

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KALICI KALP PİLİ İMPLANTE EDİLMİŞ HASTALARDA GELİŞEN ATRİYAL  
FİBRİLASYON İLE EPİKARDİYAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL FAT AND ATRIAL FIBRILLATION  
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH PERMANENT PACEMAKER

Uzmanlık Tezi

Dr. Yusuf HOŞOĞLU

TRABZON 2016

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KALICI KALP PİLİ İMPLANTE EDİLMİŞ HASTALARDA GELİŞEN ATRİYAL  
FİBRİLASYON İLE EPİKARDİYAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL FAT AND ATRIAL FIBRILLATION  
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH PERMANENT PACEMAKER

Uzmanlık Tezi

Dr. Yusuf HOŞOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdülkadir KIRIŞ

TRABZON 2016

## ÖNSÖZ

Uzun ve zorlu bir süreç olan uzmanlık eğitimi boyunca bizlere rehberlik eden ve her birinden ayrı ayrı feyiz aldığım öncelikle saygıdeğer Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya, bu tez çalışmasının her aşamasını olabildiğince kolaylaştıran ve destekleyen danışman hocam Doç. Dr. Abdulkadir KIRIŞ'a, bölümümüzün saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Prof. Dr. Cihan ÖREM, Prof. Dr. Şahin KAPLAN, Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ, Doç. Dr. İsmet DURMUŞ ve kardeşim Yrd. Doç. Dr. Mürsel ŞAHİN'e, beni bu günlere getiren anne ve babama, her zaman en büyük destekçim olan değerli eşim Dr. Ayşe hanım ve biricik yavrumuz Mehmet Şamil'e ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr. Yusuf HOŞOĞLU

2016-TRABZON

## ÖZET

### Kalıcı Kalp Pili İmplantе Edilmiş Hastalarda Gelişen Atriyal Fibrilasyon İle Epikardiyal Yağ Arasındaki İlişki

**Amaç:** Kalıcı kalp pili (KKP) olan hastalarda gelişen atriyal fibrilasyon (AF) ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir

**Yöntem:** Çalışmaya kalıcı kalp pili olan ve epikardiyal yağ kalınlığı ölçülen 40 hasta alındı. Hastalar AF varlığına göre 2 grupta (Grup1: AF olan, Grup 2: AF olmayan) incelendi. Atriyal fibrilasyon, KKP aracılığıyla değerlendirilen >5dk süren ve >175 atım/dk hızında atriyal yüksek hız (AYH) varlığı olarak kabul edildi. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri, standart 2 boyutlu ekokardiyografi, Doppler ve doku Doppler bulguları kayıt edildi. Epikardiyal yağ kalınlığı ve AF gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1’de 10 hasta (ortalama yaş 57,8±17,0) ve grup 2’de 30 hasta (ortalama yaş 60,5 ±13,7) mevcuttu. İki grup arasında demografik özellikler açısından fark yoktu. Temel ekokardiyografik parametrelerden sol atriyum çapı ve hacmi, sol ventrikül çap ve duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül kitle indeksi iki grupta benzerdi. Epikardiyal yağ kalınlığı açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Kalıcı kalp pili olan hastalarda, atriyal fibrilasyon sık görülür. Ancak bu hasta grubunda epikardiyal yağ kalınlığı ile arasında ilişki bulunamadı.

**Anahtar kelimeler:** Epikardiyal yağ, kalıcı kalp pili, atriyal fibrilasyon

## SUMMARY

### **The Relationship Between Epicardial Fat and Atrial Fibrillation Development in Patients with Permanent Pacemaker**

**Aim:** We investigated the relationship between epicardial fat thickness and atrial fibrillation (AF) development in patients with permanent pacemaker.

**Methods:** 40 patients who had permanent cardiac pacemaker and were measured epicardial fat tissue thickness with echocardiography included in the study. According to AF development patients were divided to 2 groups; group 1 (AF developed) and group 2 (AF did not develop). The definition of atrial fibrillation was if there were a rate  $>175$  beat/minute and a duration  $>5$  minutes of atrial high rate (AHR). The demographic features, standart 2 dimensional echocardiography, Doppler and tissue Doppler findings recorded. The relationship between epicardial fat and atrial fibrillation development eveleauted statistically.

**Results:** There were 10 patients in group 1 (mean age  $57.8 \pm 17.0$ ) and 30 patients in group 2 (mean age  $60.5 \pm 13.7$ ). There were no significant differences between the groups with respect to demographic data. The baseline echocardiographic parameters including left atrium diameter and volume, left ventricular diameter and wall thickness, ejection fraction and left ventricle mass index were similar in two groups. Epicardial fat tissue thickness was lower in patients with atrial fibrillation but there was no statistical significance.

**Conclusions:** In patients with permanent cardiac pacemaker atrial fibrillation is common. In this population we did not find a relationship between epicardial and atrial fibrillation development.

**Keywords** Epicardial fat, permanent pacameker, atrial fibrillation

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>36</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>39</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>48</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>49</b>

## KISALTMALAR

- AYH: Atriyal yüksek hız  
AF: Atriyal fibrilasyon  
AV: Atriyovenriküler  
BT: Bilgisayarlı tomografi  
DM: Diyabetes mellitus  
EF: Ejeksiyon fraksiyonu  
EGM: İntrakardiyak elektrogram  
EKG: Elektrokardiyografi  
EKO: Ekokardiyografi  
YYL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein  
HT: Hipertansiyon  
İKD: İntrakardiyak defibrilatör  
İVS: İnterventriküler septum  
KB: Kan basıncı  
KKP: Kalıcı kalp pili  
SA: Sol atriyum  
DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein  
SV: Sol ventrikül  
SVSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı  
SVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı  
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme  
AD: Arka duvar  
SğV: Sağ ventrikül  
KS: Koroner sinüs  
AKB: Avrupa Kardiyoloji Birliği  
PV: Pulmoner ven  
SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi  
TADSH: Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi  
VKİ: Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1. Kalıcı Kalp Pili Planlanan Bradikardik Hastalarda Ayırıcı Tanı</b>	<b>7</b>
<b>Şekil 2. Sinüs Düğümü Hastalığı ve Atriyoventriküler Blok Varlığında Kalıcı Kalp Pili Seçimi</b>	<b>10</b>
<b>Şekil 3. Reentri Mekanizması</b>	<b>24</b>
<b>Şekil 4. Atriyal Fibrilasyon Mekanizması</b>	<b>25</b>
<b>Şekil 5. 2 Boyutlu Ekokardiyografi ile Parasternal Uzun Aks Görüntüde Epikardiyal Yağ Dokusu</b>	<b>34</b>



