

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**KRONİK ATRİYAL FİBRİLASYON VE KARDİOVERSİYON YAPILAN
ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

INVESTIGATION OF SERUM IRISIN LEVELS IN CHRONIC ATRIAL
FIBRILLATION AND CARDIOVERSION PERFORMED ATRIAL
FIBRILLATION

Uzmanlık Tezi

Dr. Vildan ÖZER

TRABZON 2017

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**KRONİK ATRİYAL FİBRİLASYON VE KARDİOVERSİYON YAPILAN
ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Vildan ÖZER

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA

TRABZON 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan KTÜ Acil Tıp ABD başkanımız Prof. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ'e, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA'ya, kliniğimizin diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ, Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI ve Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e,

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

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

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

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Vildan ÖZER

TRABZON 2017

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49

ÖZET

Kronik Atriyal Fibrilasyon ve Kardiyoversiyon Yapılan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Serum İrisin Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç: Araştırmanın birinci amacı kardiyoversiyon yapılan akut atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında serum irisin düzeyinin değişimini gözlemlemektir. İkinci amacı ise kalıcı (permanent-kronik) AF'deki tanısal değerini incelemektir.

Yöntem: Bu klinik araştırma, randomize prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışmaya etik kurulu onayı alındıktan sonra akut AF nedeniyle Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ve Kardiyoloji Anabilim dallarına başvuran hastaların başvuru esnasında alınan serum örneklerinden ve KV işlemi sonrası sinüs ritmi sağlandıktan sonra 24 ve 72. saatlerde alınan serum örneklerinden irisin düzeyi ölçülerek bu değerler birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışmanın diğer hedef popülasyonu olan kalıcı AF hastalarından ise başvuru esnasında alınan serum örneği ile sağlıklı kişilerden alınan serum örneğinden irisin düzeyi ölçülerek birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Akut AF nedeniyle KV yapılan 149 hasta dâhil edildi fakat dışlama kriterlerine sahip 117 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 32 hastanın başvuru esnasında AF ritminde iken ve KV işlemi sonrası sinüs ritmi sağlandıktan sonra 24 ve 72. saatlerde alınan serum örneklerinden ölçülen irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,893$). Kalıcı AF hastaları grubuna ise 149 hasta çalışmaya dâhil edildi. Dışlama kriteri taşımayan 20 hasta ile 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun serum irisin düzeyi ölçüldü fakat iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,323$).

Sonuç: Akut AF nedeniyle KV uygulanan hastalarda, başlangıç, 24 ve 72. saatler arasında serum irisin düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Serum irisin düzeyi kalıcı AF'li hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tanısal olarak anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, irisin

SUMMARY

Investigation of Serum Irisin Levels in Chronic Atrial Fibrillation and Cardioversion Performed Atrial Fibrillation

Objective: The primary objective of the study is observation of the change in serum irisin level in acute atrial fibrillation (AF) patients undergoing cardioversion. Secondary objective is to examine diagnostic value in permanent (chronic) AF.

Methods: This clinical trial was planned as a randomized prospective case-control study. After approval of ethical Committee, patients who applied Karadeniz Teknik Üniversitesi Emergency and Cardiology department with acute atrial fibrillation were taken into study. Irisin levels were measured in serum samples taken at the time of admission and at 24 and 72 hours after cardioversion to sinus rhythm and these values were statistically compared. In the case of permanent AF patients who were the other target population of the study, the serum samples taken at the time of admission and compared with serum samples of healthy control subjects.

Results: 149 patients with cardioversion due to acute AF were included, but 117 patients with exclusion criteria were excluded. In 32 patients with AF, there was no statistically significant difference between irisin levels measured at admission and 24th and 72nd hours after sinus rhythm establishment with cardioversion ($p=0.893$). For permanent AF patients, 149 patients were included. After the exclusion criteria, 20 healthy and 20 patients were included in the study. Serum irisin levels were measured but there was no significant difference between the two groups ($p=0,323$).

Conclusion: In patients who underwent cardioversion due to acute AF, there was no significant difference in serum irisin levels measured at admission and 24th and 72nd hours. Serum irisin level is not valuable for diagnosis of permanent AF when compared with healthy controls.

Keywords: Atrial fibrillation, irisin

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Atrial fibrilasyon ile ilişkili risk faktörleri	5
Tablo 2. Süresine bağlı atriyal fibrilasyon tipleri	6
Tablo 3. Güncel kılavuzlara göre valvüler/non-valvüler AF tanımları	7
Tablo 4. Atrial fibrilasyonla ilişkili yapısal anormallikler ve AF'nin tetiklediği histopatolojik değişiklikler	8
Tablo 5. EHRA sınıflandırılması	14
Tablo 6. Medikal kardiyoversiyonda kullanılan ilaçlar	17
Tablo 7. Güncel kılavuzlarda ritim kontrolü önerilen hasta grubu	20
Tablo 8. CHA ₂ DS ₂ -VASc tromboembolik risk skorlaması	22
Tablo 9. Epikardiyal yağ dokuda bulunan mediyatörler ve özellikleri	24
Tablo 10. Akut AF hastalarının demografik özellikleri	35
Tablo 11. KV yapılan hastaların AF tipi açısından değerlendirilmesi	36
Tablo 12. KV yapılan hastaların bazal biyokimyasal verileri	36
Tablo 13. KV yapılan hastaların bazal EKO parametreleri	37
Tablo 14. KV yapılan hastaların kan irisin düzeyleri	37
Tablo 15. Kalıcı AF ve kontrol grubu hastaların demografik özellikleri	41
Tablo 16. Kalıcı AF ve kontrol grubu bazal biyokimya verileri karşılaştırılması	42
Tablo 17. Kalıcı AF ve kontrol grubu bazal EKO verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 18. Kalıcı AF ve kontrol grubu serum irisin düzeylerinin karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Yeni başlayan AF’de antiaritmik ilaç seçimi	16
Şekil 2. 2 Boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntüde EYD	25
Şekil 3. Akut AF Hasta Seçim Şeması	33
Şekil 4. Kalıcı AF Hasta Seçim Şeması	39



KISALTMALAR LİSTESİ

AF:	Atriyal fibrilasyon
ATP:	Adenozin trifosfat
BMI:	Beden kitle indeksi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRP:	C Reaktif Protein
DA-KV:	Doğru akım elektriksel kardiyoversiyon
DM:	Diyabetes mellitus
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
EYD:	Epikardiyal yağ doku
GA:	Geçici iskemik atak
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HKM:	Hipertrofik kardiyomiyopati
HL:	Hiperlipidemi
IL:	İnterlökin
IV:	İntravenöz
IVS:	İnterventriküler septum kalınlığı
KAH:	Koroner arter hastalığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KV:	Kardiyoversiyon
LA:	Sol atriyum
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein

LVDD:	Sol ventrikül diyastolik diamater
LVEF:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVSD:	Sol ventrikül sistolik diamater
MI:	Miyokard infarktüsü
MMP:	Matriks metellaproteaz
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
PGC-1 α :	Peroxisome proliferator-activated reseptör gamma coactivator 1-alpha
PV:	Pulmoner ven
PW:	Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
RA:	Sağ atriyum
RV:	Sağ ventrikül
sPAB:	Sistolik pulmoner arter basıncı
TEE:	Transözefageal ekokardiyografi
TNF- α :	Tümör nekroz faktör alfa
TSH:	Tiroid stimüle edici hormon
TTE:	Transtorasik ekokardiyografi
UCP-1:	Uncoupling protein 1
VKA:	Vitamin K antagonisti
YOAK:	Yeni oral antikoagulan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon hem dünyada hem de ülkemizde en sık görülen kardiyak aritmi türü olup dünya nüfusunun %1-2'sinde görülmektedir. Yaşla birlikte prevalansı artış göstermektedir. AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0,5 oranlarındayken, 80 yaşında %5-15 oranlarında izlenmektedir (1).

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

Kardiyoversiyon başarı oranı yüksek bir işlem olmasına rağmen (elektrikel kardiyoversiyonda >%90) 1 yıl sonunda relaps %50'den fazladır (3). Ayrıca KV sonrası sinüs ritminin idamesinde kullanılan birçok antiaritmik ajanın aritmiyi tetikleme riski mevcuttur. AF tedavisinde uzun vadeli tedavi yönetimi olarak hız kontrolü ya da ritim kontrolü tedavi yönetiminin seçilmesinde her hasta bireysel olarak ele alınmalıdır. Hastalar kardiyovasküler risk durumu, semptomları ve kalıcı AF'nin yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmelidir (1). Ritim kontrolü tedavisi tercih edildiğinde KV işleminin başarı olasılığı ve işlem sonrası sinüs ritminin korunmasındaki başarı ihtimali değerlendirilmelidir. AF'de sinüs ritmi sağlanması ve sürdürülmesinde önemli iki belirtecin AF'nin süresi ve sol atriyum boyutları olduğu bildirilmiştir (4). Ancak bu belirteçlerin KV işleminin başarısını belirlemede ve nüks olasılığını öngörmedeki değeri sınırlıdır (5). Bu sebeple AF'li hastalarda, ritim

kontrolü tedavisinin başarı olasılığını işlem öncesi değerlendirebilmek için başka parametrelere ihtiyaç vardır.

İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji tüketiminden sorumlu termogenik bir proteindir. Deri altı adipoz dokuda uncoupling protein-1 (UCP-1) ekspresyonunu artırarak termogenik fonksiyonu aktive eder (6). İskelet kası dışında, kalp kası bağ dokusu ve miyokarddan da bol miktarda sentezlendiği gösterilmiştir (7). İrisin lokal dokularda dokunun enerji ihtiyacına göre adenozin trifosfat (ATP) sensörü olarak görev yapar. Dokuda enerji ihtiyacı yoksa fizyolojik seviyelerdeki irisin miktarıyla var olan enerji ısıya dönüştürülür. Eğer dokunun ATP ihtiyacı varsa, dokudaki irisin üretimi azalır. Ayrıca düşük irisin seviyesinin ATP'nin ısıya dönüştürülerek tüketimini inhibe ederek hücreleri bir ölçüde nekrozdan koruduğu düşünülmektedir (6, 8).

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), epikard ve visseral perikard arasında bulunan bir kahverengi yağ dokusudur (9). Yapılan çalışmalarda epikardiyal yağ doku kalınlığındaki artışın AF riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (10, 11). EYD'nin inflamatuvar sitokinler salınımına yol açarak fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürdüğü, ekstrasellüler adipokin salgılayarak matriks üretimini artırdığı ve bu şekilde AF patogenezinde önemli yeri olan atriyal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (12). Miyokardın hemen bitişiğinde bulunan ve miyokarddan sınırları net olarak ayrılamayan epikardiyal adipoz dokunun yüksek miktarda UCP-1 seviyesine sahip olduğu, bu proteinin epikardiyal yağ dokuda bulunmasının, onun bir kahverengi yağ dokusu özelliklerine sahip olduğunu ve yağ asidi salgılayarak miyokardı hipotermiden koruduğu düşünülmektedir (11).

Daha önce yapılan akut miyokart enfarktüsü oluşturulan hayvan deneylerinde vücuttaki enerji açlığını engellemek amacıyla kan irisin düzeyinin düştüğü ve bu durumun kardiyoprotektif etki yaptığı anlaşılmıştır (7, 13). AF'de de vücutta var olan enerji açlığı nedeniyle kan irisin seviyesinin düşerek kardiyoprotektif olarak etki oluşturacağı varsayılabilir. AF'li hastaların tedavi ile hangilerinin sinüs ritmine dönüp dönmediğiyle ilgili çeşitli risk faktörleri olsa da, sinüs ritmine dönmeyi etkileyen mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. UCP-1 aktivasyonu ile termojenik etki gösteren irisin proteini ve yüksek miktarda UCP-1 proteini ihtiva

eden EYD'nin aynı mekanizma ile kardiyoprotektif etki ettikleri düşünülebilir. İrisinin kalp kasından salınarak kalbi korumak amacıyla EYD'de endokrin değişikliklere yol açtığı düşünülebilir.

