları değerlendirildi.

3.3 Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların ekokardiyografik ölçümleri Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) EKO cihazı ile transtorasik olarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüden LA çapı, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSÇ ve SVDC), septum (IVS) ve arka duvar (PW) kalınlıkları ile birlikte EYK ölçümleri alındı. Sol ventrikül kitlesi (SVM) ve sonrasında Devereux denklemi kullanılarak sol ventrikül kitle indeksi (SVMI) hesaplandı (86, 87). Apikal dört boşluk görüntüden modifiye simpson metodu ile SVEF hesaplandı (87). Sağ ventrikül (RV) ve sağ atriyum (RA) çapları, triküspit lateral anulusu üzerine konan m-Mod ile TAPSE ölçüldü (88, 89). Triküspit kapak jeti üzerinden devamlı Doppler akımı (CW) ile pulmoner arter basıncı (sPAB) hesaplandı.

Apikal dört boşluk görüntüleme, pulse wave Doppler EKO ile mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A) ve deselerasyon zamanı (DT), doku Doppler incelemede lateral mitral anülüs üzerinden erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') ve sistolik (S') dalgaları ölçüldü (90).

3.4 Biyokimyasal Parametreler

Hastalardan alınan serumda glukoz, kreatinin, CRP, hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayısı, tiroid stimüle edici hormon, T4, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ölçüldü.

3.5 İstatiksel Analiz

Çalışmada, sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Simirnov Testi ve histogram ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student t-testi ile, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin hesaplanması için Chi-square testi kullanıldı ve yüzde olarak ifade edildi. Bulgular ile KV işlem sonucu arasındaki ilişki regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada AF nedeniyle KV yapılan 100 hasta değerlendirildi. Hastalar KV ile sinüs ritmine dönen (grup 1) ve sinüs ritmine dönmeyen (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. KV ile sinüs ritmine dönen hasta sayısı 94 iken, sinüs ritmine dönmeyen hasta sayısı 6 idi. Grup 1'deki hastaların ortalama yaşı $59,5 \pm 14,1$ iken, grup 2'deki hastaların ortalama yaşı $59 \pm 8,7$ idi. Her iki grup arasında ortalama yaş açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,93$). Grup 1'deki kadın cinsiyet oranı (%53,2) iken, grup 2'deki kadın cinsiyet oranı (%66,7) idi. Her iki grup arasında kadın cinsiyet oranları açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,52$). Grup 1'deki hastaların BKİ $30,1 \pm 5,9$ kg/m^2 iken, grup 2'deki hastaların BKİ ortalama $32,1 \pm 5,1$ kg/m^2 idi. Her iki grup arasında ortalama BKİ açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,29$).

Temel demografik verilerden CHA₂DS₂VASc skorunu oluşturan KY, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme/geçici iskemik atak, vasküler hastalık ve kadın cinsiyet parametreleri her iki grup arasında teker teker karşılaştırıldı. Grup 1'deki hastaların CHA₂DS₂VASc skoru ortalama $2 \pm 1,7$ iken, grup 2'deki hastaların CHA₂DS₂VASc skoru ortalama $2 \pm 1,3$ idi. Her iki grup arasında ortalama CHA₂DS₂VASc skoru ve KV öncesi aldıkları medikal tedaviler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

	KV başarılı olan hastalar (n=94)	KV başarısız olan hastalar (n=6)	p
Yaş (yıl)	59,5±14,1	59±8,7	0,93
Cinsiyet			
Kadın (%)	50 (%53,2)	4 (%66,7)	0,52
Erkek (%)	44 (%46,8)	2(%33,3)	0,52
BKI (kg/m ²)	30,1±5,9	32,1±5,1	0,29
Hipertansiyon (%)	51(%54,3)	4 (%66,7)	0,55
Diyabetes Mellitus (%)	14 (%14,9)	0 (%0)	0,59
Sigara (%)	11 (%11,7)	2 (%33,3)	0,17
İnme/GİA öyküsü (%)	5 (%5,3)	1 (%16,7)	0,31
Kalp yetersizliği (%)	10 (%10,6)	0 (%0)	1
CHA2DS2-VASc skoru	2±1,7	2±1,3	0,81
Aspirin (%)	27 (%28,8)	0 (%0)	0,12
Klopidogrel (%)	3 (%3)	0(%0)	1
Statin (%)	13 (%13)	0 (%0)	1
Beta bloker (%)	39 (41,5)	3 (%50)	0,68
Kalsiyum kanal blokeri (%)	20 (21,3)	3 (%50)	0,1
ACE inhibitörü/ARB (%)	33 (%35,1)	3 (%50)	0,46
Diğoksin (%)	1 (%1)	0 (%0)	1
MRA (%)	2 (%2,1)	0 (%0)	0,72
Tiyazid (%)	14 (%14,9)	1 (%16,7)	1
Furosemid (%)	4(%4)	0 (%0)	1
Antiaritmik ilaçlar (%)	15 (%16)	1 (%16,7)	1
Coumadin (%)	4 (%4,3)	0 (%0)	1
YOAK (%)	12 (%12,8)	1 (%16,7)	0,58
Tiroit tedavisi (%)	10 (%10,6)	0 (%0)	1