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	<b>Elektrod Çeşitleri</b>	<b>3</b>
<b>Tablo 2.</b>	<b>Kalıcı Kalp Pillerinin İsimlendirilmesi</b>	<b>4</b>
<b>Tablo 3.</b>	<b>Kalıcı Kalp Pili ile İlgili Değerlendirilmesi Gereken Bilgiler</b>	<b>11</b>
<b>Tablo 4.</b>	<b>Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Durumlar</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 5.</b>	<b>Epikardiyal Yağ Dokuda Bulunan Mediyatörler ve Özellikleri</b>	<b>32</b>
<b>Tablo 6.</b>	<b>Ekokardiyografi ile Ölçülen Epikardiyal Yağ Kalınlığı ile İlişkili Patolojik Durumlara Ait Örnek Çalışmalar</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 7.</b>	<b>Hastaların Demografik Özellikleri</b>	<b>41</b>
<b>Tablo 8.</b>	<b>Çalışma Popülasyonunun 2 Boyutlu Ekokardiyografi Özellikleri</b>	<b>42</b>
<b>Tablo 9.</b>	<b>Çalışma Popülasyonunun M-Mod ve Doppler Ekokardiyografik Özellikleri</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 10.</b>	<b>Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığına Göre Hastaların Özellikleri</b>	<b>43</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıcı kalp pilleri (KKP), temelde bradiaritmiler olmak üzere çeşitli ileti bozukluklarında kullanılan özelleşmiş cihazlardır. KKP, kişinin kardiyak aktivitesine ait verileri toplayıp depolayabilir, analiz yapıp tedavi uygulayabilir. Kalıcı kalp pillerinin implantasyonu esnasında ve implantasyon sonrası ortaya çıkabilecek sorunlar kardiyolojinin önemli konularındandır. Kalıcı kalp pili implante edilen hastaların takibinde ortaya çıkan önemli sorunlardan biri aritmilerdir. Aritmiler içerisinde özellikle atriyal fibrilasyon (AF) hem görülme sıklığı, hem de sebep olduğu morbidite ve mortalite nedeni ile önemli bir sorundur. Bu sebeple bu hastalarda AF'nin tespiti ve uygun şekilde tedavisi çözüm bekleyen önemli bir sorundur. Genel olarak AF etiopatogenezinde yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve obezite gibi etmenler ile reentri, elektriksel ve yapısal remodeling ve inflamasyon gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Son dönemde ise epikardiyal yağ ve atriyal fibrilasyon ilişkisi araştırılan konulardandır. Kalıcı kalp pili olan hastalarda atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilgili faktörler ve ön gördürücüleri konusunda ise veriler daha sınırlıdır. Bu nedenle kalıcı KKP olan hastalarda AF gelişiminin ön gördürücülerini ortaya koyacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu tez çalışmasında kalıcı kalp pili takılan hastalarda gelişen atriyal fibrilasyon ile muhtemel bir ön gördürücü olarak epikardiyal yağ kalınlığı arasındaki ilişki incelendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kalıcı Kalp Pilleri

Kalıcı kalp pilleri (KKP) intrinsek kardiyak aktiviteyi algılayıp (sense), miyokarda uyarı verebilme (pace) özelliği taşıyan cihazlardır. Temel olarak 3 komponentten oluşurlar.

1. *Nabız jeneratörü*: Dış yüzeyi titanyumla kaplı, içine elektrod ucunun bağlandığı konnektör blok monte edilmiş, uzun ömürlü (>10 yıl) ve küçük ebatlı bir batarya ile onunla bütünleşik çok sayıda elektronik devreden oluşur. Elektronik devreler kalpten gelen verileri alıp işler ve programcı tarafından belirlenen ayarların uygulanmasını sağlar (1).

2. *Elektrod*: Kalpten gelen sinyalleri nabız jeneratörüne, nabız jeneratöründen gelen uyarıları da kalbe ileten, içi metal alaşım tellerden, dışı da iletken yüzeylerin vücutla temasını ve korozyonunu önleyecek şekilde iletken olmayan silikon ve poliüretan kılıftan üretilmiş kablolardır (2). Distal uç, kondüktör (iletken kısım) ve konnektör olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Distal uç miyokarda temas eden kısımdır. Elektrodlar bu kısmın sabitlenmesine göre aktif veya pasif olarak isimlendirilirler. Pasif elektrodların ucunda implantasyon sırasında sağ ventrikülün trabeküler yapısına tutunan tırnaklar yer alır. Bunlar kolay sabitlenen ve sık kullanılan elektrodlardır. Aktif elektrodlar ise uç kısımlarındaki helikal vida ile miyokarda sabitlenirler. Sağ kalpte dilatasyon, basınç artışı ve konjenital kalp hastalığı durumlarında tercih edilirler. Pasif elektrodlardan farklı olarak miyokardın istenilen bölgesine yerleştirilebilmektedirler. Farklı elektrodlara ait özellikler Tablo 1' de görülmektedir.

3. *Programcı*: Kalp pili sistemlerine uzaktan, telemetrik yolla bağlanabilen özelleşmiş bilgisayarlardır. Her KKP üreticisinin kendisine ait bir programcısı vardır.

**Tablo 1.Elektrod Çeşitleri**

Atriyal elektrod	Atriyumu algılar ve uyarır. Aktif veya pasif uç yapısında olabilir
Ventriküler elektrod	Ventrikülü algılar ve uyarır. Aktif veya pasif uç yapısında olabilir
Koroner sinüs elektrod’i	Sol ventrikülü uyarır. Aktif veya pasif uç yapısında olabilir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde kullanılır.
Tek geçişli ventriküler elektrod	Hem atriyum hem ventrikülü algılar ancak yalnızca ventrikülü uyarır.
Epikardiyal elektrod	Torakotomi ile yerleştirilir. Günümüzde kullanımları sınırlıdır.

### **2.1.1 Tarihçe**

İlk kalp pili 1958’de Senning tarafından Adams Stokes atakları olan bir hastaya implante edilmiştir (3). Pilin iki elektrodu sol torakotomi ile miyokarda implante edilmiş, bataryası ise karın duvarına yerleştirilmişti. İlk implantasyondan günümüze kalıcı kalp pili teknolojisi hızla gelişmeye devam etmektedir. Dünya üzerinde KKP implantasyon sayıları her geçen gün artmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Sadece ABD’de 1993-2009 yılları arasında 2.9 milyon hastaya KKP implante edilmiştir (4).

### **2.1.2 Kalıcı Kalp Pillerinin Sınıflandırılması**

2002 yılında North American Society of Pacing and Electrophysiology and the British Pacing and Electrophysiology Group (NASPE/BPEG) tarafından, KKP’ler için 5 haneli bir kodlama sistemi geliştirilmiştir (5). Pillerin fonksiyonlarına göre isimlendirildiği bu tanımlama sistemine göre;

I. hane uyarılan boşluğu, II. hane algılanan boşluğu tanımlamaktadır. (A: atriyum, V: ventrikül, D: atriyum ve ventrikül, O: Hiçbiri). Bazı üreticiler I. ve II. haneler için S kodunu da kullanmaktadır. S kodu cihazın tek boşlukta çalıştığını göstermektedir.

III. hane cihazın algıladığı uyarıya verdiği yanıtı tanımlamaktadır. I kodu, kalpten intrensek aktivite algılandığında uyarının inhibe edilmesini, T kodu, algılanan

intrensek aktivite sonucu uyarı tetiklendiğini, D kodu ise hem inhibisyon hem de tetikleme yapıldığını göstermektedir. (D yalnızca çift odacıklı sistemlerde uygulanabilir)

IV. hane programlanabilirlik ve hız ayarlaması yapılmasını tanımlar. O kodu noninvaziv programlama ile KKP ayarlarında değişiklik yapılamayacağını, P kodu basit programlamayı (1 veya 2 değişken), M kodu çoklu programlamayı (3 veya daha fazla değişken), C kodu cihazın telemetri özelliği olduğunu ve programcı ile noninvaziv bağlantı kurabildiğini gösterir. R kodu ise cihazın kalp hızını intrinsek kalp aktivitesinden bağımsız başka parametrelerle değiştirebildiğini tanımlar. Tüm modern KKP'ler M ve C özelliğindedir.

Son olarak V. hane cihazın birden çok bölgeden uyarılabilirliğini göstermektedir. Tablo 2'de NASPE/BPEG tarafından önerilen kodlama sistemi görülmektedir (5)

**Tablo 2. Kalıcı Kalp Pillerinin İsimlendirilmesi**

I	II	III	IV	V
O=Hiçbiri	O=Hiçbiri	O=Hiçbiri	O=Yok	O=Hiçbiri
A=Atriyum	A=Atriyum	I=İnhibisyon	P=Basit Program	A=Atriyum
V=Ventrikül	V=Ventrikül	T=Tetikleme	M=Çok Programlı	V=Ventrikül
D=Dual (atriyum ve ventrikül)	D=Dual (atriyum ve ventrikül)	D=Dual (inhibisyon ve tetikleme)	C=İletişim Özellikli	D=Dual (atriyum ve ventrikül)
			R=Hız Ayarlaması	

### 2.1.3 Kalıcı Kalp Pili Tipleri ve Modları

Kalıcı kalp pilleri elektrodun yerleştirildiği boşluğa göre tek, çift veya üç odacıklı olarak tanımlanabilirler (6).