Çalışmamızın birinci bölümünde KV yapılan akut AF hastalarında serum irisin düzeyinin değişimini gözlemlemeyi amaçlıyoruz. Ayrıca kronik hastalıklarda irisin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Çalışmamızın ikinci kısmında kalıcı (permanent) AF tanısı alan hastalar ile sağlıklı popülasyondaki hastaların kan irisin seviyesini karşılaştırarak irisin düzeyinin bu hastalıklardaki düzeyini gözlemlemeyi amaçlıyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atriyal Fibrilasyon

2.1.1 Atriyal Fibrilasyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Atriyal fibrilasyon düzensiz atriyal elektriksel aktiviteye sekonder olarak gelişen ve atriyumların mekanik işlevlerinin bozulduğu bir aritmi türüdür. Tipik elektrokardiyografi (EKG) bulguları (düzensiz, tekrarlamayan RR aralığı, P dalgasının yokluğu, atriyal siklus aralığı <200 msn/atriyal hız >300 atım/dk) olan supraventriküler bir aritmidir. AF tanısı için 12 derivasyonlu bir EKG’de veya en az 30 saniyelik bir ritim şeridinde AF’nin EKG özelliklerinin dökümente edilmesi gerekir (1).

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen aritmi türü olmakla birlikte aynı zamanda en sık tedavi edilen ve hastaneye yatıştan en sık sorumlu olan aritmidir (1). Aritmi nedeniyle hastaneye yatışların %33’den sorumludur (14). Tüm dünya nüfusunun %1-2’sinde görülür ve prevelans yaşla birlikte giderek artmaktadır. 40-50 yaş aralığında AF prevelansı $<0,5$ oranlarındayken, 80 yaşında %5-15 oranlarında izlenmektedir (1). AF insidansı 40 yaş altında yılda %0.1’den az iken, 80 yaş üzerinde kadınlarda yılda %1.5’in, erkeklerde ise %2’nin üzerine çıktığı görülmektedir (15). Erkeklerde kadınlara göre AF daha sık görülmektedir (16). Türkiye’de 1990-2007 yılları arasında yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde AF genel prevelansı %1.25’tir ve yaşla beraber artış göstermektedir (17).

2.1.2 Atriyal Fibrilasyonun Gelişmesindeki Risk Faktörleri

Günümüzde AF’ye neden olduğu düşünülen pek çok faktör olduğu bilinse de bunlardan en sık görüleni koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyondur (18). Yine de atriyumları yapısal ve elektriksel olarak etkileyen her bir faktörün AF’ye neden olabileceği bilinmektedir. Bu risk faktörlerinin ve etiyolojilerin aydınlatılması için yapılan çalışmalarda kronik AF’si olan hastaların paroksizmal AF’si olan hastalara göre EYD kalınlıklarının daha kalın olduğu tespit edilmiştir (9). Son

çalışmalar EYD kalınlığı ile AF arasında bir ilişki olduğunu ve EYD kalınlığı arttıkça AF riskinin de arttığını göstermektedir (10, 11). AF oluşumuna sebep olan risk faktörleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Risk Faktörleri

• Genetik yatkınlık	• Tiroid 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	• Enflamatuvar atriyal hastalıklar
• Kalp kapak hastalıkları	• Elektrolit dengesizliği
• Kardiyomyopatiler	• Sigara-alkol-kafein
• Kronik obstruktif akciğer hastalığı	• Obezite

Kaynak: (ESC 2010 ve 2016 AF kılavuzlarından uyarlanmıştır)

2.1.3 Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Klinik pratikte AF için farklı sınıflandırmalar yapılır;

a) Süresine bağlı olarak

b) Semptomuna bağlı olarak (asemptomatik-semptomatik)

c) Etiyolojisine bağlı olarak (valvüler-non valvüler)

a) Süresine bağlı olarak 5 tip AF tanımlanmıştır (1)

Tablo 2. Süresine Bağlı Atriyal Fibrilasyon Tipleri

<p>1)Yeni tanı AF: İlk kez AF saptanan her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan ya da yeni tanı AF olarak kabul edilmektedir.</p>
<p>2)Paroksizmal AF: Çoğunlukla 48 saat içinde kendiliğinden sonlanan (48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir, bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir) ancak 7 güne kadarda uzayabilen AF.</p>
<p>3)Israrıcı (Persistan) AF: Yedi günden uzun süren veya KV (ilaç veya doğrudan akım aracılı) ile sonlandırılmayı gerektiren AF tipidir.</p>
<p>4)Uzun süreli ısrarcı (Long-standing) AF: Ritim kontrolü stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde en az 1 yıl sürmüş AF tipidir.</p>
<p>5)Kalıcı (permanent) AF: Aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde kalıcı AF olarak adlandırılır. Bu nedenle, kalıcı AF hastalarında ritim kontrolü uygulanmamaktadır ancak bu tip AF’de ritim kontrolü stratejisinin benimsenmesi halinde aritmi uzun süreli ısrarcı AF olarak yeniden adlandırılmalıdır.</p>

AF: Atriyal fibrilasyon, KV: Kardiyoversiyon

b) Semptomuna bağlı olarak 2 tip AF tanımlanmıştır

Hastada AF’ye bağlı semptomlar ortaya çıkıyorsa semptomatik AF olarak isimlendirilir. AF, semptom vermeden kendini gizleyebilir (sessiz AF-aseptomatik AF). Sessiz AF, AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanınabilir (1).

b) Etiyolojisine göre ise 2 tip AF tanımlanmıştır

Tablo 3. Güncel Kılavuzlara Göre Valvüler/non-valvüler AF Tanımları

	ESC 2016	ACC/AHA2014
Valvüler AF	Romatizmal kapak hastalığı (özellikle mitral darlık) ve protez kalp kapak varlığı	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, 19)'den uyarlanmıştır (ESC; Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti. ACC/AHA; Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Cemiyeti. AF; Atriyal fibrilasyon)

Valvüler-non valvüler AF ayrımı oral antikoagülan tedavi stratejisinin tercihinde önemlidir (1, 19). Valvüler AF de inme profilaksisi için varfarin dışında oral antikoagülan tedavi önerilmemektedir (1).

2.1.4 Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojisi

a) Atriyal Histopatoloji

Normal bir atriyum; ince bir endoteliumu olan kalın bir endokard tabakası, bağ dokusundan oluşan ince bir elastik tabaka ve elastik, kollajen lifler ve kas hücrelerinden oluşan fibroelastik subendokardiyuma sahiptir (20, 21). Atriyal epikard kollajen ve yağ dokusundan oluşur ve ventriküler epikarddan daha kalındır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte atriyumdaki miyokard hücrelerinde atrofi ve yağ dokusunda artış izlenir (20).

Atriyumda yaşla birlikte infiltrasyon, yağ depolanması, fibrozis, tümör formasyonu, akut ve kronik infiltrasyon gibi bir seri histopatolojik değişiklik meydana gelir ancak bu değişikliklerin hiçbirisi AF için patognomik değildir (20, 21). Tablo-4'te histopatolojik değişiklikler sıralanmıştır.

Tablo 4. Atriyal Fibrilasyonla İlişkili Yapısal Anormallikler ve AF'nin Tetiklediği Histopatolojik Değişiklikler

<u>Ekstraselüler matriks değişimleri;</u>	<u>Miyosit değişimleri;</u>
-İnterstisyel fibrozis	-Apoptoz
-İnflamatuvar değişiklikler	-Nekroz
-Amiloid birikimi	-Hipertrofi
-Mikrovasküler değişimler	-Farklılaşmama
-Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)	-“Gap Junction” yeniden dağılımı -İntraselüler substrat birikimi

Kaynak: (ESC 2016 AF kılavuzundan uyarlanmıştır)

b)Atriyal Remodeling

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde hem de atriyumlarda yavaş ancak ilerleyici yapısal remodeling sürecine neden olabilir. Bu sürecin ana nedeni, atriyumlarda, fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümü, bağ dokusu artışı ve fibrozistir. Bunların dışında atriyumlarda yağ doku artışı, miyositlerde hipertrofi, nekroz ve amiloid birikimi de neden olur (1). Yapısal remodeling, atriyumlarda elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'ye yatkınlık oluşturur. AF risk faktörlerinden bağımsız Lone AF'si bulunanlarda bile fibrosiz ve inflamasyon bulunmuştur (22). Bu nedenlerden dolayı hasta ne kadar uzun süre AF'de kalırsa sinüse dönme şansı o kadar düşüktür (1, 3).

Epikardiyal yağ dokunun inflamatuvar sitokinler ve adipokin salgılayarak fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürdüğü, ekstraselüler matriks üretimini artırarak atriyal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (12). KAH'ı olan kişilerde EYD'den anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik mediyatörlerin salınımının azaldığı, beraberinde inflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interlökin-1

(IL-1) gibi mediyatörlerin salınımının arttığı, bu inflamatuvar mediyatörlerin artmasıyla fibroblastların miyofibroblastlara dönüştüğü, böylece ekstraselüler matriks üreterek atriyal miyokarda fibrozise sebep olduğu, tüm bunların sonucunda da bu fibrozislerin AF oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (11). Yapılan çalışmalarda atriyal fibrozise neden olan en önemli iki adipokinin, Aktivin- A ve Matriks metellaproteaz (MMP) olduğu gösterilmiştir (12, 23). Matriks metellaproteazlardan özellikle MMP-2 ve MMP-7 aktivitesindeki artış fibrozisle ilişkilidir (23).

c) Elektriksel Yeniden Şekillenme

Atriyal fibrilasyonda atriyumda elektrofizyolojik değişiklikler oluşmaya başlar. AF'nin ilk günlerinde atriyumlardaki refrakter periyodun kısaldığı gösterilmiştir (24). Refrakter periyottaki bu kısalmanın sebebi olarak ; L tipi kalsiyum iyon kanalı teorisi gösterilebilir (25, 26). Bu iyon kanalı teorisindeki mekanizma L tipi kalsiyum içeri akımının down-regülasyonu ve içeri potasyum akımlarının up-regülasyonudur. Refrakter periyodun kısalması ve atriyumlardaki hızlı uyarılma, atriyumdaki interselüler gap junction proteinlerinden konneksin-43 ve konneksin-40'ın ekspresyon ve dağılımını değiştirir (27, 28). Tüm bu mekanizmalar miyosit apoptozisi şeklinde atriyumlarda remodelinge sebep olurlar (29). İçeri kalsiyum akımının down-regülasyonu, intraselüler depolardan kalsiyum salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimi gibi mekanizmalar sebebiyle AF başlangıcından sonra atriyumlardaki kontraktilitede bozulma meydana gelir (1).

d) Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları

Atriyal miyokard "hızlı yanıt özellikli" dokulardan oluşmuştur. Bu dokular hızlı yanıtı faz 0'daki hızlı sodyum kanalları üzerinden gösterirler. Normal atriyum miyokardında aksiyon potansiyeli süresi kısadır ve kısa refrakter periyod nedeniyle hızlı hücrel reaktivasyon gösterirler. Çok hızlı elektriksel uyarım mevcuttur ve hız arttıkça refrakter periyod kısalmaktadır. Bu fizyolojik ve anatomik özellikler nedeni ile AF'li hastalarda iletim çok karmaşık ve atriyal hız son derece hızlıdır (30).

Atriyal fibrilasyon mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte temel olarak tüm aritmiler için kullanılan bir tetikleyici (trigger) ve aritmiyi devam ettiren substrat varlığı öne sürölmektedir. Aritmi, bir odağa bağılı veya birçok atriyal kasın tetikleyebileceğı mekanizmalar ile gerçekleşebilir. Bazen bu mekanizmalar tek başına, bazen de beraber bulunabilir ancak her hastada aynı mekanizma bulunmayabilir. Aynı özelliklere sahip bazı hastalar yıllarca paroksizmal AF olarak kalırken, bazısının birkaç ay içinde kronik AF'ye ilerlemesi bu durumu desteklemektedir (31).

Fokal Mekanizmalar

Atriyal fibrilasyonun başlamasına ve devam etmesine potansiyel olarak katkıda bulunurlar. Hücresele fokal aktivite mekanizmaları hem tetiklenmiş aktivite ve hem de reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değışimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler (PV'ler) 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 etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğı, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediğı sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir (1).

e) Atriyal Fibrilasyonun Süreklilik Mekanizmaları

Persistan AF'li hastalarda AF bir kez başladığında bir ya da birden çok mekanizma ile devam etmektedir. Bu konunun kesin sebebi bilinmese de AF'de sürekliliğe sebep olduğu düşünölen teorilerden bazıları; heterojen iletim ve refrakterlikle ilişkili multiple bağımsız reentran dalgacıklar, kardiyak gangliyon pleksusunun aktivasyonuna duyarlı birden fazla hızlı ateşleme odağı veya birden fazla rotor ya da spiral reentran dalga çemberleridir (32, 33). Bu nedenler PV ablasyonunun neden %30-50 oranında başarısız olduğunu açıklamaktadır (34).

f) Otonom Sinir Sisteminin Katkısı

Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin, AF'nin gelişimi ve sürekliliğine etki ettiğine dair çeşitli çalışmalar vardır (35). Bazı hayvan deneylerinde ve insanlarda AF başlamadan önce sempatik ya da parasempatik aktivasyonda artış olduğunun görülmesi bu konuyu desteklemektedir. Asetilkolin özgül bir potasyum kanalını aktive ederek atriyal aksiyon potansiyeli süresi ve refrakterliğine neden olduğu, sempatik sinir sisteminin de hücre içi kalsiyum miktarını artırarak otomasite ve tetiklemeye neden olduğu bilinmektedir (36, 37).

g) Fibrozis

Kollajen I ve III, MMP-2, MMP-9 gibi maddelerin birikimi ve transforming growth factor beta (TGF- β) yolağının miyokarda fibrozise yol açtığı düşünülmektedir (11). Özellikle kalp yetmezliğine sekonder olarak atriyumlarda dilatasyon geliştiğinde oluşan fibrozisin AF'yi tetiklediği bilinmektedir. PV çevresinde ki sol atriyum serbest duvarı fibrotik değişikliklerin en sık izlendiği bölgelerden biridir (34).