BKI: Beden kitle indeksi, GİA: Geçici iskemik atak, ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, MRA: Minerelokortikoid reseptör antagonisti, YOAK: Yeni oral antikoagülan

Çalışma grubundaki hastalar paroksizmal AF, persistan AF ve kalıcı AF olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların %64'ü paroksizmal, %31'i persistan ve %6'sı kalıcı AF grubundandı. KV ile sinüs ritmi sağlanamayan 6 hastanın 1'inde (%17) paroksizmal, 5'inde (%83) kalıcı AF vardı. Çalışmadaki AF grupları KV işlem başarısı açısından karşılaştırıldığında, kalıcı AF grubunda işlem başarı oranı daha düşük olup, bu oran AF grupları arasında istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0,001$). (Tablo 11). Hastalara ait verilerin karşılaştırılması tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların AF Tipi Açısından Değerlendirilmesi

AF tipi	KV başarılı olan hastalar (n=94)	KV başarısız olan hastalar (n=6)	P
Paroksizmal AF (%)	63 (%67)	1 (%17)	<0,001
Persistan AF (%)	31 (%33)	0 (%0)	
Kalıcı AF (%)	0 (%0)	5 (%83)	

Tablo 12. Bazal Biyokimya Verilerinin Karşılaştırılması

	KV başarılı olan hastalar (n=94)	KV başarısız olan hastalar (n=6)	p
Glukoz (mg/dL)	113,3±42,6	98,3±19	0,4
Kreatin (mg/dL)	0,92±0,42	0,8±0,14	0,38
Total kolesterol (mg/dL)	193±44,5	200±34,2	0,42
Trigliserit (mg/dL)	143±75,2	125,8±49,7	0,71
LDL (mg/dL)	119,9±38,7	130,2±30,5	0,35
HDL (mg/dL)	43,7±12,9	44,7±11,5	0,8
Hemoglobin (g/dL)	13,5±2	14,2±2,2	0,49
Beyaz küre (K/mm ³)	8873±7072,7	6660±1416,8	0,15
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	247776,6±72561,6	211000±32735,3	0,22
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	1,8±2,8	1,4±1	0,70
sT4 (ng/DI)	2,3±10,1	2±0,3	0,08
CRP (mg/dL)	2,7±5,5	0,8±0,8	0,78

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TSH: Tiroit bezini uyarıcı hormon, CRP: C-reaktif protein

Hastalara ait bazal EKO parametreleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Bazal EKO Parametreleri

	KV başarılı olan hastalar (n=94)	KV başarısız olan hastalar (n=6)	p
SVEF (%)	62,2±4,5	60,3±3,7	0,21
SVSÇ (mm)	31,5±4,2	33,3±4,1	0,29
SVDC (mm)	47,9±4,2	48±5,2	0,95
LA (mm)	40±4,9	43,2±3,8	0,12
IVS (mm)	11,2±1,5	10,3±0,5	0,18
PW (mm)	10,5±1,3	9,7±0,5	0,01
SVMI (gr/m ²)	98,2±21,5	83,3±9,3	0,07
DZ (msn)	180,3±35,5	180,7±37,5	0,84
RV (mm)	34,8±3,4	31,5±2,7	0,02
RA (mm)	39,7±4,3	38,8±2,1	0,64
TAPSE	22±3,9	19,8±1,6	0,14
sPAB (mmHg)	26,1±9,2	22,3±3,6	0,34
Epikardiyal yağ (mm)	2,37±1,0	4,17±1,33	0,002

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVSSÇ: Sol ventrikül sistolik çap, SVDC: Sol ventrikül diyastolik çap, LA: Sol atriyum, IVS: İnterventriküler septum, PW: Posterior duvar, SVMI: Sol ventrikül kitle indeksi, DZ: Deselerasyon zamanı, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, sPAB: Pulmoner arter basıncı

Temel ekokardiyografik parametrelerden SVEF, LA çapı, sol ventrikül çapları, IVS kalınlığı, SVMI, DZ, RA çapı, TAPSE ve sPAB parametreleri her iki grup arasında istatistiki açıdan farklı değildi.