#### a. Tek Odacıklı Kalp Pilleri

Elektrod sadece atriyuma ya da ventriküle yerleştirilmiştir. Sadece atriyal elektroda sahip sistemler günümüzde daha az kullanılmaktadır.

**AAI mod:** Atriyuma yerleştirilmiş elektrod ile hem algılama hem uyarım yapmaktadır. Atriyumun ihtiyacına göre uyarı verilir. Atriyoventriküler bloğu olmayan ve sinüs düğümünde sorun olan hastalarda kullanılmaktadır.

**VVI mod:** Ventriküle yerleştirilen elektrod ile ventrikülden intrinsek kalp hızını algılayıp ventriküle uyarı vermektedir. Ventrikülden algılanan hız belirlenen alt hızın üzerinde ise uyarı engellenmektedir. Ventrikül hızı düşük kronik AF'li hastalar için kullanılabilir.

**AOO ve VOO modları:** Magnet modu olarak da bilinir. Manyetik alana maruz kaldığında, KKP intrinsek aktiviteden bağımsız olarak asenkron bir şekilde, belirlenen alt hızdan uyarı verir. Sürekli kullanım için uygun değildirler. Elektrokoter kullanımı gibi özel durumlarda kullanılırlar.

### **b. Çift Odacıklı Kalp Pilleri**

**DDD mod:** Bu modda sağ atriya ve sağ ventriküle yerleştirilen elektrodlar ile hem atriya, hem de ventrikülden algılama ve uyarım yapılır.

1. D ile atriyoventriküler (AV) sıralı uyarım, 2. D ile iki boşluktan algılama, 3. D ile inhibisyon ve P ile senkron uyarı yapabilmemesi simgelenmektedir. Algılanan atriya aktivitesi atriyal uyarıyı, ventrikül aktivitesi ise ventriküler uyarıyı inhibe eder. Algılanan aktiviteler kalp pilinin programlandığı hızın altına düştüğünde, atriyal ve/veya ventriküler uyarı verilir. Atriya aktivitesinden sonra programlanan AV uyarı süresi içinde ventrikül aktivitesi saptanmazsa, ventriküle uyarı verme tetiklenir. Sinüs ritmi ile birlikte AV ileti bozukluğu veya sinüs bradikardisi olan hastalarda DDD mod en fizyolojik seçenektir.

**DDI mod:** DDD moda benzer. Atriya ve ventrikülün ikisi de algılanmakta, ikisine de uyarı verilmektedir. Atriya aktivitesi ventriküle uyarı vermeyi tetiklemez, fakat inhibisyon söz konusudur. Yüksek hızlı atriyal fibrilasyon ve atriyal flutterde, gelişebilecek yüksek hızlı ventriküler cevabı önlemek için kullanılan uyarı verme şeklidir. KKP'lerde otomatik mod değişikliği programı ile uygulanabilir.

**DVI modu:** Hem atriya hem de ventriküle uyarı verirken sadece ventrikülü algılar. Atriya algılanmadığı için intrinsek atriyal aktiviteyi senkronize ventriküler uyarılar takip etmez. Alt hız sınırında sabit atriyal uyarı verilir. Sık ventriküler aritmi varlığında, hız baskılayıcı ilaç tedavisi eşliğinde bu KKP modu kullanılabilir.

**VDD mod:** Sağ ventriküle yerleştirilen tek VDD elektrod ile ventrikülün kalp hızını algılar ve ventriküle uyarı verir. Ayrıca atriyum aktivitesini algılayan “yüzen elektrot” kısmı mevcuttur. Böylece atriyal aktivite algılanır ancak sadece ventriküler uyarı yapılır. Sinüs ritminde ile birlikte AV ileti bozukluğu olan hastalarda kullanılabilir. Belirlenen alt hızdan daha düşük ventrikül hızına sahip sinüzal bradikardi gelişirse VVI modla çalışacağı için AV senkronizasyon bozulabilir.

### **c. Üç Odacıklı Kalp Pilleri**

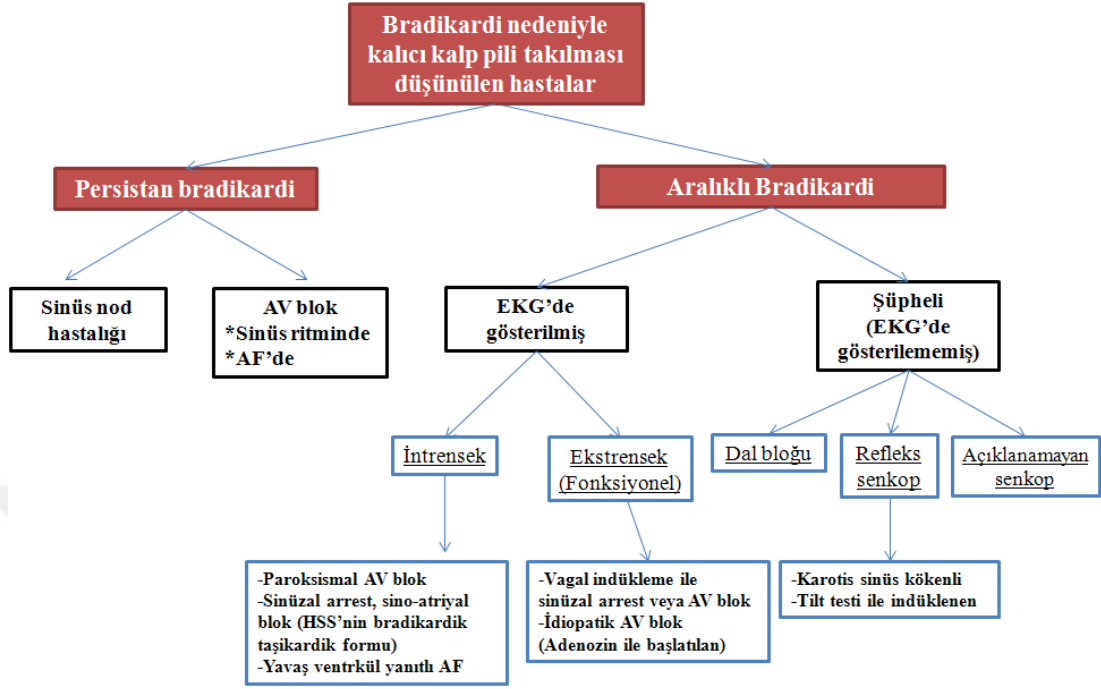
Sağ atriyum ve sağ ventrikül elektrodlarına ek olarak sol ventriküle uyarı verecek koroner sinüs elektrodu mevcuttur. İnterventriküler ileti gecikmesi ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sol ventrikül lateral duvarının koroner sinüsten, septumun ise sağ ventrikülden eşzamanlı uyarılarak sol ventrikülün senkronize kasılması için geliştirilen kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) sırasında kullanılmaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için genellikle defibrilatör özelliği olan KRT-D kullanılmakla birlikte yalnızca uyarım özelliği olan KRT-P de kullanılabilir.

### **d. Elektrodsuz Kalp Pilleri**

Günümüzde sadece ventriküler uyarı için kullanılan 2 elektrodsuz kalp pili sistemi mevcuttur (Nanositim ve Micra). Transkateter yolla implante edilen bu pillerin boyutları oldukça küçüktür. İlk yayınlanan sonuçları başarılı olan ve uzun dönem çalışmaları devam eden bu sistemlerin, ilerleyen zamanlarda uygun endikasyonlarda, komplikasyonları fazla olan klasik kalp pili sistemlerinin yerini alması muhtemeldir (7, 8).

#### **2.1.4 Kalıcı Kalp Pili Endikasyonları**

Kalıcı kalp pili takılmasının temel endikasyonu bradiartimilerdir. Şekil 1’de Avrupa Kardiyoloji Birliği’nin (AKB) 2013 kalp pili ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi kılavuzunda KKP takılması düşünülen bradikardik hastalar için önerilen ayırıcı tanı algoritması görülmektedir (9).