Koroner arter hastalığı olan kişilerde EYD'den salınan mediyatörlerin azalmasına sekonder inflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 gibi mediyatörlerin salınımının arttığı, buna bağlı olarak fibroblastların miyofibroblastlara dönüşerek ekstraselüler matriks üretiminin arttığı ve atriyal miyokarda fibrozise sebep olduğu, tüm bunların sonucunda da bu fibrozislerin AF oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (11, 15).

h) İnflamasyon ve Oksidatif Stres

AF'de inflamatuvar sürecin aktive olduğu ve inflamatuvar biyomarkerların miktarının arttığını bilinmektedir. Persistan AF'li hastalarda c-reaktif protein (CRP) ve IL 6 miktarının paroksizmal AF'li hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10). İnflamasyon AF'ye zemin hazırlayan apoptoz, oksidatif stres ve fibrozis gibi patolojik süreçlerle ilişkili iken bunun yanında endotelial disfonksiyon, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadını da tetikleyerek tromboza yatkınlığı arttırmaktadır (38).

Son 15 yılda yapılan çalışmalar EYD'nin sadece yağ depolamaktan ibaret olmadığını, aynı zamanda kritik bir endokrin hormon olarak etki ettiğini göstermektedir. EYD salgıladığı adipokin ve proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla inflamasyonda görev alır (10, 11, 39). Öte yandan aktif lipid ve enerji dengesinde görev alır ve yüksek lipolitik aktivite gösterir. EYD miyokardın enerji metabolizması için serbest yağ asidi kaynağıdır ve yağ asitlerinin toksik etkilerinden kalbi koruduğu düşünülmektedir. Miyokardın hemen bitişiğinde bulunan ve miyokarddan sınırları net olarak ayrılamayan EYD'nin yüksek miktarda UCP-1 seviyesine sahip olduğu, bu proteinin epikardiyal yağ dokuda bulunmasının, onun bir kahverengi yağ dokusu özelliklerine sahip olduğunu ve yağ asidi salgılayarak miyokardı hipotermiden koruduğu düşünülmektedir. İrisinin UCP-1 ekspresyonunu artırarak termogeneze katkı sağladığı anlaşılmaktadır. AF tetiklendiğinde EYD ve irisinin kardiyoprotektif etkilerinin durakladığı ve EYD'den inflamatuvar sitokinlerin AF'nin sürekliliğine katkı sağladığı düşünülmektedir (6, 8, 11).

ı) Re-entran Mekanizma

Atriyal fibrilasyonun çoklu gezgin dalgalar nedeniyle oluştuğu haritalama çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çoklu dalgaların bazıları kaybolurken bazıları belirir ve unstabil reentran devrelere sebep olur. Küçük re-entran 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

Atriyal fibrilasyon tanısı alan her hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı ve kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. AF atağının sıklığı, süresi, eşlik eden diğer semptomlar AF'yi tiplendirmek için gereklidir. AF tanısının tespit edilebilmesi için

her hastaya 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve her hastanın QT süresinin belirlenmesi gereklidir (1).

Atriyal fibrilasyon tanısı alan ve beraberinde kardiyojenik şok bulguları olan unstabil hastalarda acil hız kontrolü ve genellikle KV gerekmektedir. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kardiyak fonksiyonları değerlendirmek ve tromboemboli varlığını saptayabilmek için acil ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır (1).

Hastalar kardiyak fonksiyonları ve trombüs açısından transtotatik ekokardiyografi (TTE) veya transözofagial ekokardiyografi (TEE) ile değerlendirilebilir (43). TEE AF'de tanısal değerlendirmede rutin olarak kullanılmamakla birlikte trombüs varlığını saptamada TTE'ye göre üstünlüğü bulunmaktadır. TTE'nin sol atriyum ve sol atriyal apendikste trombüsü göstermede yetersiz kalması nedeniyle TEE'nin KV öncesi yapılması önerilmektedir (44).

2.1.6 Atriyal Fibrilasyonun Klinik Seyri ve Önemi

Atriyal fibrilasyon kısa ve daha az sıklıktaki ataklar ile başlayıp daha uzun ve daha sık ataklara doğru ilerleme eğilimindedir. Hastalarda, AF tanısı almadan önce, spontan olarak sonlanan ve asemptomatik ataklarla seyreden klinik seyir bulunabilir. Zamanla bu asemptomatik ataklar semptomatik hale gelir. Ancak bu asemptomatik ataklar sırasında oluşan atriyal trombüs, geçici iskemik atak (GİA) veya iskemik inme gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bu yüzden AF'ye bağlı komplikasyon riski, kısa AF atakları veya sürekli formları arasında aynıdır. AF tanısı alan hastalarda nüks oranı tanı konulduktan sonraki ilk yıl %10'dur ve birinci yıldan sonraki nüks oranı her yıl için yaklaşık %5'tir. AF'nin en sık görülen aritmi olması ve ölüme kadar gidebilen komplikasyonlara sebep olması nedeniyle, erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır (1).

Atriyal fibrilasyon sıklığı ve sonuçları göz önüne alındığında klinik önemi iki ana başlık altında incelenebilir:

1. İlişkili Olduğu Semptomlar:

Atriyal fibrilasyon hastalarda asemptomatik klinikten hemodinamik olarak bozulmuş dekompanse kalp yetmezliğine kadar geniş bir klinik ile kendini gösterebilir. En sık görülen semptomlar; çarpıntı, göğüs ağrısı, yorgunluk, nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, terleme, baş dönmesi ve bayılmadır. AF’de ventrikül hızının yüksek olması koroner arterlerin diyastoldeki dolum sürelerini kısaltacağından hastalarda anjina pectoris görülebilir. Yüksek kalp hızı, diğer kardiyak faktörlerle birlikte hastada akciğer ödeminin gelişmesine, aort darlığı ya da hipertrofik kardiyomyopatisi (HKM) olan hastalarda ise senkop gelişmesine neden olabilir (45). AF’ye bağlı semptomları sınıflandırılması için EHRA skorunu kullanmaktadır (1, 23). AF’ye bağlı semptomların günlük hayata olan olumsuz etkilerini sınıflandırmak amacıyla kullanılan EHRA skorlaması Tablo-5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. EHRA Sınıflandırılması

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 lülüğe yol açar

Kaynak (23) ‘ten uyarlanmıştır. AF: Atriyal fibrilasyon

2.İlişkili Olduğu Komplikasyonlar:

Atriyal fibrilasyon, GİA, iskemik inme, kalp yetmezliği, vasküler demans, bozulmuş yaşam kalitesi ve hastaneye yatışlarda artıştan ölüme kadar birçok ciddi komplikasyonla ilişkilidir (1). AF’de ölüm oranı diğer faktörlerden bağımsız olarak iki kat artmıştır (46). AF’nin mortaliteyi kadınlarda 1.9 kat, erkeklerde 1.5 kat arttırdığı izlenmiştir (47).

Atriyal fibrilasyon, özelliklede hızlı ventrikül cevaplı AF, diyastol süresini kısaltarak ventrikül dolumunu olumsuz etkilemekte, bunun yanında kardiyak fonksiyon kaybına ve nihayetinde kalp yetmezliğine yol açmaktadır. Kalp yetmezliği de yaşam kalitesinde bozulmaya ve sık hastaneye yatışlara neden olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda AF'si olan kalp yetmezliği hastalarının, sinüs ritmine sahip kalp yetmezliği olan hastalara göre daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu izlenmiştir (48).

Atriyal fibrilasyona sekonder olarak tromboemboli, iskemik inme veya sistemik emboli gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. En sık görülen tromboembolik olay iskemik inmedir. Tüm inmelerin %85'i iskemik inme nedeniyle oluşmaktadır. İstatistiklere göre her 15 ölümden biri inmeye bağlı gerçekleşmektedir (49). 2016 ESC AF kılavuzuna göre, tüm inmelerin yaklaşık %30'u AF'ye bağlanmaktadır (1). Bu veriler AF'ye bağlı görülen komplikasyonların önlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

2.2.1. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

Atriyal fibrilasyon tedavisindeki asıl hedef; AF'nin sebep olduğu semptomları, komplikasyonları tedavi etmek ve komplikasyon gelişmesini önlemektir. AF tanısı konulduğu andan itibaren tedaviye başlanmalıdır. Komplikasyonların önlenmesi hız kontrolüne, antitromboembolik tedaviye ve eşlik eden kardiyak hastalıkların tedavisine dayanmaktadır (1).

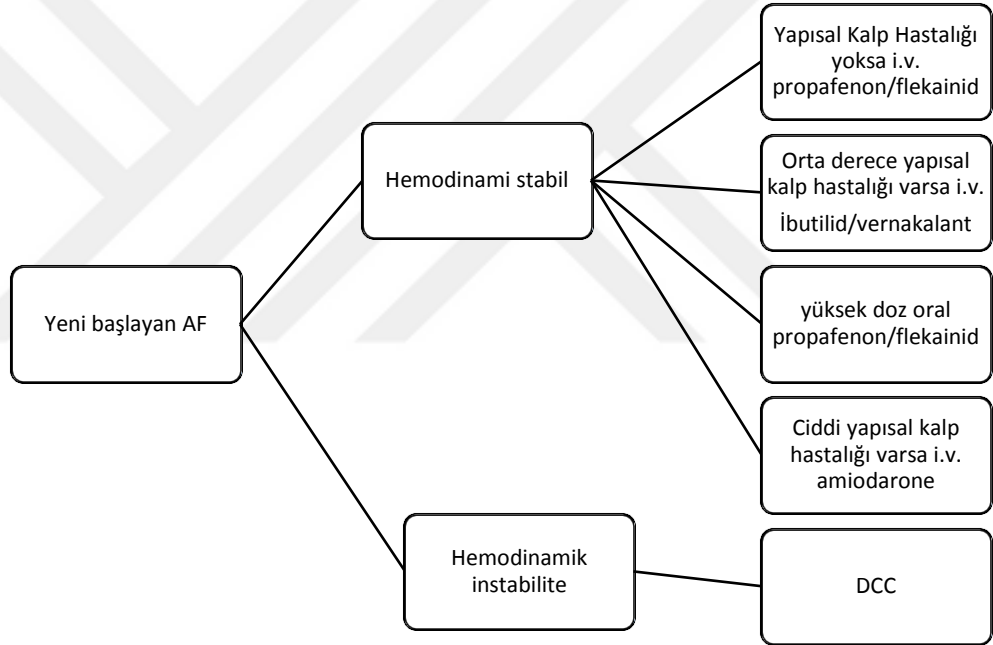
2.2.2. Atriyal Fibrilasyonun Akut Tedavi

Atriyal fibrilasyonda akut tedavi yaklaşımı yüksek ventrikül hızını kontrol altına almak ve antitrombotik tedaviye başlamak olmalıdır. Başlanan tedavi, sağlanan sinüs ritminin sürekliliğini sağlayan ilaçlar veya ritmi sinüse döndürmeyi amaçlayan KV gibi girişimler ile desteklenmelidir. Hastanın AF'de kaldığı süre uzadıkça, ritmin sinüse dönmesi zorlaşır. AF'si olan hastada değerlendirme sürecinin başlarında ritim kontrolü tedavisi değerlendirilmelidir (31).