Grup 1'deki hastaların RV çapı ortalama 34,8±3,4 mm iken, grup 2'deki hastaların RV çapı ortalama 31,5±2,7 mm idi. İki grup arasında RV çap oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p=0,02).

Sol ventrikül PW kalınlığı Grup 1'deki hastalarda ortalama 10,5±1,3 mm iken, grup 2'deki hastalarda ortalama 9,7±0,5 mm idi. İki grup arasında sol ventrikül PW kalınlığı oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p=0,01).

Grup 1'deki hastaların EYD kalınlığı ortalama $2,37 \pm 1,0$ mm iken, grup 2'deki hastaların EYD kalınlığı ortalama $4,17 \pm 1,33$ mm idi. İki grup arasında ortalama EYK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

Çalışma verilerinden istatistiksel olarak anlamlı bulunan RV çapı ve EYK'nın, yapılan KV işlemi başarı öngördürücülüğü açısından değerlendirilmesi amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. RV çapındaki artışın, KV işlem başarısını artıran bağımsız bir prediktör olduğu bulundu ($p=0,043$). EYK'deki artışın, KV işlem başarısını azaltan bağımsız bir prediktör olduğu tespit edildi ($p=0,004$) (tablo 14).

Tablo 14. KV İşlem Başarısıyla İlişkili Faktörler (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)

	B	Odds Ratio	95% C.I.		P
			lower	Upper	
RV (mm)	0,3	1,35	1,009	1,808	0,043
Epikardiyal yağ (mm)	-1,6	0,202	0,069	0,595	0,004

RV: Sağ ventrikül

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, AF nedeniyle KV yapılması planlanan hastalarda, EYK'nın TTE ile ölçülerek KV işlem başarısı üzerine olan etkisini değerlendirilmeyi amaçladık. KV ile sinüs ritmine dönen (grup 1) ve dönmeyen (grup 2) hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BKİ, eşlik eden koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve aldıkları tedavileri içeren demografik özellikler açısından anlamlı fark yoktu. Temel ekokardiyografik parametrelerden sol ventrikül PW kalınlığı, RV çapı ve EYD kalınlığı hariç diğer parametreler bakımından her iki grup benzerdi. Grup 1'deki hastaların RV çapları ve sol ventrikül PW kalınlığı, grup 2'deki hastalardan, grup 2'deki hastaların EYD kalınlığı, grup 1'deki hastalardan daha fazlaydı. Bu çalışmada EYD kalınlığındaki artışın, KV işlem başarısını azaltan bağımsız bir prediktör olduğu bulundu.

Epikardiyal yağ kalınlığının AF ile ilişkili olduğunun gösterilmiş olmasına rağmen, KV yapılması planlanan hastalarda, EYD kalınlığındaki artışın KV başarısı üzerine etkisi ile ilişkili yeterli veri yoktur. Bu çalışma, KV yapılan AF'li hastalarda EYD kalınlığındaki değişikliklerin işlem başarısı üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Epikardiyal yağ dokusu, epikart ve visseral perikart arasında bulunan kahverengi yağ dokusudur. Epikardiyal yağ tabakası metabolik olarak aktif bir dokudur (6). EYD'nun AF oluşumuna sebep olduğu düşünülen inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, MMP gibi adipokinleri salgıladığı bilinmektedir. Aktivin-A'nın pro-fibrotik etkisi ile atriyumlarda fibrozise neden olduğu gösterilmiştir. EYD'nun inflamatuvar sitokinler ve adipokin salgılayarak fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürdüğü, ekstrasellüler matriks üretimini artırarak atriyal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (9). Yapılan çalışmalarda atriyal fibrozise neden olan en önemli iki adipokinin, aktivin- A ve MMP olduğu tespit edilmiştir (9, 20). MMP'den özellikle MMP-2 ve MMP-7 aktivitesindeki artışın fibrozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