**Şekil 1. Kalıcı kalp pili planlanan bradikardik hastalarda ayırıcı tanı**

EKG: Elektrokardiyografi, AV: Atriyoventriküler, AF: Atrial fibrilasyon, HSS: Hasta sinüs sendromu (2013 AKB kalp pili ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi kılavuzundan uyarlanmıştır)

### A. Persistan (Kalıcı) Bradikardi

Sinüs nodu hastalığı olan hastalarda, KKP endikasyonu koymada belirleyici olan, semptom varlığıdır. Semptomları kesin olarak bradikardiye bağlı olan hastalara *Sınıf 1* endikasyonla; kesin kanıt olmasa bile semptomları bradikardi ile ilişkili bulunan hastalara ise *Sınıf 2b* endikasyonla KKP takılması önerilmektedir.

Üçüncü derece AV blok (AV tam blok) veya 2. derece (mobitz tip 2) AV blok olan hastalara semptomdan bağımsız olarak *Sınıf 1* endikasyonla; 2. derece (mobitz tip 1) AV bloğu olan hastalardan elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) ile intra veya infra his olduğu gösterilenlere *Sınıf 2a* endikasyonla KKP takılması önerilmektedir.



## **B. Aralıklı Bradikardi**

Sinüzal arrest veya sinoatriyal bloğa bağı aralıklı semptomatik bradikardi ve hasta sinüs nodu olan hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla KKP önerilmektedir.

İntrensek aralıklı 2. veya 3. derece AV bloğu olan sinüs veya AF ritmindeki hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi C) endikasyonla KKP önerilmektedir.

$\geq 40$  yaş, tekrarlayıcı ve öngörülemez refleks senkobu, sinüzal arrest, AV blok veya her ikisinin kombinasyonuna bağı dökümente pauseleri olan hastalarda *Sınıf 2a* endikasyonla KKP önerilmektedir.

Senkop hikâyesi ve sinüzal arrest, sinoatriyal blok veya AV bloğa bağı  $>6$  sn dökümente pauesi olan asemptomatik hastalara *Sınıf 2a* endikasyonla KKP takılması önerilmektedir.

## **C. Dökümente Edilmemiş Şüpheli Bradikardi**

Dal bloğu, açıklanamayan senkobu + EFÇ bulguları pozitif olan (HV intervali  $\geq 70$ ms veya atriyal uyarım veya ilaç uygulaması ile 2. veya 3. derece his purkinje bloğu olması) hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi B). endikasyonla; semptom olsun ya da olmasın değışen dal bloğu olanlarda *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi C) endikasyonla KKP önerilmektedir. Dal bloğu olup, tanısal araştırmalarda senkop sebebi açıklanamayan seçilmiş hastalarda *Sınıf 2b* endikasyonla önerilebilir.

Kardiyoinhibitör karotis sinüs sendromu ve tekrarlayan, öngörülemez refleks senkobu olan hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla önerilmektedir. Tilt testinde kardiyoinhibitör yanıtı ve sık tekrarlayan, öngörülemez refleks senkobu olan ve  $>40$  yaş olup alternatif tedavinin başarısız olduğu hastalarda *Sınıf 2b* endikasyonla; açıklanamayan senkobu olan ve adenozin testi pozitif olan hastalarda senkop ataklarını azaltmak için *Sınıf 2b* endikasyonla KKP önerilebilir.

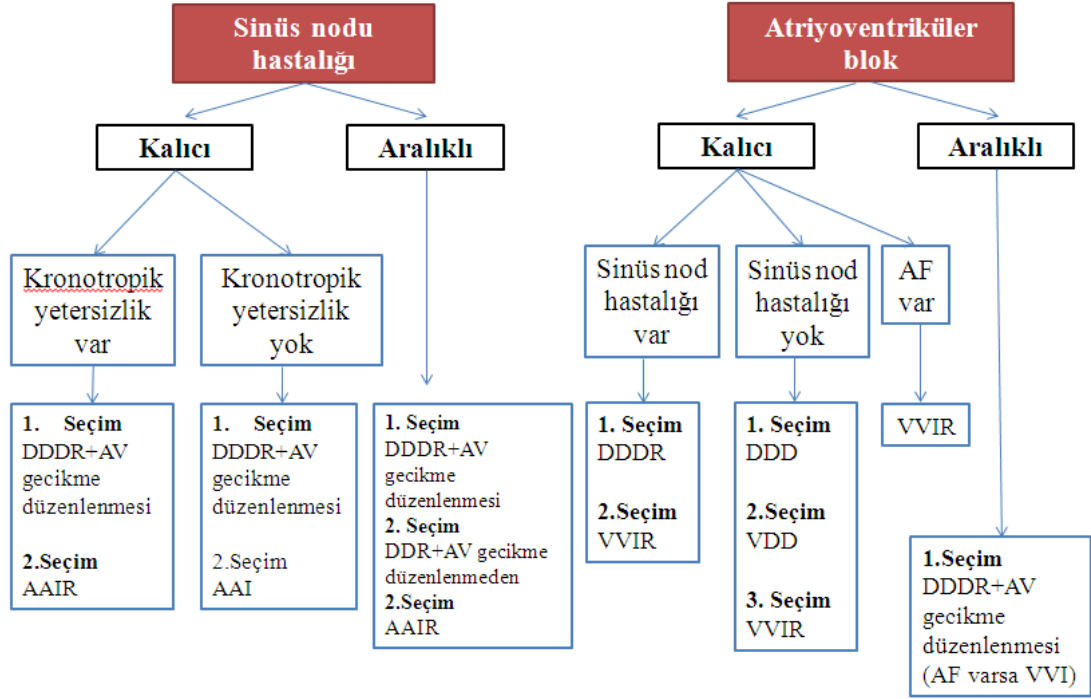
Açıklanamayan senkobu olan ve bradikardi veya ileti anormalliğı gösterilemeyen hastalarda KKP takılması önerilmemektedir (*Sınıf 3*).

### 2.1.5 Kalıcı Kalp Pili Seçimi

İmplant edilecek KKP türüne karar verirken kişinin yaşı, fiziksel performansı, bazal elektrokardiyografi (EKG) özellikleri, işlem öncesi ekokardiyografi (EKO) bulguları gibi kriterler dikkate alınmalıdır. Bunun dışında kalp pillerinin çalışma prensiplerine göre hastaya en uygun modlu pilin seçilmesi, implantasyon sonrası takip ve pil ayarları için önemlidir.

Yapılan çalışmalarda çift odacıklı pil sistemlerinin sinüs nod hastalığı veya AV bloğu olan hastalarda tek odacıklı pillere kıyasla önemli faydaları olduğu gösterilmiş, ancak mortalite açısından fark bulunmamıştır. Çift odacıklı sistemlerinin kalp yetmezliği ile arasında bir ilişki saptanmazken, inme ve AF ile daha az ilişkili olduğu bulunmuştur. VVI kalp pili takılan hastaların yaklaşık ¼'ünde pacemaker sendromu geliştiği, DDD kalp pili olan hastaların ise egzersiz kapasitelerinin, kalp hızı değişkenliği göstermeyen sabit hızlı VVI pili olanlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Tüm bu olumlu özelliklere rağmen DDD pillerde ek elektrod kullanıldığı için işlem daha pahalı, işlem süresi daha uzun ve komplikasyon riski daha fazladır (6).

Şekil 2'de AKB 2013 kalp pili ve kardiyak resenkronizasyon kılavuzunun sinüs nod hastalığı ve AV blok hastalarında KKP seçimi için önerdiği algoritma görülmektedir.



\*Düşük EF ve kalp yetmezliği varsa KRT düşünülmelidir.

**Şekil 2. Sinüs düğümü hastalığı ve atriyoventriküler blok varlığında kalıcı kalp pili seçimi AV:** Atriyoventriküler; AF: Atriyal fibrilasyon, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi. (2013 AKB kalp pili ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi kılavuzundan uyarlanmıştır.)