Medikal Kardiyoversiyon

Çoğu AF atağı ilk saatler ya da günler içinde kendiliğinden sonlanmaktadır. Hız kontrolü tedavisine rağmen semptomları devam eden veya ritim kontrolü yapılması kararı verilen stabil hastalarda medikal KV yapılabilir. Medikal KV esnasında ve sinüs ritmi sağlandıktan sonra (çoğunlukla ilaç eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar) proaritmik olaylar gelişebilir. Bu nedenle sürekli tıbbi gözetim ve EKG takibi yapılmalıdır (31). Şekil-1’de akut AF’de seçilecek antiaritmik ajanlar özetlenmiştir.

Şekil-1. Yeni Başlayan AF’de Antiaritmik İlaç Seçimi



AF: Atriyal fibrilasyon, DCC: Elektriksel kardiyoversiyon, i.v.: İntravenöz

Medikal KV amiodaron, propafenon, flekainid ve ibutilid ile yapılabilir. Amiodaron ile yapılan KV'nin etkisi flekainid veya propafenondan daha geç oluşmaktadır. Amiodaron tedavisi verilen hastalarda 24 saat içinde sinüse dönme oranı %80-90 düzeyindedir (50).

Propafenon intravenöz (i.v.) kullanıldığında KV başarı oranı %41-91 arasında bulunmuştur (51). İskemik kalp hastalığı, sol ventrikül fonksiyon kaybı veya ciddi kronik obstruktif hastalık (KOA) hastalarında propafenon kullanılmamalıdır (1).

Atriyal fibrilasyon atağının ilk 24 saati içindeki hastalara i.v. verilen flekainid ile sinüs ritmi sağlandığı izlenmiştir. Başarı oranı ilk 6 saatte %67-92 arasındadır (51). İskemik kalp hastalığı ve sol ventrikül fonksiyon kaybı olan hastalarda kullanılmamalıdır (1). İlk 90 dk. içinde AF atağı ile başvuran hastalarda ibutilid ile başarılı KV oranı %50 civarındadır ancak ibutilid uygulanmasına bağlı görülen en önemli yan etki non-sustained polimorfik ventrikül taşikardidir (52).

Akut AF atağında KV amacıyla kullanılan antiaritmik ajanların her birinin kendi içinde çeşitli kullanım kısıtlılığı mevcuttur. Hangi ilacın seçilmesi gerektiği ile ilgili en önemli kriter, altta yatan yapısal kalp hastalığının varlığı ve ciddiyet derecesidir. Belirgin yapısal kalp hastalığı varlığında kullanılması gereken en uygun antiaritmik tedavi amiodarondur. Medikal KV’de kullanılan ilaçların endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo-6’da gösterilmiştir (31).

Tablo 6. Medikal Kardiyoversiyonda Kullanılan İlaçlar

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 uzaması, QT uzaması; ventrikül hızını biraz yavaşlatacaktır ancak atriyal fluttera konversiyona ve ventriküllere 1:1 ilettime 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 konversiyona ve ventriküllere 1:1 ilettime bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.	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’a neden olabilir; anormal T-U dalgaları veya QT uzaması izlenmelidir. Ventrikül hızını yavaşlatacaktır.	

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

Elektriksel Kardiyoversiyon

Doğru akım elektriksel KV (DA-KV), AF'nin sinüs ritmine döndürülmesinde etkili bir yöntemdir. Başarı oranı %95 civarındadır (54). AF ile birlikte hemodinamik unstabilite varlığında (miyokard iskemisi, semptomatik hipotansiyon, anjina veya kalp yetersizliği gibi) acil DA-KV önerilmektedir. Hasta hemodinamik yönden stabil ise, öncelikle medikal KV önerilir, eğer medikal KV başarısız olur ise DA-KV, elektif şartlarda yapılabilir (1).

Atriyal fibrilasyonun başlangıç süresinin <48 saat olduğu hakkında şüphe varsa hastaya KV öncesinde TEE yapılarak sol atriyum ve sol atriyal apendikte trombus olup olmadığını değerlendirmek gereklidir. DA-KV işlemi öncesinde hastaya uygun sedoanaljezi yapılmalı ve işlem sırasında acil müdahale ekipmanları ve entübasyon şartları hazır bulundurulmalıdır. İşlem sırasında ve sonrasında hasta sürekli EKG monitorizasyonu ile takip edilmelidir. İşlem öncesi ve sonrası 12 derivasyonlu EKG kaydı alınmalıdır (1).

Doğru akım elektriksel KV işlemi sonrasında ilk 24 saatte AF relaps oranı %25, 24 saat sonrası relaps oranı yaklaşık %10'dur (53). Relaps için risk faktörleri yaş, AF süresi, relaps sayısı, artmış sol atriyum boyutu, KAH, pulmoner veya mitral kapak hastalığı varlığıdır. Atriyal ektopik vurumlar, yüksek kalp hızları ve atriyal iletimde varyasyonlar AF relaps riskini arttırmaktadır (1).

2.2.3. Atriyal Fibrilasyonun Uzun Dönem Hız ve Ritim Tedavisi

Atriyal fibrilasyon tanısı alan akut olarak hız kontrolü sağlandıktan sonra tedavi yönetiminde nihai olarak hız kontrolünün mü yoksa ritim kontrolünün mü seçileceğine karar verilmelidir. Ritim kontrolü tedavi yönetiminin en önemli sorunları; ritim kontrolü sonrasında da antitrombotik tedaviye devam etme gereksinimi, ritim kontrolünde kullanılan ilaçların yeterli etkinlikte olmaması ve bu ilaçlarla gelişen proaritmi gibi ciddi yan etkilerdir (20).

AFFIRM (2) çalışmasında yapılan post-hoc analizde sinüs ritminin bağımsız olarak düşük mortalite ile ilişkili olduğu izlenmiş ancak bunun yanında antiaritmik ilaç kullanımının bağımsız olarak mortalite artışıyla ilişkili olduğu izlenmiştir. Bu iki

sonuç sinüs ritminin sağlanmasıyla elde edilen faydanın, sinüs ritminin idamesi için kullanılan antiaritmik ajanların yan etkileri ile önemini kaybettiğini düşündürmektedir (54).

AFFIRM (2), RACE (55) ve AF-CHF (56) çalışmalarında ritim kontrolü tedavi yönetimi ile sinüs ritmi sağlanan hastalar ile sinüs ritmi sağlanmayıp sadece yüksek ventrikül hızı kontrol altına alınan ve AF ritmi devam eden hastalar arasındaki fark incelenmiş ve bu gruplar arasında kalp yetmezliği gelişimi riski yönünden fark izlenmemiştir. AF tedavisi sırasında, altta yatan kardiyak hastalığın ilerlemesi ve antiaritmik ilaç toksisitesine bağlı olarak kalp yetmezliği oluşabilir veya mevcut klinik tablo daha da kötüleşebilir. Bu yüzden sinüs ritminin korunmasına yönelik çaba her hastada bireyselleştirilmelidir (31).

Ritim ya da hız kontrolü tedavi yönetimine karar verilirken bazı parametreleri değerlendirmek gerekir. Bu parametreler; semptomlar (nedeni, sıklığı ve şiddeti), AF'de kalma süresinin uzunluğu, sol atriyum boyutu, yaş, daha önceki KV'lere alınan yanıt, hasta tercihi, antiaritmik ilaçların etkinliği ve güvenilirliğidir. Ayrıca bir yıl üzeri AF varlığı ve sol atriyum çapı >50mm varlığı erken rekürrens için önemli risk faktörleridir. AFFIRM (2) çalışması 65 yaş üzeri asemptomatik veya çok az semptomatik hastalarda hız kontrolü stratejisine öncelik verilmesini önermektedir. Bu çalışmada 65 yaş altı hastalara en az bir kez sinüs ritmine dönüş için şans verilmesini ve 65 yaş üstü semptomatik hastalarda ritim kontrol stratejisine öncelik verilmesi önerilmektedir (53).

Atriyal fibrilasyon ile ilgili semptom seviyesinin kabul edilebilir düzeyde olduğu (EHRA skoru 1) yaşlı hastalarda hız kontrolü tedavi yöntemine karar verilmesi uygundur (1).

Ritim kontrolü stratejisi

Sinüs ritminin korunmasında antiaritmik ajanların etkinliği orta düzeydedir. Klinik olarak başarılı antiaritmik ilaç tedavisi AF relapsını ortadan kaldırmak yerine azaltabilir. Eğer bir antiaritmik ilaçla başarı sağlanmazsa bir başka ilaçla klinik açıdan kabul edilebilir bir yanıt sağlanabilir. Kullanılan bu ilaçların proarritmi veya

kalp dışı yan etkileri sık görülmektedir. Yan etkileri nedeniyle, antiaritmik ilaç seçiminde etkinlikten ziyade güvenilirlik hususları yön vermelidir (1). Tablo-7’de ritim kontrolü tedavi yönetimi önerilen hasta grupları gösterilmiştir (19, 31).

Antiaritmik ilaçlar ile plasebonun etkililiğinin karşılaştırıldığı 59 çalışmanın meta-analizinde, klas 1A (disopiramid, kinidin), klas 1C (flekainid, propafenon) ve klas3 (amiodaron, sotalol, dronaderon, dofetilid) antiaritmik ilaçların daha düşük AF relaps oranlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Propafenon ve sotalole göre amiodaron tedavisi alan hastalarda AF relaps riski daha düşüktür (57). Diğer antiaritmik ilaçlardan farklı olarak, amiodaron kalp yetmezliği ve yapısal kalp hastalığı olan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir (58).

Propafenon AF relapsının oluşumunu engellemektedir ancak propafenon ve flekainidin, AF’yi hızlı ventrikül yanıtı atriyal fluttera dönüştürme riski olması nedeniyle KAH veya düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olan hastalarda kullanılması kontrendikedir (1).

Tablo 7. Güncel Kılavuzlarda Ritim Kontrolü Önerilen Hasta Grubu

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
Kalp yetmezliği 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	

AF: Atriyal 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 (31).

2.2.4. Atriyal Fibrilasyonda Antitrombotik Tedavi

Atriyal fibrilasyonun en önemli komplikasyonlarından biri tromboembolik olaylardır. Bu nedenle tedavinin önemli aşamalarından birisi de tromboemboli riskini belirlemek ve tedavi gerekliliğine karar vermektir. AF ile ilişkili ölümleri sadece antitrombotik tedavinin azalttığı izlenmiştir (59).

Tromboembolik olayların objektif olarak değerlendirilebilmesi amacıyla birçok risk skora sistemi önerilmekle birlikte günümüzde sınıf 1A öneri olarak en sık önerilen ve kullanılan risk skoru CHA₂DS₂-VASc skorudur (31).

CHA₂DS₂-VASc skorlamasında (C: kalp yetmezliği, H: hipertansiyon, A: yaş (yaş \geq 75; 2 puan, 65-74 arası; 1 puan) , D: diyabetes mellitus, S: stroke (2 puan) , V: vasküler hastalık, Sc: cinsiyet-kadın) her değişken varlığı durumunda 1 ya da 2 puan almaktadır. CHA₂DS₂-VASc skoru Tablo-8'de gösterilmiştir (1).

2014 AHA AF kılavuzu, AF'li hastada CHA₂DS₂-VASc skorlaması \geq 2 puan ise sınıf 1 endikasyonla, puan 1 ise sınıf 2 endikasyonla oral antikoagulan tedavi önermektedir. 2016 ESC AF kılavuzu, AF'li hastada CHA₂DS₂-VASc skorlaması kadın cinsiyet için \geq 3 puan, erkek cinsiyet için \geq 2 puan ise sınıf 1 endikasyonla oral antikoagulan tedavi önermektedir. Aynı kılavuzu göre, AF'li hastada CHA₂DS₂-VASc skorlaması kadın için 2, erkek için 1 puan ise sınıf 2 endikasyonla oral antikoagulan tedavi önermektedir (60, 61).

Antitrombotik tedavi alması planlanan hastalarda, tedavi öncesi kanama riskinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Oral antikoagulan tedavi alması kararı verilen hastalar için vitamin K antagonisti (VKA) veya yeni oral antikoagulanlar (YOAK) tedavide kullanılabilir. VKA ilaçlar oral antikoagulan tedavi adayları olan tüm hastalarda kullanılabilir. YOAK'lar kapak hastalığı olmayan AF'li hastalarda,

VKA'ya tercih edilebilir ancak böbrek fonksiyonları ve kalp kapak hastalıkları YOAK'lar için sınırlayıcı özelliğe sahiptir (18, 31).

Kontrendikasyon ya da hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerle oral antikoagülan tedavi alamayan sınırlı sayıda hasta aspirin (75-100 mg) ile kombine edilmiş klopidogrel tedavisi (75 mg) veya daha az koruyucu olan günde (75-325 mg) aspirin tedavisi sınıf 2a endikasyonla kullanılabilir (31).