Epikardiyal yağ doku ile AF arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (79, 91-94). Framingham çalışmasında, AF ile ilişkili diğer

risk faktörleri düzenlendikten sonra total EYD'nun AF ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (95). Batal ve arkadaşları (92), AF ve koroner arter hastalığı olan 169 hastanın BT'sini değerlendirip, tomografi ile ölçülen EYK'nın, BKI ve LA çapından bağımsız olarak AF ile ilişkili olduğunu göstermiştir. EYK'daki artışın AF gelişim riskini artırdığı tespit edilmiştir. Chekatie ve arkadaşları (91), BKI, LA çapı ve diğer geleneksel risk faktörleri düzeltildikten sonra EYK ile AF arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Wong ve arkadaşları (94), kardiyak MRG ile yaptıkları çalışmada, EYD kalınlığındaki artışın AF prevelansı ve şiddetiyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Iacobellis ve arkadaşları (79) ile Nagashima ve arkadaşlarının (93) yaptıkları farklı çalışmalarda da, EYK'daki artış kronik veya persistan AF ile ilişkili bulunmuştur.

Atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. İleri yaş, hipertansiyon, KY, kapak ve konjenital kalp hastalıkları, koroner arter hastalığı, obezite, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apne sendromu ve kronik böbrek hastalığı gibi faktörlerin AF'ye zemin hazırladığı gösterilmiştir (96). Ayrıca serum CRP düzeylerindeki artışında AF gelişim riskinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda gruplar arasında sayılan risk faktörleri açısından farklılık yoktu.

Çalışmamızda, SVEF<%50 olan ve NHYA fonksiyonel sınıfı 3-4 olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada, grup 1 ve grup 2 deki KY oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmadaki AF grupları KV işlem başarısı açısından karşılaştırıldığında, kalıcı AF grubunda işlem başarı oranının daha düşük olduğu izlenmiştir.

Temel ekokardiyografik parametrelerden sol ventrikül PW kalınlığı, RV çapı ve EYK hariç diğer parametreler bakımından her iki grup benzerdi. Grup 1'deki hastaların RV çapları ve sol ventrikül PW kalınlığı, grup 2'deki hastalardan daha fazlaydı. Grup 2'deki hastaların EYK, grup 1'deki hastalardan daha fazlaydı. İstatistiki açıdan anlamlı çıkan EYD kalınlığındaki artışın, KV işlem başarısını azaltan bağımsız bir prediktör olduğu bulundu.

Epikardiyal yağ dokunun salgıladığı mediatörler ve neden olduğu patofizyolojik değişiklikler aracılığıyla AF'ye zemin hazırladığıyla ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (79, 91-94). EYD kalınlığındaki artışın AF ritmindeki hastalara yapılacak KV işlem başarısında düşüşe neden olabileceği hipotezi düşünülerek yapılan bu çalışmada EYK'ndaki artışın, AF'ye zemin hazırlayan diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, KV işlem başarısında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, rutin EKO parametreleri ölçümü sırasında kolay ve az zaman alacak olan EYD kalınlığı ölçümü yapılmasının, AF hastalarında KV işlem başarısı hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı ve hasta grupları arasında sayısal farklılık önemli kısıtlılıklardandır. Bu kısıtlılık hastaların bazal karakteristik özelliklerinin dengelenmeye çalışılması ile giderilmeye çalışılmıştır. Çalışmanın tek merkezli olması ve randomize olmaması da çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak bu çalışma, EYD kalınlığının, KV başarı öngördürücüsü ve KV öncesi değerlendirilmesinin tedavi yaklaşımının belirlenmesinde fikir verici bir parametre olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması nedeniyle bu konuda daha geniş çaplı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, EYD kalınlığının KV işlem başarısı üzerine etkisi değerlendirildi. Hastalar, KV işlem başarılı olan (grup 1) ve KV işlemi başarısız (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun bazal karakteristikleri, laboratuvar sonuçları ve EKO parametreleri karşılaştırılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. EYD kalınlığındaki artışın, KV işlem başarısını azaltan bağımsız bir prediktör olduğu bulundu.

2. EYD kalınlığının, KV işlemi başarı öngördürücüsü olduğu tespit edildi. Bu da EYD kalınlığının KV öncesi değerlendirilmesinin tedavi yaklaşımının belirlenmesinde fikir verici bir parametre olabileceğini desteklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1825-33.
3. Nitschmann S, Antz M, Kuck KH. [PAFAC Study. Secondary prevention of atrial fibrillation after cardioversion]. *Der Internist*. 2005;46(7):800-2.
4. Akdemir B, Altekin RE, Kucuk M, Yanikoglu A, Karakas MS, Aktas A, et al. The significance of the left atrial volume index in cardioversion success and its relationship with recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation subjected to electrical cardioversion: a study on diagnostic accuracy. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2013;13(1):18-25.
5. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Luckett CR, Morton R, Henry WL. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *The American journal of cardiology*. 1989;63(15):1065-8.
6. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2011;22(11):450-7.
7. 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.
8. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2014;102(2):205-13.
9. 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.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
11. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.