### 2.1.6 Özel durumlar

Akut miyokart enfarktüsü, mitral ve aort kapak cerrahisi transkateter aort kapak implantasyonu ve kalp nakli yapılan hastalarda ileti bozukluğu gelişebilir. Bu hastalarda işlem sonrası KKP implantasyonu gerekebilir.

Benign bir durum olarak bilinen 1. derece AV blok durumunda PR>0.3 sn ise pacemaker sendromunda görülen klinik ortaya çıkabilir, bu durumda bu hastalarda DDD kalp pilleri tercih edilebilir (9, 10).

### 2.1.7 Kalıcı Kalp Pili Olan Hastaların Takibi

Kalp pili olan hastaların belirli aralıklarla takibi gerekir. Genel olarak ilk 6 ayda 2 kez, tek odacıklı piller için 12 ayda bir, çift odacıklı piller içinse 6 ayda bir takip önerilir (11).

Kalp pili olan bir hasta değerlendirilirken klinik ve cihaza ilişkin öykü dikkatli alınmalı, sistematik klinik değerlendirme yapılmalıdır. Pil disfonksiyonu ile ilişkili olabilecek senkop, presenkop, halsizlik, dispne, ortopne, çarpıntı gibi semptomların yanı sıra diyafram uyarısı için hıçkırık varlığı ve göğüs ön duvarında kas kasılması olup olmadığı (elektrod perforasyonu için) sorgulanmalıdır. Fizik muayenede pil cebi enfeksiyon ve erozyon açısından değerlendirilmeli, kalp yetmezliği bulguları araştırılmalı, EKG değerlendirilmeli, gerekirse anteroposterior ve lateral akciğer grafisi çekilmelidir.

Tablo 3'te KKP'li hastaların değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken bilgiler görülmektedir.

**Tablo 3. Kalıcı Kalp Pili ile İlgili Değerlendirilmesi Gereken Bilgiler**

Hasta bilgileri	Nabız jeneratörü	Elektrod sistemi
✓ İsim	✓ Üretici	✓ Üretici
✓ Pil endikasyonu	✓ Model	✓ Model
✓ İmplantasyon raporu	✓ Seri numarası	✓ İmplantasyon tarihi
✓ Tanı	✓ İmplantasyon tarihi	✓ Alarmlar
✓ Kullanılan ilaçlar	✓ Alarmlar	✓ Polarite ve fiksasyon mekanizması
✓ Yakın zamanda travma, kardiyoversiyon, defibrilasyon, manyetik alan ve elektrokoter maruziyeti öyküsü	✓ Güncel programlama	✓ Pin türü
	✓ Başlık tipi	✓ İzolasyon malzemesi
	✓ Cihaz özellikleri	

Pil değerlendirmesi yapılırken mutlaka pil firmasının ismi bilinmeli ve uygun programcı kullanılmalıdır. Programcı ile yapılan her değerlendirmede batarya voltajı, batarya ömrü, elektrot dirençleri, algılama ve uyarı eşikleri değerlendirilmelidir. Çoğu modern KKP'de pil ömrü bittiğinde (EOL: End of life) ve pil ömrü azalıp batarya değişim zamanı (ERI: elective replacement interval)'ı geldiğinde uyarı mesajı verilir. Elektif batarya değişimleri 3 ay içerisinde, batarya ömrü bittiyse hemen yapılmalıdır.

300-1400 ohm arası elektrot dirençleri normal kabul edilmektedir. Çoğu cihazda otomatik yapılan ölçümler ile direnç seyri grafik olarak gösterilir ve anormal değerler varsa uyarı mesajı verilir.

Pil ölçümü yapılırken hastaya EKG veya monitör bağlanarak ölçümler ve ayarlar hem programcı ekranından hem de eksternal olarak eş zamanlı değerlendirilmelidir.

Modern kalp pillerinde aritmilerin kaydedildiği holter fonksiyonu vardır. Pilden elde edilen kayıtlarda hastanın fark etmediği veya semptom oluşturmayan patolojilerin yanı sıra, yakınmalarını açıklayan aritmiler tespit edilebilir. Aritmi tespit edilirse pil bu konuda aritmi tarihi, saati, sıklığı, süresi gibi bilgileri kaydeder ve uyarı mesajı ile bildirir. Örneğin hastada bir taşiaritmi gelişirse pil tanımlanan algoritmalara göre bu aritmiyi ayırt eder. Yine tanımlanan kriterlere göre bu atağı sonlandıracak bir tedaviyi uygular ve tüm anormal durumlar pil tarafından kayıt edilir. Programcı ile pile bağlanıldığında bu kayıtlar geriye doğru taranır. Aritminin türü, başlangıcı, sonlanması, pilin algılaması ve uyguladığı tedaviler değerlendirilir. Pili hastalarda aritmi tanısının konması ve uygun şekilde tedavi edilmesi gerekir. Özellikle DDD KKP'li hastalarda gelişebilecek AF varlığı açısından dikkatli olunmalıdır (12).

### **2.1.8 Kalıcı Kalp Pilleri ile İlişkili Sorunlar**

Kalıcı kalp pilleri ile ilgili erken ve geç dönemde komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kalp pili endikasyonu koyulan ve KKP implante edilen hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle kalp pillerine ilişkin sorunları bilmek, önlem almak ve tedavilerini yapmak morbidite ve mortalitenin önlenmesi ve azaltılması açısından daha fazla önem kazanmaktadır.

1998 yılında yapılan bir çalışmada çift odacıklı pil implante edilen 407 hastanın %6.1'inde komplikasyon geliştiği, operatörün yeteneği, tekniği ve tecrübesinin komplikasyon gelişimini etkilediği rapor edilmiştir (13). İntrakardiyak defibrilatör (İKD) implantasyonu ile ilgili bir çalışmaya göre cihaz takılmasına ait komplikasyonlar (% 1.3-3.5 oranında) ve majör komplikasyon oranları en az elektrofizyologlar tarafından yapılan işlemlerde görülmüştür (14).

Pillerle ilgili sorunlar implantasyonla ilgili olabileceği gibi sonrasında fizyolojik ve anatomik değişiklikler veya dış etkilere bağlı da ortaya çıkabilir. Bu sorunların tespiti ve çözümü hayati önem taşır. Bu yüzden hastalar önerilen belirli aralıklarla rutin kontrollere çağrılmalı, öykü, fizik muayene ve EKG bulguları değerlendirilmeli, programcı ile ölçümler yapılmalı, gerekirse akciğer filmi ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir.

Pil disfonksiyonu mekanik yani cihazın bileşenlerindeki fiziksel sorunlardan veya yazılımsal sorunlardan ortaya çıkabilir. Pillerle ilgili sorunlar implantasyonla ilgili olabileceği gibi sonrasında fizyolojik ve anatomik değişiklikler veya dış etkilere bağlı da ortaya çıkabilir (6).

### **1. Venöz Giriş Yeri Komplikasyonları**

Günümüzde elektrod yerleşimi için en sık kullanılan giriş yolu subklaviyan vendir. Subklaviyan ven ponksiyonu sırasında akciğerlere, subklaviyan artere veya sinirlere doğrudan hasar verilebilir. ve pnömotoraks, hemotoraks, sinir hasarı ve ilişkili paralizi gibi önemli komplikasyonlar görülebilir.

Ayrıca elektrod yapısının özelliği ve anatomik farklılıklar nedeni ile klavikula ve 1. kosta arasında elektrodun sıkışması veya sleeve dikilirken çok sıkı dikiş atılması sonucu elektrod hasar görebilir. Bu yüzden son zamanlarda daha lateral girişimler önerilmektedir. Ancak fazla lateral girişimler de farklı mekanizmalarla elektrod üzerinde stres oluşturmaktadır. Aksiller vene giriş açısının dik olması nedeniyle elektrod kırıkları olabilmektedir.