Tablo 8. CHA₂DS₂-VASc Tromboembolik Risk Skorlaması

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

Kaynak: (1)'den uyarlanmıştır

2.3.1. Epikardiyal Yağ Doku

Yağ dokusu; kahverengi, bej ve beyaz olmak üzere 3'e ayrılmaktadır (62). Isı regülasyonundaki rolü ve metabolik özellikleri nedeniyle vücutta önemli rol oynamaktadır.

Beyaz yağ dokusu, total adipoz dokunun büyük bir kısmını oluşturmakta ve cilt altında depolanarak vücudu soğuk ve sıcaktan korumakla görevlidir. Bunun yanında iç organların etrafını kaplayarak organları mekanik travmalara karşı korurken, vücutta serbest yağ asidi deposu olarak görev yapmaktadır (63). Bej yağ dokusu çeşitli mediyatörler aracılığı ile beyaz yağ dokusunda ısı oluşturan

hücrelerden oluşur. Kahverengi yağ dokusunun asıl görevi ise termoregülasyon yani vücut sıcaklığı korumaktır (62).

Epikardiyal yağ doku perikardın epikard ve visseral yaprakları arasında bulunan bir kahverengi yağ dokusudur. Beslenmesi koroner arterlerin yan dalları ile olmakta ve EYD ile miyokard arasında başka bir doku bulunmamaktadır (9). EYD'nin atriyoventriküler oluk, interventriküler kanallarda, sağ ventrikül serbest duvarında, sol ventrikül apikalinde, atriyum çevresinde, koroner arterlerin adventisiasının dışında, apendaj çevrelerinde bulunabileceği görülmüş ve kadın cinsiyette daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir (64, 65).

2.3.2. Epikardiyal Yağ Dokunun Fizyolojik ve Metabolik Özellikleri

Son 15 yılda yapılan çalışmalar adipoz dokunun sadece yağ depolamaktan ibaret olmadığını, aynı zamanda kritik bir endokrin hormon olarak etki ettiğini göstermektedir. EYD aktif lipid ve enerji dengesinde görev alır ve yüksek lipolitik aktivite gösterir. EYD miyokardın enerji metabolizması için serbest yağ asidi kaynağıdır ve yağ asitlerinin toksik etkilerinden kalbi koruduğu düşünülmektedir. Miyokardın hemen bitişiğinde bulunan ve miyokarddan sınırları net olarak ayrılamayan EYD'nin yüksek miktarda UCP-1 seviyesine sahip olduğu, bu proteinin EYD'de bulunmasının, onun bir kahverengi yağ dokusu özelliklerine sahip olduğunu ve yağ asidi salgılayarak miyokardı hipotermiden koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellik gösteren adipokinin kaynağıdır. Günümüzde EYD'nin parakrin bir organ olduğu ve kardiyovasküler sistemin çalışmasını etkileyen pek çok mediyatörün EYD'den salgılandığı kabul edilmektedir (9, 11, 63, 64). Tablo-11'de EYD'den salınan mediyatörler ve EYD üzerinde bulunan reseptörler sıralanmıştır.

Tablo 9. Epikardiyal Yağ Dokuda Bulunan Mediyatörler ve Özellikleri

Proinflamatuvar, proaterojenik	Reseptörler
<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	<ul style="list-style-type: none">• Tip 1 Anjiotensin II reseptörü• TLRs, PPARγ, GLUT-4
Antiinflamatuvar, Antiaterojenik	İnsülin benzeri belirteçler
<ul style="list-style-type: none">• Adiponektin, Adrenomedullin <p>Büyüme faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• NGF, FLT1	<ul style="list-style-type: none">• Resistin, Visfatin, Omentin <p>Termojenik</p> <ul style="list-style-type: none">• UCP 1
Vasküler remodeling, kan basıncı kontrolü, miyokardiyal hipertrofi, adipogenez	Kahverengi yağ dokusu dönüşüm faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Anjiyotensin, Anjiotensinojen, Leptin	<ul style="list-style-type: none">• PRDM16, PGC-1α

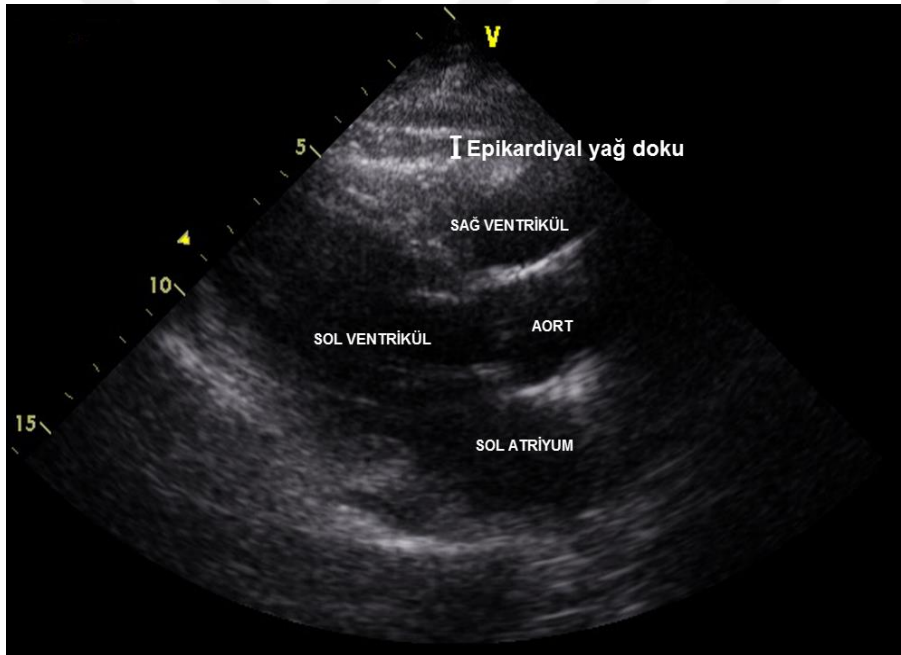
CRP: C-reaktif protein, FLT1: Çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü, GLUT-4: Glukoz transporter-4, ICAM: Çözünebilir interselüler adezyon molekülü, IL: İnterlökin, IL-1Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonisti, JNK: c-Jun N-terminal kinaz, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, NGF: Sinir büyüme faktörü, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, PGC-1 α : PPAR- γ koaktivatörü-1 α , sPLA2-IIA: Sekretuvar tip II fosfolipaz A2, PPAR- γ : Aktive -peroksizom-proliferator 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 Doku Ölçümü

Epikardiyal yağ doku ölçümü bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile noninvaziv olarak yapılabilmektedir ancak BT çekimi sırasında hastaların radyasyona maruz kalması, MRG için her hastanın uygun olmaması, özellikle de EYD ölçümü yapılması istenen bazı hastalarda kalp pili bulunması ve bu durumun MRG için kısıtlayıcı özellikleri ve bu tetkiklerin maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle araştırmacılar EYD ölçümü için başka

arayışlara girmiştir (66). Yapılan çalışmalarda EYD ölçümü için, 2 boyutlu (2D) EKO ile standart parasternal uzun aks ve kısa görüntülerde sağ ventrikül üzerindeki bölgenin uygun olduğu anlaşılmıştır (67, 68). EKO ile EYD ölçümü hızlı, kolay ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmektedir. Farklı zamanlarda farklı klinisyenler tarafından EKO ile yapılan ölçümlerin arasında yüksek tutarlılık olduğu görülmüştür (69). Çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre EYD kalınlığı 1-23 mm arasında bulunmuştur (70). EKO'da epikardiyal yağ, miyokard ile viseral perikart arasında kalan ekojen olmayan (koyu) alan olarak izlenmektedir (Şekil 2). Parasternal uzun aks görüntüde sağ ventrikül serbest duvarından aortik anülüse çizilen dik hat kullanılır. Epikardiyal yağ doku kalınlığı fazla ise (>15 mm) hiperekojen olarak da görülebileceği bildirilmektedir (70).

Şekil 2: 2 Boyutlu Ekokardiyografi ile Parasternal Uzun Aks Görüntüde EYD



2.4.1 İrisin

İrisin, Bostrom ve ark. tarafından (7) son yıllarda bazı özellikleri aydınlatılan, peroxisome proliferator-activated reseptör gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) tarafından düzenlenip, tip 1 membran proteini olarak bilinen Fibronektin tip III domainini içeren 5.protein'in (FNDC5) proteolitik olarak parçalanması sonucu kasta kana salınan 112 aminoasitlik bir polipeptiddir (6).

İrisin temel olarak kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferik sinir kılıfları ve derinin dermis ve hipodermis tabakalarından sekrete edilir. İrisin sentezinin büyük bir kısmının iskelet kas dokusunda gerçekleştiği öne sürülmüş, ancak, yapılan immunohistokimyasal çalışmalar irisinin kalp kası bağ dokusundan ve miyokardından da bol miktarda sentezlendiğini ortaya koymuştur (7). Sıçanlarda kalp kas dokusu ve iskelet kas dokusundaki miligram doku başına irisin miktarları hesaplandığında, kalp kası dokusundaki irisinin daha çok olduğu bulunmuştur (71).

2.4.2 İrisinin Metabolik Özellikleri

İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji tüketiminden sorumlu termogenik bir proteindir. Deri altı adipoz dokuda UCP-1 ekspresyonunu artırarak termogenik fonksiyonu aktive eder. Artmış UCP1, ATP sentezini azaltarak ısı üretimini sağladığından, enerji kaynaklarının daha fazla harcanmasına yol açar (6, 7).

İrisin lokal dokularda dokunun enerji ihtiyacına göre ATP sensörü olarak görev yapar. Dokuda enerji ihtiyacı yoksa fizyolojik seviyelerdeki irisin miktarıyla var olan enerji ısıya dönüştürülür. Eğer dokunun ATP ihtiyacı varsa, dokudaki irisin üretimi azalır. Yağ ve glukozdan ATP üretimi gerçekleşir, var olan ATP hücrenin ihtiyacı için kullanılır. Ayrıca düşük irisin seviyesinin ATP'nin ısıya dönüştürülerek tüketimini inhibe ederek hücreleri bir ölçüde nekrozdan koruduğu düşünülmektedir (6, 8).

İrisin serum düzeyinin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu yine egzersiz sonrası kanda seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Yine obezlerde normal insanlara göre kan düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş, bunun obezlerde mevcut olan hiperglisemi için kompensatuvar bir mekanizmaya sebep olduğu anlaşılmıştır. Kan irisin seviyesi ile vücut yağ kitlesi, beden kitle endeksi (BMI) ve insülin seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu anlaşılmıştır. BMI yüksek olan hastalarda irisin seviyesinin yüksek olduğu ve bu durumun kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda koruyucu yönde etki ettiği anlaşılmıştır (6).

Kronik hastalıklar ile irisin seviyesi arasındaki ilişki incelenmiş ve kronik böbrek yetmezliğinde, alkolik karaciğer hastalığında ve tip 2 diyabette normal sağlıklı populasyona göre plazma irisin seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (6, 67).

Daha önce yapılan akut miyokart enfarktüsü (MI) oluşturulan hayvan deneylerinde vücuttaki enerji açlığını engellemek amacıyla kan irisin düzeyinin düştüğü ve bu durumun kardiyoprotektif etki yaptığı anlaşılmıştır. Kuloğlu ve arkadaşlarının (8), yapmış oldukları bu deneysel çalışmada, miyokard infarktüsünün ilk 24 saatinde irisin düzeyinde düşüş olduğunu saptamışlardır. Yapılan başka bir çalışmada AMI hastalarında tükürük ve serum irisin seviyelerinin 48 saate kadar kademeli olarak düştüğü, 72. saatte artmaya başladığı görülmüştür (13). AF'de KV işlemi yapıldıktan ve sinüs ritmi sağlandıktan sonra serum irisin seviyesinin 48. saate kadar kademeli olarak düşüp, 72. saatte aynı mekanizma ile artmaya başlayacağı düşünülebilir. Kardiyak miyokardan salınan irisin EYD'den çeşitli mediyatörlerin salınımını uyararak kardiyoprotektif etki yaptığı düşünülmektedir. AF tanısı konulan hastaların tedavi sonrası hangilerinin sinüs ritmine dönüp dönmediğiyle ilgili pek çok risk faktörü bilinmemektedir ancak sinüs ritmine dönmeyi etkileyen mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızın birinci bölümünde KV yapılan akut AF hastalarında serum irisin düzeyinin değişimini gözlemlemeyi amaçlıyoruz. Ayrıca kronik hastalıklarda irisin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Çalışmamızın ikinci bölümünde kalıcı (permanent) AF tanısı alan hastalar ile sağlıklı populasyondaki hastaların kan irisin seviyesini karşılaştırarak irisin düzeyinin bu hastalıklardaki düzeyini gözlemlemeyi amaçlıyoruz.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma tek merkezli, prospektif, zaman sınırlamalı gözlemsel bir klinik çalışmadır. Çalışma protokolü için Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınmıştır (onay numarası: 2016/32).