12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(5):516-21.
13. Uyarel H, Onat A, Yuksel H, Can G, Ordu S, Dursunoglu D. [Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults]. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2008;36(4):214-22.
14. 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.
15. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
16. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. 2012;33(21):2719-47.
17. SZG M. *Fundamental and Clinical Cardiology*. NEW YORK: MARCEL DEKKER. 2005.
18. PP FR. *Atrial fibrillation : mechanisms and management*. Falk RH PP, editor Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997.
19. 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.
20. Boixel C, Fontaine V, Rucker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel JB, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(2):336-44.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allessie MA, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovascular research*. 2000;46(3):476-86.
26. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimbürger 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.
27. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1996;77(3):10a-23a.
28. 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.
29. 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.
30. Olshansky B. Mechanisms of atrial fibrillation. *M RAM*. 2016.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291(23):2851-5.
42. 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.
43. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgaitia M, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. American heart journal*. 1999;137(3):494-9.
44. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Annals of internal medicine*. 1995;123(11):817-22.
45. Adalet K. *Klinik Kardiyoloji: Tanı ve Tedavi*. Kitabevi İT. 2013.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
52. 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.
53. Knecht S, Oelschläger C, Duning 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.
54. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(2):255-62.
55. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *The American journal of cardiology*. 2000;86(9):950-3.
56. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *European heart journal*. 2004;25(15):1318-24.
57. Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, Peter Libby. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, ninth Edition, Elsevier. 2012.
58. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent

persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1834-40.

59. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-13.

60. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2667-77.

61. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Archives of internal medicine*. 1987;147(9):1561-4.

62. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2010;31(8):967-75.

63. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e3522.

64. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2012;141(1):147-53.

65. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity research*. 2003;11(1):5-16.

66. Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, Zamboni G, Chirumbolo S, Zoico E, et al. Adipose tissue, diet and aging. *Mechanisms of ageing and development*. 2014;136-137:129-37.

67. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature medicine*. 2013;19(10):1252-63.

68. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104-12.

69. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2004;13(6):313-6.

70. Dey D, Nakazato R, Li D, Berman DS. Epicardial and thoracic fat - Noninvasive measurement and clinical implications. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2012;2(2):85-93.
71. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(4):887-92.
72. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-9; quiz 417-8.
73. Eroglu S, Sade LE, Yildirir A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(3):211-7.
74. Gedikli O, Ozturk M, Turan OE, Ilter A, Hosoglu Y, Kiris G. Epicardial adipose tissue thickness is increased in patients with cardiac syndrome X. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(1):194-8.
75. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, A MS. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *International journal of cardiology*. 2007;115(2):272-3.
76. Mariani S, Fiore D, Barbaro G, Basciani S, Saponara M, D'Arcangelo E, et al. Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2244-9.
77. Akyildiz ZI, Seremet S, Emren V, Ozcelik S, Gediz B, Tastan A, et al. Epicardial fat thickness is independently associated with psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2014;228(1):55-9.
78. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(3):e7.
79. Iacobellis G, Zaki MC, Garcia D, Willens HJ. Epicardial fat in atrial fibrillation and heart failure. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2014;46(8):587-90.
80. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(4):549-55.

81. Sade LE, Eroglu S, Bozbas H, Ozbicer S, Hayran M, Haberal A, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):580-5.
82. Kiris A, Turan OE, Kiris G, Ilter A, Ozturk M, Aydin M, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and frequent ventricular premature beats. *Kardiologia polska*. 2015;73(7):527-32.
83. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):339-45.
84. Kiris A, Kiris G, Turan OE, Ozturk M, Sahin M, Ilter A, et al. Relationship between epicardial fat tissue and left ventricular synchronicity: An observational study. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(12):990-4.
85. Lai YH, Yun CH, Yang FS, Liu CC, Wu YJ, Kuo JY, et al. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(2):234-41.
86. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*. 1986;57(6):450-8.
87. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
88. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
89. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):527-34.

90. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):165-93.
91. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(10):784-8.
92. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(3):230-6.
93. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune M, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(4):676-83.
94. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(17):1745-51.
95. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(4):345-50.
96. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
97. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(10):789-95.