Hava embolisi ise; kılıf yerleşimi sırasında teknikten bağımsız olarak gelişebilir ve sağ ventrikül (SğV)'den SğV çıkış yoluna gidebilir. Nadiren atriyal septal defekt veya patent foramen ovaleden sol sisteme geçerek inme veya koroner arter embolisine sebep olabilir. Valf yapısında kılıf kullanımı hava embolisi riskini azaltır (5).

## 2. Elektrod ile İlişkili Sorunlar

Kalp pillerinin en zayıf ve hassas kısımları elektrodlardır. İlk takılmalarından itibaren ömür boyu farklı fiziksel ve kimyasal etmenlere maruz kalırlar. Tekrarlayan sürtünme ve basınca maruziyet sonrası elektrod izolasyonu veya iletkenler zarar görebilir. Elektrod izolasyonundaki hasar, elektrod empedansında (direncinde) azalmaya sebep olurken, iletkenlerdeki hasar empedansı artırır. İzolasyon ve iletken hasarı, gürültü, aşırı algılama veya uyarı yapamamaya sebep olabilir. Elektrod empedansındaki büyük değişimler (normal aralıkta olsa bile) elektrod hatasını gösterir. Modern cihazlarda elektrod empedansı ile ilgili sorun algılandığında elektrod polaritesi otomatik olarak unipolara çevrilir. Bu durum pil fonksiyonu düzeltilene kadar geçici koruma sağlar. Eski nesil elektrodalarda daha sık karşılaşılan elektrod kırıkları da günümüzde daha az görülmekle birlikte elektrod disfonksiyonu sebeplerinden birisidir.

Elektrodlarla ilgili en sık karşılaşılan sorun elektrodun yerinden oynamasıdır. Başlangıç pozisyonunun optimal olmaması, elektrodun gerginliğinin fazla olması, elektrod ucunun iyi sabitlenememesi ve operatörün tecrübesizliği dislokasyon riskini artırır. Elektrod yerleştirilirken bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi atriyal fibrilasyon gibi aritmiler gelişebilir. Ayrıca elektrodun akut veya subakut perforasyonu konusunda da dikkatli olunmalıdır. Elektrodun tutunduğu bölgede aşırı fibrozis gelişirse elektrodda algılama kusuru görülebilir. Uzun dönemde ise elektrodun uyarı vermesi yüksek voltajlarda bile mümkün olmaz (çıkış bloğu).

Damar içinde 1 veya daha fazla elektrod varlığı, subklaviyan vende derin ven trombozuna sebep olabilir. Subklaviyan, aksiller veya sefalik ven trombozu gelişirse üst ekstremitede ağrı ve şişlik meydana gelir. Trombüs yayılarak vena kava superior (VKS)'a, hatta serebral ven sinüsüne ilerleyebilir. Elektrodun triküspit kapaktan geçişine ve elektrodun takılması-çıkarılması sırasında gelişen korda hasarına bağlı farklı derecelerde triküspit yetmezliği ortaya çıkabilir. Ayrıca elektrod üzerinde gelişebilecek trombüs ve enfeksiyon triküspit kapağa yayılabilir.

Twidler's sendromunda jeneratörün hasta tarafından, genellikle bilinçsiz olarak döndürülmesine bağlı olarak elektrodlar hasar görür ve yavaş yavaş cilt dışına çıkar.

### **3. Nabız Jeneratörü İle İlişkili Sorunlar**

Pil sisteminin düzgün çalışması için elektrodun konnektör bloğa doğru şekilde bağlanması ve vida ile sıkıştırılması gerekir. Bazen elektrod bloğa yerleştirilirken içeride kalan hava "gürültüye" sebep olabilir.

Nabız jeneratörünün yer aldığı cep genellikle hasta tarafından iyi tolere edilir. İşlem sonrasında cep bölgesinde enfeksiyon, hematoma, seromaya bağlı ödem ve kızarıklık görülebilir. Genellikle anitagregan ve antikoagulan kullanımının devamına bağlı hematoma gelişir. Pilin cep içine fiksede edilmemesi zamanla yerinden oynamasına, elektrodun germesine ve cildi erode etmesine sebep olabilir. Erozyon gerçekleşirse pil kontamine olabileceğinden jeneratör ve elektrodun çıkartılması gerekebilir.

Bataryalar ile ilgili en sık karşılaşılan sorun pil ömrünün bitmesidir. Pil ömrü bitimine yakın jeneratör VVI moduna geçmektedir. Uygunsuz cihaz programlaması, pace eşliğinin yükselmesi, mekanik travma, elektrokoter veya MRG'ye maruziyet gibi elektrod veya hasta ile ilgili sorunlar pil ömrünün erken bitmesine yol açabilir. Cihazın doğrudan radyasyona maruziyeti cihaz devrelerini etkileyebilir ve cihazda resetlenmeye sebep olabilir. Cihazla ilgili belirlenen güvenli dozdan daha fazla radyasyon alındıysa bataryanın değişimi gerekebilir. Bataryanın tamamen bitmesi durumunda programcı ile bağlantı kurulamayabilir.

### **4. Enfeksiyon**

Kalıcı kalp pili enfeksiyonları hasta için oldukça riskli ve tedavisi zor bir komplikasyondur. İşlemin steril koşullarda gerçekleştirilmesi enfeksiyonların önlenmesindeki en önemli basamaktır. Pil bölgesinde gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi için profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Diyabetes mellitus (DM), renal yetmezlik ve hematoma varlığı enfeksiyona yatkınlık oluşturan durumlardır. Cep enfeksiyonlarının çoğu cilt florasından kaynaklanmaktadır.



Stafilococcus aureus'a bağlı gelişen akut enfeksiyonlar genellikle birkaç hafta içinde klinik bulgu verirler. (6, 15).

## 5. Pacemaker Sendromu

Pacemaker sendromu pil modundan bağımsız olarak AV senkronizasyon bozukluğu veya AV senkronizasyonun yeterli olmamasından dolayı oluşan klinik tablodur. İyatrojenik olarak gelişir. Nefes darlığı, baş dönmesi, yorgunluk, çarpıntı, boyun veya karında atım hissi, öksürük, baş ağrısı, göğüs ağrısı hatta bilinç bozukluğu bile görülebilir. Semptomlar hafiften şiddetliye doğru değişir. (16).

## 6. Aritmiler

Kalıcı kalp pili olan hastaların takibinde semptom veren ya da vermeyen çeşitli aritmiler izlenebilir. Bu aritmiler doğrudan pil ve fonksiyonları ilişkili olabileceği gibi hastanın özellikleri (yaş, eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı, yapısal kalp hastalığı varlığı vb.) ile ilişkili olarak kişinin normal hayatında karşılaştığı aritmiler de olabilir. Uygun pil ayarlarının yapılmaması, algılama kusuru, kas potansiyellerinin algılanması, elektromanyetik etkilenme veya elektrod sorunlarından ritim bozuklukları ortaya çıkabilir (6, 17).

### *Sinyal karışması (Crosstalk)*

Çift odacıklı kalp pillerinde elektrod tarafından bulunduğu boşluk dışındaki bölgeden yanlış elektriksel aktivite algılanması ve pil çalışmasının etkilendiği bir algılama kusurudur. Atriyal uyarının ventrikül aktivitesi olarak algılanması özellikle pil bağımlı hastalarda ölümcül olabilecek ventrikül uyarımının önlenmesine yol açar (6).

### *Uygunsuz mod değişimi*

Hızlı atriyal aktivite algılandığında piller otomatik olarak ayarlarını değiştirebilir. Ancak bazen ventriküler uyarılar, atriyal aktivite olarak algılanarak uygunsuz mod değişimine sebep olabilir(6).