3.1 Çalışmanın Dizaynı

Çalışma, KTÜ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı gerçekleştirildi. Bu acil servis, 3. seviye bir merkez olup yıllık ortalama 75.000 adet hastaya hizmet vermektedir. Çalışma periyodu Nisan 2016 ile Aralık 2016 arasında gerçekleştirildi.

3.2 Çalışma Popülasyonu

3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Bu çalışmaya 2016 ESC (Avrupa Kardiyoloji derneği) AF Kılavuzu'na göre akut AF tanısı konduktan sonra KV işlemi yapılan ve kalıcı AF tanısı konulan 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmaya onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi. AF ile ilgili semptomların başlangıç süresine göre hastalar akut (paroksizmal-persistan) ve kronik (permanent-kalıcı) AF olarak sınıflandırıldı.

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Dışlama kriteri olarak serum irisin düzeyini etkileyebilecek aşağıdaki şartlar belirlendi ve bu hastalar çalışmadan çıkarıldı.

- KV sonrası sinüs ritmi sağlanamayan hastalar (akut AF hastaları için)
- Orta ve üzeri kalp kapak hastalığı
- Kalp kapak protezi
- Konjenital kalp hastalığı

- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Kalıcı pacemaker varlığı
- Ejeksiyon fraksiyonunun %50'den düşük olması
- Kontrolsüz veya tedavisiz tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Gebe olan hastalar
- Böbrek yetmezliği olan hastalar (Kre>1.2 mg/dl olanlar)
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Diyabetes Mellitusu olan hastalar

3.2.3. Çalışma Grubunun Kayıt Altına Alınması

Çalışmaya dahil edilecek hastaların demografik özellikleri ile semptom, fizik muayene, EKG gibi klinik bulguları ile laboratuvar bulguları tarafımızca oluşturulan çalışma formu ile kayıt altına alındı. NAN (Türkiye) boy ve kilo tartısı ile hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

3.3 Çalışma Protokolü

Çalışmanın birinci kısmında KTÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan çekilen EKG ritmi AF olan hastalar değerlendirildi. Semptomların süresine göre persistan veya paroksizmal AF tanısı konulduktan sonra KV ile normal sinüs ritmi sağlanan hastaların başvuru anında, KV sonrası takibinin 24 ve 72. saatinde biyokimya tüpüne serum irisin düzeylerinin incelenmesi amacıyla 2 ml serum örneği alındı. Bu hastalara KV işlemi öncesi ve sonrası EKO ayrıntılı yapıldı ve veriler kayıt altına alındı. Önceki çalışmalarda serum irisin düzeyinin en çok 24-48. saatler arasında değiştiği gözlenmiş olsa da, çalışma grubumuzdaki hastaların sinüs ritmi sağlandıktan kısa

süre sonra hastaneden taburcu edilmeler nedeniyle, bu hastaların 48. saat serum irisin seviyeleri çalışma protokolüne dâhil edilmedi.

Çalışmanın ikinci kısmında KTÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, kalıcı AF tanısı almış olan 20 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişinin klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Çalışmaya alınan kalıcı AF hastalarının başvuruları sırasında ve biyokimya tüpüne alınan kanların serum örneklerinden serum irisin düzeyleri incelendi. Bu hastalara ayrıca takipleri nedeniyle EKO yapılarak belirlenen ölçümler incelendi. Sağlıklı kontrol grubunda yer alan kişilerden onam alındıktan sonra serum irisin düzeylerinin incelenmesi amacıyla 2 ml kan alındı.

3.4 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.

3.5 Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların ekokardiyografik ölçümleri Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) EKO cihazı ile transtorasik olarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüden sol atriyum çapı (LA), sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları (LVSD ve LVDD), septum ve arka duvar kalınlıkları (IVS ve PW) ile birlikte epikardiyal yağ kalınlığı ölçümleri yapıldı. Apikal dört boşluk görüntüden modifiye simpson metodu ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Sağ ventrikül (RV) ve sağ atriyum (RA) çapları ölçüldü. Triküspit kapak jeti üzerinden devamlı doppler akımı ile pulmoner arter basıncı (sPAB) ölçüldü (72).

3.6 Biyokimyasal parametreler

Akut AF (paroksizmal/persistan) tanısı alan hastalardan başvuru sırasında ve medikal/elektriksel KV yapıldıktan ve sinüs ritmi sağlandıktan 24 ve 72 saat sonra, kalıcı AF ile başvuran hastalardan başvuru sırasında biyokimya tüpüne alınan kanların serum örneklerinden 2 ml kadar ayrıldı ve mevcut çalışmamız için

kullanıldı. Sağlıklı kontrol grubu hastalarının başvuruları sırasında yazılı onamları alındıktan sonra rutin kontrolleri için alınan kanların serum örneklerinden 2 ml kadar ayrıldı ve mevcut çalışmamız için kullanıldı.

Hastalardan çalışılan serumda glukoz, kreatinin, CRP, hemoglobin, beyaz küre ve platelet sayısı, tiroid stimüle edici hormon (TSH), T4, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol ve trigliserit düzeyleri kayıt altına alındı.

3.7 Serolojik Analiz

İnsan Serum İrisin Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında İrisin seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: RAG018R, Lot: X17-001,Czech Republic) kullanılarak belirlendi.

Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

-80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. İrisin standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi. Numuneler ¼ oranında seyreltikten sonra 50 µL alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi. Her bir kuyucuğa 50 µL Detection Antibody ilave edildi. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µL HRP Conjugated anti-rabbit IgG çözeltisi ilave edildi. Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

Her bir kuyucuğa renklendirme için 100 µL TMB Substrat eklendi. Oda sıcaklığında karanlıkta 15-20 dk inkübasyona bırakıldı. Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 100 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar µg/mL cinsinden verildi. Bu çalışmanın % CV değeri 9,81 bulundu.

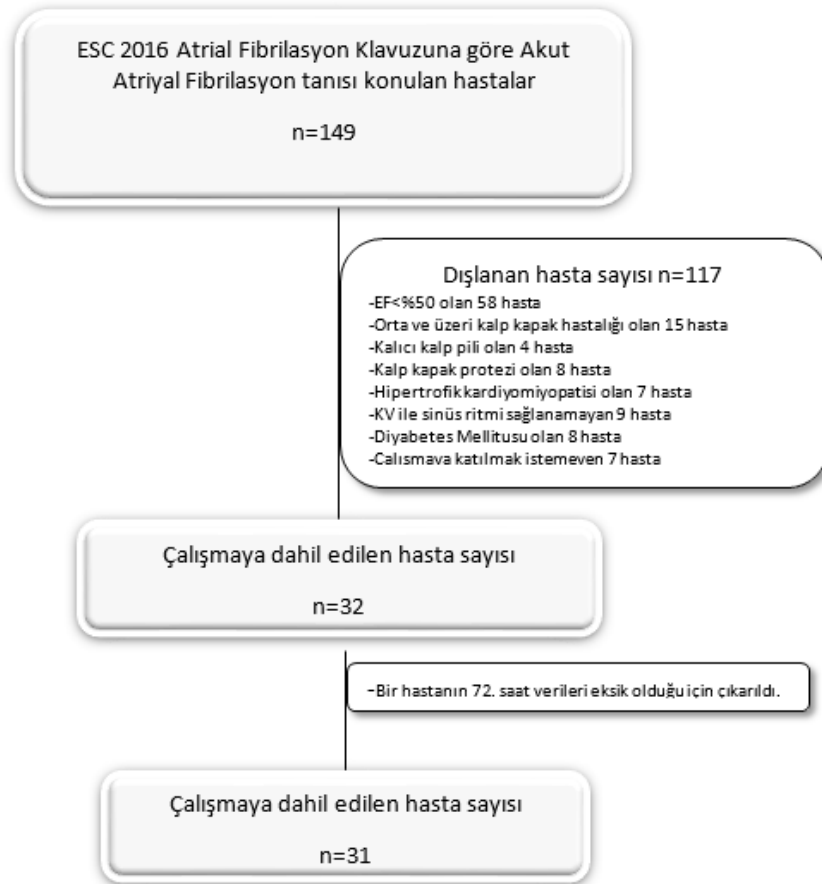
3.8 İstatiksel Analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleriyle ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ölçümsel değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında verilerin normal dağılım koşulu sağlandığında Spearman's Korelasyon Analizi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Pearson Korelasyon Analizi ile test edildi. Bağımlı üç grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı için Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım koşulları sağlandığı için Tekrarlayan Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada akut AF (paroksizmal veya persistan) nedeniyle KV yapılan 149 hasta değerlendirildi. 117 hasta çeşitli nedenlerden dolayı (EF < %50 olan 58 hasta, orta ve üzerindeki kapak hastalığı olan 15 hasta, kalıcı kalp pili olan 4 hasta, kalp kapak protezi olan 8 hasta, hipertrofik kardiyomyopatisi olan 7 hasta, KV işlemi başarısız olup sinüs ritmi sağlanamayan 9 hasta, diyabetes mellitusu olan 8 hasta ve çalışmaya katılmak istemeyen 7 hasta) çalışma dışı bırakıldı. Dışlanan hasta grubu çıkarıldıktan sonra 32 hasta ile çalışma yürütüldü. Akut AF grubundaki bir hastanın 72. saat takibine gelmemesi nedeniyle bu hasta, demografik verilerin istatistiki hesaplanmasında dahil edilirken irisin düzeyinin karşılaştırmalı istatistiksel verilerinde dahil edilmedi. Akut AF hasta seçim şeması Şekil.3'te gösterilmiştir.

Şekil 3: Akut AF Hasta Seçim Şeması



Akut AF grubundaki hastaların ortalama (\pm SD) yaşı 59,4 (\pm 10,8) olup, 12 hasta (%37,5) 65-74 yaş aralığında idi. 75 yaş üzerinde hasta bulunmamaktaydı. Hastaların kadın cinsiyet oranı %56,3 (n=18) iken, %43,8'i (n=14) erkekti. Hastaların BMI ortalama (\pm SD) değeri 31,52 (\pm 6,3) kg/m² idi.

Temel demografik veriler incelendiğinde akut AF nedeniyle KV işlemi yapılarak sinüs ritmi sağlanan hastaların %21,9'unda (n=7) KAH olduğu görüldü. Sigara kullanan hasta %12,5 (n=4) olup, hiperlipidemi (HL)'si olan hasta %18,8 (n=6) idi. Diyabetes mellitus (DM) dışlama kriterleri arasında yer aldığından çalışmamızda DM'si olan hasta %0 idi.

CHA₂DS₂VASc skorunu oluşturan kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş, DM, inme/geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı ve kadın cinsiyet parametreleri incelendiğinde hastaların CHA₂DS₂VASc skorunun ortalama (\pm SD) değeri 1,75 (\pm 1,37) olduğu görüldü. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo-10'da gösterildi.

Tablo 10. Akut AF Hastalarının Demografik Özellikleri

	n (%) veya Mean (\pmSD)
Yaş (yıl)	59,4 \pm 10,8
>75	0 (%0)
65-74	12 (%37,5)
Cinsiyet	
Kadın (%)	18 (%56,3)
Erkek (%)	14 (%43,8)
BMI (kg/m²)	31,52 \pm 6,3
Hiperlipidemi (%)	6 (%18,8)
Koroner Arter Hastalığı (%)	7 (%21,9)
Hipertansiyon (%)	18 (%56,3)
Diyabetes Mellitus (%)	0 (%0)
Sigara (%)	4 (%12,5)
İnme/GİA öyküsü (%)	1 (%3,1)
Kalp yetersizliği (%)	2 (%6,3)
CHA2DS2-VASc skoru	1,75 \pm 1,37

BKI: Beden kitle indeksi, GİA: Geçici iskemik atak

Çalışma grubundaki hastalar paroksizmal AF ve persistan AF olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların %68,8'i (n=22) paroksizmal AF, %31,3'ü (n=10) persistan AF grubundandı. Hastaların %43,8'inde medikal KV, %56,3'ü elektriksel KV ile sinüs ritmi sağlandı (Tablo-11). Hastaların bazal biyokimyasal verileri Tablo-12'te, bazal EKO verileri ve EYD kalınlığı ölçümleri Tablo-13'te gösterildi.