### *Pil aracılı taşikardi (Pacemaker mediated)*

Çift odacıklı kalp pillerinde görülür. İki türü vardır; sonu olmayan halka taşikardi (Endless loop tachycardia) ve doğal atriyal uyarıma bağlı taşikardi. sonu olmayan halka taşikardide ventriküler uyarım retrograd olarak AV noda iletilirse endojen atriyal aktivite olarak algılanır ve taşikardi indüklenir. Sıklıkla ventriküler erken vuru sonucu başlar (18). Doğal atriyal uyarıma bağlı taşikardide ise atriyal fibrilasyon veya fluttera eşlik eden yüksek dereceli blok varsa pil yapay bir baypas yolu gibi kullanılmış olur ve pil belirlenen üst sınıra yakın bir hızda çalışır (19).

### *Atriyoventriküler desenkronizasyon aritmisi*

İki odacıklı pillerin sensörler veya ayarlanan alt hız nedeni ile yüksek hızlı çalışması sonucu gelişen halkasal aritmidir. Bu süreçte oluşan bir AV disosiasyon döngüsü aritmeyi tetikler (20).

### *Ventriküler taşikardi*

Atriyal efektif olmayan uyarım sonrasında pil ventriküloatriyal refraktör periyotta olduğundan takip eden ventrikül uyarısı algılanmayabilir. Bu sırada oluşacak ventrikül uyarımı refraktör periyoda denk gelirse VT indüklenebilir (21).

### *Atriyal fibrilasyon*

Kalp pili olan hastalarda tespit edilen en önemli aritmilerden biri morbi-mortaliteyi etkileyen atriyal fibrilasyondur. Prevalansı sık olduğundan ayrı bir konu olarak ele alınacaktır.

## 2.2 Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen kardiyak aritmidir. Düzensiz atriyal elektriksel aktiviteye bağlı atriyal mekanik işlevlerin bozulduğu tipik EKG bulguları (düzensiz, tekrarlamayan RR aralığı, P dalgasının yokluğu, atriyal siklus aralığı  $<200$  msn/atriyal hız  $>300$  atım/dk) olan supraventriküler bir aritmidir. Atriyal fibrilasyon tespiti için 12 derivasyonlu EKG veya en az 30 saniyelik bir ritim şeridinde AF elektrokardiyografik özelliklerinin dökümente edilmesi gerekir (22).

Güncel kılavuzlarda 5 ayrı atriyal fibrilasyon tipi tanımlanmıştır.

*İlk defa teşhis edilen atriyal fibrilasyon atağı:* AF öyküsü olmayan bir hastada ilk kez saptanan AF atağıdır. 48 saat içinde başladığı düşünülen AF atağı “yeni tanı AF” olarak isimlendirilir. Yeni tanı AF tanımı, AF atakları asemptomatik olabileceğinden AF'nin ilk kez olduğunu göstermez. İlk AF atağı ister kendi sonlansın, isterse medikal veya elektrikse kardiyoversiyon ile sonlandırılınsın bazen yıllarca tekrar etmeyebilir. Atriyal fibrilasyon ataklarının  $\geq 2$  kez tekrarlaması durumu “rekürren veya kronik AF” olarak tanımlanır. Kronik AF kendi içinde 3 gruba ayrılır:

*Paroksizmal AF:* 7 günden ve genellikle 48 saatten az süren, spontan ya da girişimle sonlanan AF atağıdır.

*Persistan (ısrarcı) AF:* 7 günden fazla sürer, medikal veya elektriksel kardiyoversiyon ile sonlanır. Persistan AF süresi 1 yılın üzerinde ise “uzun süreli persistan AF” olarak tanımlanır.

*Kalıcı AF:* Sürekli olan ve tedavi ile sinüs ritmine dönmeyen AF'dir.

Paroksizmal AF'li hastaların %8'i 1 yılda, %20'si ise 4 yılda kalıcı AF'ye progrese olur (22-24).

Atriyal fibrilasyon ayrıca etiyojisine göre valvüler ve non-valvüler AF olarak sınıflandırılabilir. Romatizmal mitral darlık, protez kapak ve mitral kapak tamiri durumlarından birisi varsa valvüler AF, bu durumlar yoksa non-valvüler AF tanımı

kullanılır. Valvüler-non valvüler AF ayırımı özellikle oral antikoagülan tedavi tercihinde önemlidir (24).

### **2.2.1. Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi**

Atriyal fibrilasyonun genel popülasyonda görülme sıklığı %2.3-3.4'tür ve insidansı giderek artmaktadır (25). 2008'de yapılan TEKHARF çalışmasına göre Türkiye'de AF prevalansı %1,3'tür (26). Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülür. Ölüm riskini yaklaşık 2 kat, inme ve tromboemboli riskini 5 kat arttırmaktadır (22, 27). Hem AF hem de inme ile ilgili semptomlar hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca tanısı, tedavisi ve takibi sağlık sistemine büyük mali külfetler getirmektedir (23). Atriyal fibrilasyon sessiz olarak da seyredebilir. 75-76 yaşlarında, bilinen AF'si olmayan hastalarda yapılan STROKESTOP çalışmasında AF sıklığı %3 olarak tespit edilmiştir (28). AF sıklığı yaşla beraber artmaktadır. 40-50 yaş arasında AF sıklığı <%0,5 iken 80 yaşında %5-15 arasındadır. 40 yaş üzerindeki bir kişide hayat boyu AF gelişme riskinin %25 olduğu tahmin edilmektedir. Atriyal fibrilasyonun ana klinik etkileri ölüm, iskemik ve hemorajik inme, tromboemboli, hastaneye yatışlarda artış, hayat kalitesi, egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül fonksiyonlarında bozulmadır (22).

### **2.2.2. Atriyal Fibrilasyon Etiyolojisi**

Yaşla beraber AF sıklığı artmaktadır. 65 yaş üzeri hastalarda görülme sıklığı %6-8 arasındadır (29). Atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğu gösterilen diğer durumlar Tablo 4'te görülmektedir. Atriyal fibrilasyonun en fazla ilişkili olduğu durum hipertansiyondur. Hipertansif hastalarda AF riski 1,4 kat artmıştır (30). Hipertansiyonun toplumdaki sıklığı göz önüne alındığında bu artış önemsenmelidir.

**Tablo 4. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili durumlar**

<b>Kalp ile ilgili durumlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertansiyon</li><li>• Koroner kalp hastalığı</li><li>• Romatizmal kalp hastalığı</li><li>• Non-romatizmal kapak hastalıkları</li><li>• Akut miyokard infarktüsü</li><li>• Miyokardit</li><li>• Kardiyomiyopatiler (hipertrofik, dilate veya restriktif)</li><li>• Kalp yetmezliği</li><li>• Konstrüktif perikardit</li><li>• Konjenital kalp hastalıkları</li><li>• Wolf Parkinson White sendromu</li><li>• Kalp cerrahisi</li></ul>
<b>Kalp dışı durumlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diyabet</li><li>• Obezite</li><li>• Metabolik sendrom(31)</li><li>• Obstrüktif uyku apne sendromu</li><li>• Kronik böbrek hastalığı(32)</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Alkol</li><li>• Dijital intoksikasyonu</li><li>• Akciğer hastalıkları (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni, pulmoner emboli, kor pulmonale)</li><li>• Derin ven trombozu(33)</li></ul>

Paroksizmal AF’li hastaların %50’sinde altta yapısal kalp hastalığı bulunmaz. Kalıcı AF’li hastaların ise %80’inde altta yatan kardiyak yapısal bozukluk vardır.

Kalple ilgili veya kalp dışı hastalıklar olmadan, sadece kalbin kendi elektriksel hastalığı olarak ortaya çıkarsa bu duruma da “Lone AF” denmektedir (34).

### **Diğer faktörler**

Birinci derece yakınında AF olanlarda AF sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (35). Genetik geçiş ile ilgili de veriler mevcuttur (36). Doğum kilosu ile AF sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada doğum kilosu arttıkça AF sıklığının arttığı gösterilmiştir (37).

Holter kayıtlarında atriyal erken vuru sıklığı arttıkça AF riskinin arttığı saptanmıştır (38).