Tablo 11. KV yapılan Hastaların AF Tipi Açısından Değerlendirilmesi

AF tipi	n (%) veya Mean (±SD)
Paroksizmal AF (%)	22 (%68,8)
Persistan AF (%)	10 (%31,3)
Kardiyoversiyon Tipi	
Medikal (%)	14 (%43,8)
Elektriksel (%)	18 (%56,3)

AF: Atriyal fibrilasyon

Tablo 12. KV Yapılan Hastaların Bazal Biyokimyasal Verileri

	n (%) veya Mean (±SD)
Glukoz mg/Dl	110,7±37,7
Kreatin mg/dL	0,84±0,22
Total kolesterol mg/Dl	189,2±48,9
Trigliserit mg/dL	129,3±55,9
LDL mg/dL	119,1±41,2
HDL mg/dL	43,1±11,2
Hemoglobin	13,6±2
Beyaz küre	8370,3±3518,1
Platelet	244093,7±74606,6
TSH µIU/mL	1,4±1,49
sT4 ng/dL	4,2±16,9
C-reaktif protein mg/dL	3,08±7,09

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

Tablo 13. KV Yapılan Hastaların Bazal EKO Parametreleri

	n (%) veya Mean (±SD)
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	63±3,7
LVESD (mm)	31,4±4,5
LVEDD (mm)	47,8±5,1
LA (mm)	40,1±5,3
IVS (mm)	11,1±1,5
PW (mm)	10,4±1,3
RV (mm)	33,9±3,6
RA (mm)	39,7±4,7
sPAB	26,9±8,9
Epikardiyal yağ (mm)	2,72±0,89

LVESD: Sol ventrikül sistolik çap, LVEDD: Sol ventrikül diyastolik çap, LA: Sol atriyum, IVS: İnterventriküler septum, PW: Posterior duvar, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, sPAB: Pulmoner arter basıncı

KV işlemi sonrası sinüs ritmi sağlanan hastaların 24 ve 72. saatlerindeki irisin düzeylerinin, AF ritmi sırasında alınan serum başlangıç irisin düzeyi ile arasında istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı görüldü. Bu veriler Tablo-14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. KV Yapılan Hastaların Kan İrisin Düzeyleri

İrisin Düzeyi	AF	P değeri
	n (%) veya Mean (±SD)	
Başlangıç- 24. Saat İrisin Düzeyi	7,64±2,93	0,563
Başlangıç -72. Saat İrisin Düzeyi	7,69±2,97	0,958
24. Saat -72. Saat İrisin Düzeyi	7,53±2,56	0,643

AF: Atriyal fibrilasyon

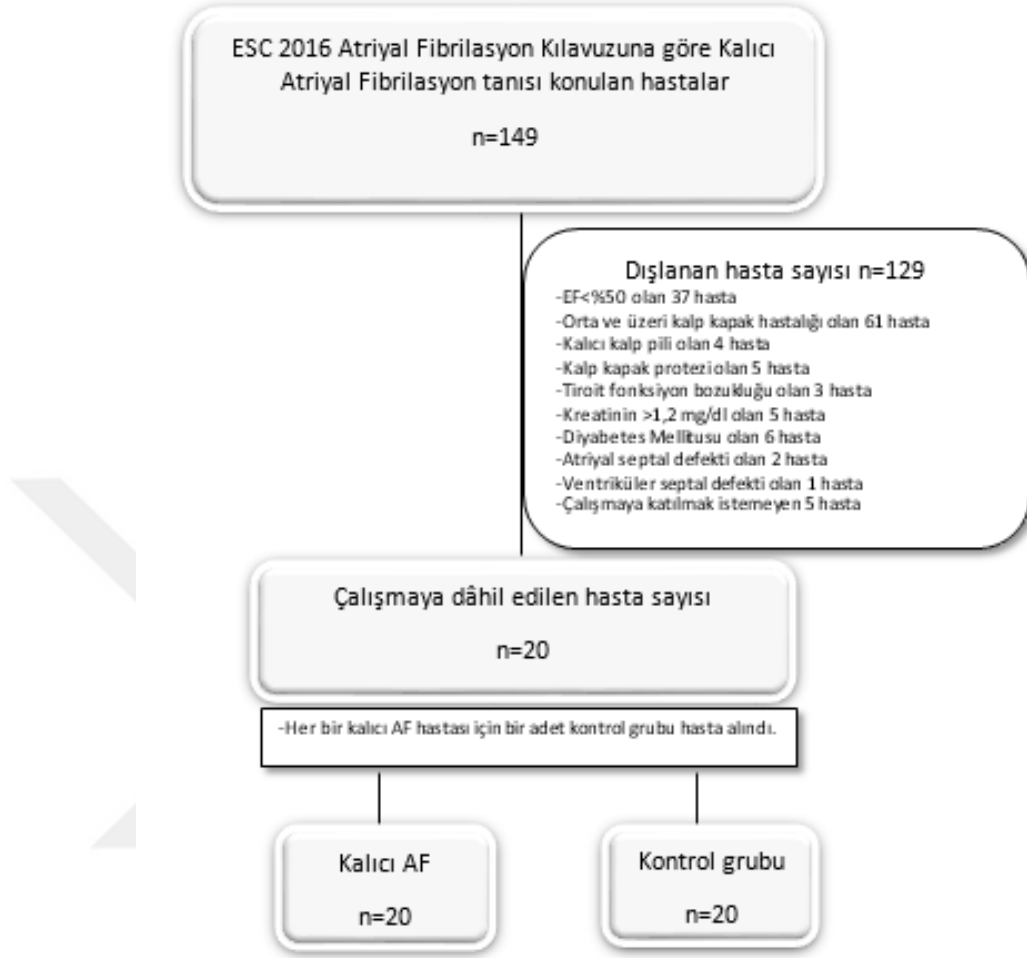
Çalışmaya dâhil edilen hastaların kalp yetmezliği, hipertansiyon, inme, cinsiyet gibi temel demografik özelliklerinin her birinin serum irisin düzeyini etkisi incelendi ve bu parametrelerin serum irisin düzeyi üzerine etkisi istatistiksel olarak

anlamli bulunmadı. Bu parametreler göz ardı edildiğinde yapılan istatistiksel verilerde de AF sonrası sinüs ritmine dönen hastaların serum irisin düzeylerinde istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı. Elektriksel KV ve medikal KV ile sinüs ritmi sağlanan gruplar arasında EYD kalınlıkları oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,113$). EYD kalınlığının serum irisin düzeyine etkisi de incelendi ve anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Serum irisin düzeyleri ile hastaların EKO parametrelerinin her biri ayrı ayrı incelendi ve LA çapı, RA ve RV çapları, LVEDD gibi tüm EKO parametreleri ile serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların bazal biyokimyasal parametreleri ile serum irisin düzeyleri incelendiğinde LDL düzeyleri ile serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon olduğu görüldü ($p=0,02$). Hastaların BMI ile serum irisin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,591$).

Çalışmamızın ikinci kısmında 149 hasta değerlendirildi. 129 kalıcı AF'li hasta çeşitli nedenlerden dolayı (EF < %50 olan 37 hasta, orta ve üzerindeki kapak hastalığı olan 61 hasta, kalıcı kalp pili olan 4 hasta, kalp kapak protezi olan 5 hasta, diabetes mellitusu olan 6 hasta, kronik böbrek hastalığı olup kreatinin > 1,2 mg/dl olan 5 hasta, tiroid fonksiyon bozukluğu olan 3 hasta, atriyal septal defekti olan 2 hasta, ventiküler septal defekti olan 1 hasta ve çalışmaya katılmak istemeyen 5 hasta) çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kalıcı AF'li 20 hasta ve kontrol grubu 20 hasta ile yürütüldü. Kalıcı AF hasta seçim şeması Şekil.4'te gösterilmiştir.

Şekil 4: Kalıcı AF Hasta Seçim Şeması



Kalıcı AF grubundaki hastaların ortalama (\pm SD) yaşı 70,1 (\pm 12) iken, kontrol grubunun yaş ortalama (\pm SD) yaşı 69,2 (\pm 11,8) idi ($p= 0,813$). Kalıcı AF ve kontrol grubunda kadın cinsiyet oranı %60 ($n=12$) idi. Kalıcı AF grubunda hastaların BMI ortalama (\pm SD) değeri 28,25 (\pm 4,4) kg/m^2 iken, kontrol grubunda BMI ortalama (\pm SD) değeri 28,37 (\pm 3,07) idi. Her iki grupta da yaş, cinsiyet ve BKİ parametreleri incelendiğinde istatistiksel açıdan fark olmadığı görüldü.

Temel demografik veriler incelendiğinde kalıcı AF grubunda hastaların %35'inde ($n=7$) KAH mevcut iken kontrol grubunda bu oran %25 ($n=5$) idi. Hipertansiyonu olan hasta sayısı kalıcı AF grubunda 16 (%80) iken, bu sayı kontrol grubunda 12 (%60) idi.

CHA₂DS₂VASc skorunu oluşturan kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş, DM, inme/geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı ve kadın cinsiyet parametreleri incelendiğinde hastaların CHA₂DS₂VASc skorunun kalıcı AF grubunda ortalama (\pm SD) değeri 3,3 (\pm 1,6) kontrol grubunda ortalama (\pm SD) değeri 2,6 (\pm 1,7) olduğu görüldü ($p=0,187$). Kalp yetmezliği, hipertansiyon, sigara, yaş, cinsiyet, BMI gibi tüm demografik veriler incelendiğinde kalıcı AF grubu ile kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından kalp yetmezliği ve HL dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki gruptaki hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo-15'te, bazal biyokimyasal veriler Tablo-16'da gösterildi. Her iki grubun EKO parametreleri karşılaştırıldığında, EF, IVS ve LA çapları hariç diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. EF, IVS ve LA çapları incelendiğinde kalıcı AF'si olan hastalar ile AF'si olmayan kontrol grubunda bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,029$ ve $p<0,05$). EKO verileri Tablo-17'de gösterildi. Kalıcı AF grubunda belirtilen EKO parametrelerinin her biri ile serum irisin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 15. Kalıcı AF ve Kontrol Grubu Hastaların Demografik Özellikleri

	Kalıcı AF	Kontrol Grubu	P değeri
	n (%) veya Mean (±SD)	n (%) veya Mean (±SD)	
Yaş (yıl)	70,1±12	69,2±11,8	0,813
>75	8 (%40)	9 (%45)	1
65-74	7 (%35)	7 (%35)	1
Cinsiyet			
Kadın (%)	12 (%60)	12 (%60)	1
Erkek (%)	8 (%40)	8 (%40)	1
BKI (kg/m²)	28,25±4,4	28,37±3,07	0,922
Hiperlipidemi (%)	5 (%5)	0 (%0)	0,047
Koroner Arter Hastalığı (%)	7 (%35)	5(%25)	0,730
Hipertansiyon (%)	16 (%80)	12(%60)	0,301
Diabetes Mellitus (%)	0 (%0)	0 (%0)	1
Sigara (%)	1 (%5)	1 (%5)	1
İnme/GİA öyküsü (%)	2 (%10)	1 (%5)	1
Kalp yetersizliği (%)	8 (%40)	0 (%0)	0,003
CHA2DS2-VASc skoru	3,3±1,6	2,6±1,7	0,187

BKI: Beden kitle indeksi, GİA: Geçici iskemik atak

Tablo 16. Kalıcı AF ve Kontrol Grubu Bazal Biyokimya Verileri Karşılaştırılması

	Kalıcı AF	Kontrol Grubu	P değeri
	n (%) veya Mean (\pm SD)	n (%) veya Mean (\pm SD)	
Glukoz mg/dL	109,7 \pm 25,2	109,7 \pm 28,2	0,810
Kreatin mg/dL	0,82 \pm 0,19	0,8 \pm 0,19	0,683
Total kolesterol mg/dL	189,2 \pm 48,9	213,7 \pm 42,5	0,648
Trigliserit mg/dL	160 \pm 116,4	135,2 \pm 56,5	0,586
LDL mg/dL	134,6 \pm 39,7	134,14 \pm 39,7	0,977
HDL mg/dL	43,1 \pm 11,2	52,4 \pm 12,3	0,084
Hemoglobin	13,9 \pm 1,97	12,9 \pm 1,51	0,088
Beyaz küre	7954 \pm 2250	7160 \pm 2192	0,266
Platelet	238250 \pm 45585	243950 \pm 69532	0,761
TSH μIU/mL	1,61 \pm 1,14	1,55 \pm 1,1	0,567
sT4 ng/Dl	1,05 \pm 0,22	0,9 \pm 0,33	0,175
C-reaktif protein mg/dL	1,3 \pm 1,41	0,97 \pm 1,2	0,335

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

Tablo 17. Kalıcı AF ve Kontrol Grubu Bazal EKO Verilerinin Karşılaştırılması

	Kalıcı AF	Kontrol Grubu	P değeri
	n (%) veya Mean (\pm SD)	n (%) veya Mean (\pm SD)	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	59,7 \pm 4,37	64,4 \pm 1,8	0,003
LVESD (mm)	32,45 \pm 4,23	28,88 \pm 5,19	0,07
LVEDD (mm)	47,2 \pm 6,23	44,75 \pm 4,52	0,324
IVS (mm)	12,4 \pm 1,9	11,3 \pm 1,03	0,029
PW (mm)	11,6 \pm 1,3	10,75 \pm 0,89	0,106
LA (mm)	44,6 \pm 7,37	34,8 \pm 3,3	<0,05
RV (mm)	37,25 \pm 3,86	35,14 \pm 5,01	0,26
RA (mm)	45,3 \pm 6,47	40,1 \pm 8,5	0,106
sPAB	31,1 \pm 10,41	27,75 \pm 5,9	0,403

LVESD: Sol ventrikül sistolik çap, LVEDD: Sol ventrikül diyastolik çap, LA: Sol atriyum, IVS: İnterventriküler septum, PW: Posterior duvar, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, sPAB: Pulmoner arter basıncı

Kalıcı AF ve kontrol grubu hastaların serum irisin düzeyi incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,323$, Tablo-18). Hastalar 50-70 ve 70-90 yaş arasında gruplara ayrılıp serum irisin düzeyindeki farklılıklar incelendiğinde de anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,313$, $p=0,237$). Hastaların BMI ile serum irisin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hastalar (BMI-normal, BMI-fazla ve BMI-obez olmak üzere) 3 gruba ayrıldı ve serum irisin düzeyleri ile BMI arasındaki ilişki incelendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,157$, $p=0,215$, $p=0,121$).

Tablo 18. Kalıcı AF ve Kontrol Grubu Serum İrisin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Kalıcı AF	Kontrol Grubu	P Değeri
	n (%) veya Mean (\pm SD)	n (%) veya Mean (\pm SD)	
İrisin Düzeyi	18,68	22,33	0,323

AF: Atriyal fibrilasyon

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın birinci bölümünde KV yapılan akut AF hastalarında serum irisin düzeyinin değişimini gözlemlemeyi amaçladık. Akut AF ritmi sırasında alınan serum irisin seviyesi ile KV işlemiyle sinüs ritmi sağlandıktan sonra 24 ve 72. saatlerde alınan serum irisin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızın ikinci bölümünde serum irisin düzeyinin kalıcı AF'deki tanısal değerini incelemeyi amaçladık. Kalıcı AF hastaları ile sağlıklı kişiler arasında ölçülen serum irisin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Atriyal fibrilasyon sürecinde kardiyak dokunun, bu ritim bozukluğuna verdiği hormonal yanıt ve ritim bozukluğu sürecindeki kendini koruma mekanizması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. İrisin ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, miyokardın enerji dengesinde önemli bir yeri olan ve kalbi koruyucu rolü olduğu bilinen bu marker ile ilgili kardiyak aritmiler üzerinde yapılmış yeterli çalışma mevcut değildir. Literatürde AF ile irisin arasındaki ilişkiyi inceleyen mevcut bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızın, bu alanda yapılan ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önce yapılan hayvan deneyi çalışmalarında ratlarda miyokardiyal iskemi oluşturulmuş, bu iskemi sonrası 1, 2, 4, 6 ve 24, saatlerde serum irisin düzeyi incelenmiş ve iskemi sonrası serum irisin düzeylerinde azalma olduğu görülmüştü. Miyokard infarktüsünün sebep olduğu iskemi sonrası oluşan miyokardiyal ATP açlığının serum irisin seviyesinin düşürülmesiyle kompanse edildiği anlaşılmıştı. Bu çalışmada kalbin enerji ihtiyacının arttığı dönemde sentezinin azaldığı görülen irisinin 24. saatte tekrar eski seviyelerine geldiği görülmüştü (8). Bizim çalışmamızda AF gibi anormal bir kardiyak ritmin kardiyak dokudaki enerji dengelerini değiştireceği ve AF nedeniyle oluşan enerji açlığında serum irisin düzeylerinin azalacağı, AF ritminin sinüse dönmesiyle serum irisin düzeyinin yeniden artmaya başlaması gerektiği hipotezi mevcuttu. Ancak hastaların AF ritmindeki serum irisin düzeyleri ile KV sonrası sinüs ritmine dönüşü akabinde

alınan 24 ve 72. saatlerdeki elde edilen serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak artış saptanmadı.

Aydın ve ark. (13) tarafından 11 MI hastası ve 14 kontrol grubu üzerinde yapılan ve MI sonrası hastaların serum ve tükürük irisin düzeylerinin değişimini gözlemleyen çalışmada, MI sonrası 1, 3, 6, 12, 18, 24, 48 ve 72. saatlerde hastalardan serum örnekleri alınmış ve 12. saatten 48. saate kadar serum irisin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüş, 72. saatte bu azalmanın MI öncesi başlangıçtaki irisin seviyesi ile aynı seviyeye ulaştığı görülmüştü. Bu çalışmada MI sonrası oluşan enerji açlığının serum irisin seviyelerinde azalma ile kompanse edildiği, serum irisin seviyesindeki 48. saate kadar olan azalmanın kardiyoprotektif olduğu ve MI'dan sonraki 72. saatte azalmış olan serum irisin seviyesinin eski haline döndüğü anlaşılmıştı. Çalışmamızda AF ritmindeyken oluşan kalpteki enerji açlığının serum irisin seviyelerini azaltacağı, sinüs ritmi sağlandıktan sonra 24. ve 72. saatlerde alınan örneklerde serum irisin seviyesinin giderek artmaya başlaması bekleniyordu. Bizim çalışmamızın verileri incelendiğinde serum irisin düzeylerindeki değişikliğin hipotezimizi desteklemediği, serum irisin seviyelerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

İrisin ile ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde, EYD kalınlığı ve irisin arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür verisine ulaşılammıştır. Bizim çalışmamızda EYD kalınlığı ve serum irisin seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Kronik hastalıklar ile serum irisin seviyesini araştıran çalışmalarda birçok kronik hastalıkta serum irisin seviyesinde azalma olduğu görülmüştür (6). Daha önce yapılan çalışmalarda serum irisin seviyeleri ile total vücut yağ kütlesi, BMI ve serum insülin seviyeleri arasında bir ilişki olduğu görülmüştü (73). Bunun yanında kronik böbrek hastalıklarında, yağlı karaciğer hastalıklarında ve tip 2 DM'de serum irisin seviyesinin azaldığı, tiroid fonksiyon bozukluklarında, gebelikte ve menstrüel siklus döneminde serum irisin seviyesinde değişme olduğu anlaşılmıştır (73-81). Bizim çalışmamızda, daha önce yapılan çalışmalarda irisin ile ilişkisi olduğu izlenen kronik hastalıklar dışlama kriteri olarak kabul edildi. Böylece kalıcı AF haricindeki, DM,

kronik böbrek yetmezliği gibi diğer kronik hastalıkların serum irisin seviyesi üzerine etkisinin önüne geçilmeye çalışıldı. Çalışmaya dâhil edilen kalıcı AF hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki serum irisin seviyeleri incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu veriler ışığında kalıcı AF gibi kronik bir sürecin serum irisin düzeyi üzerinde bir değişikliğe neden olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Serum irisin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıdaki çalışma, miyokardın enerji dengesizliğine verdiği yanıtı ölçmek konusunda yeterli değildir. Daha önce MI hastalarında seviyesinin değiştii gözlenen serum irisin düzeyinin, bizim çalışmamızda AF ritminden sinüs ritmine dönüş sürecinde değişmediği görüldü (8, 13). Serum irisin seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklardaki kardiyoprotektif rolünü daha iyi anlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarındandır. Hasta sayısının artırılması ile bu çalışmanın sonuçlarının daha iyi anlaşılması mümkün olacaktır. Çalışmanın tek merkezli olması ve randomize olmaması da çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

Bunun dışında Akut AF nedeniyle KV yapılan hastaların ilk 24-72 saatte hastane koşullarında takip süresinin az olması ve sinüs ritmi sağlandıktan kısa bir süre sonra bu hastaların medikal tedavi ile taburcu edilmesi çalışmanın bir diğer önemli kısıtlımasıdır. MI sonrası irisin düzeylerinin takip edildiği diğer çalışmalarda hastalardan MI sonrası 1, 3, 6, 12, 18, 24, 48 ve 72. saatlerde kan alınarak serum irisin seviyesindeki değişim ayrıntılı bir şekilde incelenmişti (8, 13). Bizim çalışmamızda hastaların sinüs ritmi sağlandıktan kısa bir süre sonra taburcu olmaları nedeniyle 24. saat ile 48. saat arasında hastalardan kan alınamamış ve serum irisin seviyelerinin 24. saatten 48. saate kadar olan değişimi incelenememiştir. Eğer hastaların serum irisin seviyelerindeki değişiklik sinüs ritmi sağlandıktan sonraki ilk 48 saat içinde gerçekleşmiş ise, bizim hastalarımızda 24. saat ile 48. saat arasındaki süreç incelenemediğinden, bu durum çalışmanın sonuçlarını önemli bir biçimde değiştirecektir. Bu sebeple aritmilerdeki serum irisin düzeyinin kardiyoprotektif

rolünü araştırmak amacıyla daha çok hasta sayısına ve daha sık aralıklara alınan serum irisin örneklerine ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, birinci bölümünde serum irisin seviyesinin, akut AF ritminden KV ile sinüs ritmine geçiş sırasında değişiklik gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamızın ikinci bölümünde kalıcı AF tanısı alan hastalarda sağlıklı popülasyona göre serum irisin seviyesinde değişiklik olup olmadığı gözlemlendi. Tüm çalışma gruplarındaki hastaların bazal karakteristikleri, laboratuvar sonuçları ve EKO parametreleri karşılaştırılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Akut AF ritmi sırasında alınan serum irisin seviyesi ile KV işlemi ile sinüs ritmi sağlandıktan sonra 24 ve 72. saatlerde alınan serum irisin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

2. Hastaların EYD kalınlığı ile serum irisin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

3. Kalıcı AF tanısı alan hastaların sağlıklı popülasyona göre serum irisin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü.

Sonuç olarak, serum irisin seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklardaki kardiyoprotektif rolünü daha iyi anlayabilmek için daha çok hasta sayısına ve daha sık aralıklara alınan serum irisin örneklerine ihtiyaç vardır.

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, Lockett 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. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
7. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
8. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*. 2014;55:85-91.
9. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2011;22(11):450-7.
10. 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.
11. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2014;102(2):205-13.
12. 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.

13. Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides*. 2014;56:141-5.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. SZG M. *Fundamental and Clinical Cardiology*. NEW YORK: MARCEL DEKKER. 2005.
21. PP FR. *Atrial fibrillation : mechanisms and management*. Falk RH PP, editor Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Rudolph V, Andrie RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinker A, Hirsch-Hoffmann B, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nature medicine*. 2010;16(4):470-4.
34. Olshansky B. Mechanisms of atrial fibrillation. *M RAM*. 2016.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
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. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2007(4):Cd005049.
58. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation.* 1999;100(19):2025-34.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature medicine*. 2013;19(10):1252-63.
63. Alexopoulos N, Katsiris D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104-12.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*. 2003;11(2):304-10.
68. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(4):536-9.
69. 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.
70. 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.

71. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*. 2014;52:68-73.
72. 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.
73. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2014;28(2):208-13.
74. Ates I, Altay M, Topcuoglu C, Yilmaz FM. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(2):95-100.
75. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;100(1):96-101.
76. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *European journal of endocrinology*. 2014;170(4):501-6.
77. Garces MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, Poveda NE, Torres-Sierra AL, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):2113-9.
78. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27(4):365-9.
79. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.
80. Yalcin MM, Akturk M, Tohma Y, Cerit ET, Altinova AE, Arslan E, et al. Irisin and Myostatin Levels in Patients with Graves' Disease. *Archives of medical research*. 2016;47(6):471-5.
81. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *Journal of hepatology*. 2013;59(3):557-62.