Supraventriküler taşikardiler ve atriyal flutterın seyrinde AF’ye dejenerasyon görülebilmektedir (39, 40) Uzun ve kısa QT’si olan hastalarda AF riski artmaktadır.

Bir çalışmada QTc <372 veya >419 msn olanlarda AF sıklığının arttığı belirtilmiştir (41). Adenozinin de vagal tonusu arttırarak AF riskini arttırdığı gösterilmiştir (42). Magnezyum düşüklüğünün özellikle postoperatif dönemde AF sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (43).

İnflamasyon ve CRP yüksekliğinin de AF ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). Ağır öğünler sonrası veya uyku ile vagal AF gelişebilir (45).

Obezite sıklığı tüm dünyada artmakta ve çok önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Obezitenin uzun dönemde AF riskini arttırdığı gösterilmiştir (46). Koyunlarda yapılan bir çalışmada kilo alımı ile daha sık AF ve daha uzun süre AF atağı olduğu, sol atriyum volümünün arttığı, elektrofizyolojik çalışmada atriyal iletim velositesinde azalma, iletim heterojenitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Obez grupta epikardiyal yağ artışının olduğu, atriyal fibrozis ve TGF-b1 proteinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (47).

Atriyal fibrilasyon risk faktörü olarak son dönemde ortaya çıkan diğer bir faktör epikardiyal ve perikardiyal yağ doku kalınlığıdır. Epikardiyal ve perikardiyal yağ artışı ile AF riskinin arttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (48-50). Al Chekatie ve arkadaşları (48) tarafından perikardiyal yağ doku hacminin paroksizmal ve persistan AF ile ilişkili olduğu ve sol atriyum dilatasyonunun ön gördürücüsü olduğu tespit edilmiştir. Mazurek ve arkadaşları (49)'nın epikardiyal yağ dokusunun inflamatuvar aktivitesini pozitron emisyon tomografisi ile gösterdikleri çalışmasında, kontrol grubuna göre AF'li hastalarda epikardiyal yağ dokusunun daha fazla inflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmiştir. Iacobelis ve arkadaşları (51) ise epikardiyal dokunun paroksizmal AF'li hastalara göre kronik AF'li hastalarda daha kalın olduğunu göstermişlerdir. Girerd ve arkadaşları(52)'nin çalışmasında ise persistan AF'li olgularda epikardiyal yağ dokusunun daha fazla olduğu endotel disfonksiyonunun göstergeleri olan sICAM-1 and vWF düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Kalp cerrahisi sonrası hastaların ¼'ünde AF görülebilir. Cerrahi sonrası gelişen atriyal inflamasyon ana sebebidir. Önceden AF hikâyesi olanlarda daha sık görülür (53).

### 2.2.3. Atriyal Fibrilasyonda Patofizyolojik Mekanizmalar

Atriyal fibrilasyonun ortaya çıkmasında rol oynayan birçok faktör ve mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmaları anlayabilmek için normal ritimdeki ve AF'deki hastaların atriyum yapısını ve fizyolojisi bilinmelidir.

Atriyum miyokardı hızlı yanıt verme özelliğindeki dokulardan oluşmuştur. Bu dokular hızlı yanıtı faz 0'daki hızlı sodyum kanalları üzerinden gösterirler. Normal atriyum miyokardının aksiyon potansiyeli ve refrakter periyot süresi kısadır. Bu nedenle hücrel reaktivasyon ve elektriksel uyarım hızlıdır. Kalp hızı arttıkça refrakter periyot daha da kısalmır. Bu fizyolojik ve anatomik özellikler nedeni ile AF'li hastalarda iletim çok karmaşık ve atriyal hız son derece hızlıdır (54).

Yapısal kalp hastalıkları, atriyum ve ventriküllerde yavaş ve ilerleyici bir remodeling gelişmesine sebep olur. Atriyumlarda meydana gelen miyofibroblast proliferasyonu, bağ dokusu birikimi ve fibrozis, kas demetleri ve lokal iletim yollarında elektriksel ayrılmaya yol açarak atriyal fibrilasyonun başlaması ve süreklilik kazanmasına yardımcı olur. Bu elektroanatomik substrat aritminin devamından sorumlu birçok küçük reentran devrenin oluşmasına izin verir (55). Lone AF'si olanlarda bile atriyal fibrozis ve inflamatuvar değişiklikler olduğu gösterilmiştir (22).

Atriyal fibrilasyon geliştikten sonra bozulan atriyal kontraksiyon, sinüs ritmi sağlansa bile birkaç gün boyunca devam etmektedir. Bunun sebebi hücre içine  $Ca^{2+}$  akımının down-regülasyonu, intraselüler  $Ca^{2+}$  depolarından  $Ca^{2+}$  salınımının bozulması ve miyofibriler enerjetiklerin değişimidir (55).

Atriyal fibrilasyon mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte en çok öne çıkan mekanizmalar tetikleyici (trigger) aktivite ve aritmiyi devam ettiren substrat varlığıdır. Bu mekanizmalar tek başına veya beraber bulunabilir. Ve hastadan hastaya değişebilir. Benzer özelliklere sahip bazı hastalar yıllarca paroksizmal AF olarak kalırken, bazılarının birkaç ay içinde kronik AF'ye ilerlemesi bu durumu desteklemektedir (56, 57).

### **Fokal mekanizmalar**

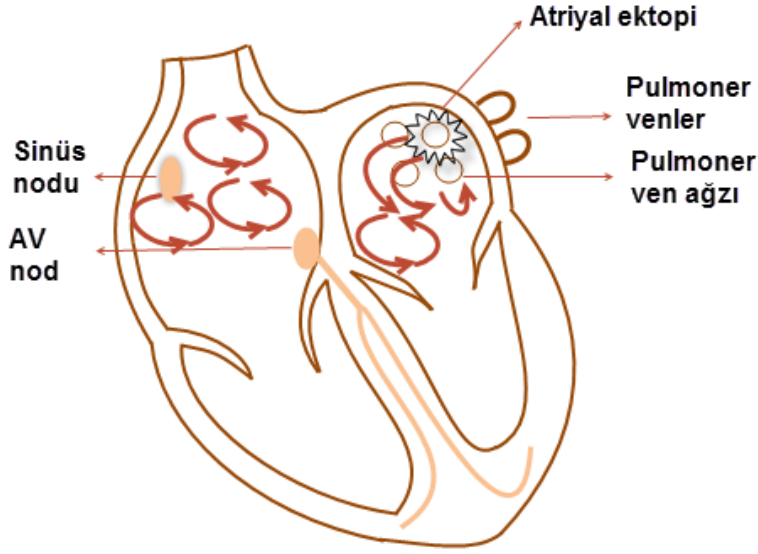
Atriyal fibrilasyonun başlamasına ve devam etmesine potansiyel olarak katkıda bulunan fokal mekanizmalar tetiklenmiş aktivite ve reentri mekanizmalarıdır. Pulmoner venler (PV)'in refrakter periyodu kısa olduğu için atriyal taşiaritmileri başlatmak için güçlü potansiyele sahiptirler (56).

### **Çoklu dalga hipotezi**

Çoklu dalga hipotezine göre AF, atriyumdaki kaslarda ortaya çıkan birbirinden bağımsız birçok dalgacığın kaotik ve sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen (wavefront) dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalga aritmiyi sürdürecektir. Paroksizmal AF'si olan çoğu hastada, aritmojen bölgeler belirlenebilirken, persistan veya kalıcı AF'si olan hastalarda çoğu zaman başarılı olunamamaktadır (58).

Atriyal fibrilasyon için en sık öne sürülen tetikleyici aktivite, pulmoner venlerdeki kas liflerinden kaynaklanan ve atriyumların içinde rastgele çoklu reentri dalgaları oluşmasına yol açan hızlı ve spontan aktivasyonlardır (erken vurulardır) Şekil 3'te pulmoner ven ağzında oluşan ektoşik vuru sonrası atriyumlarda oluşan reentri dalgaları gösterilmektedir.

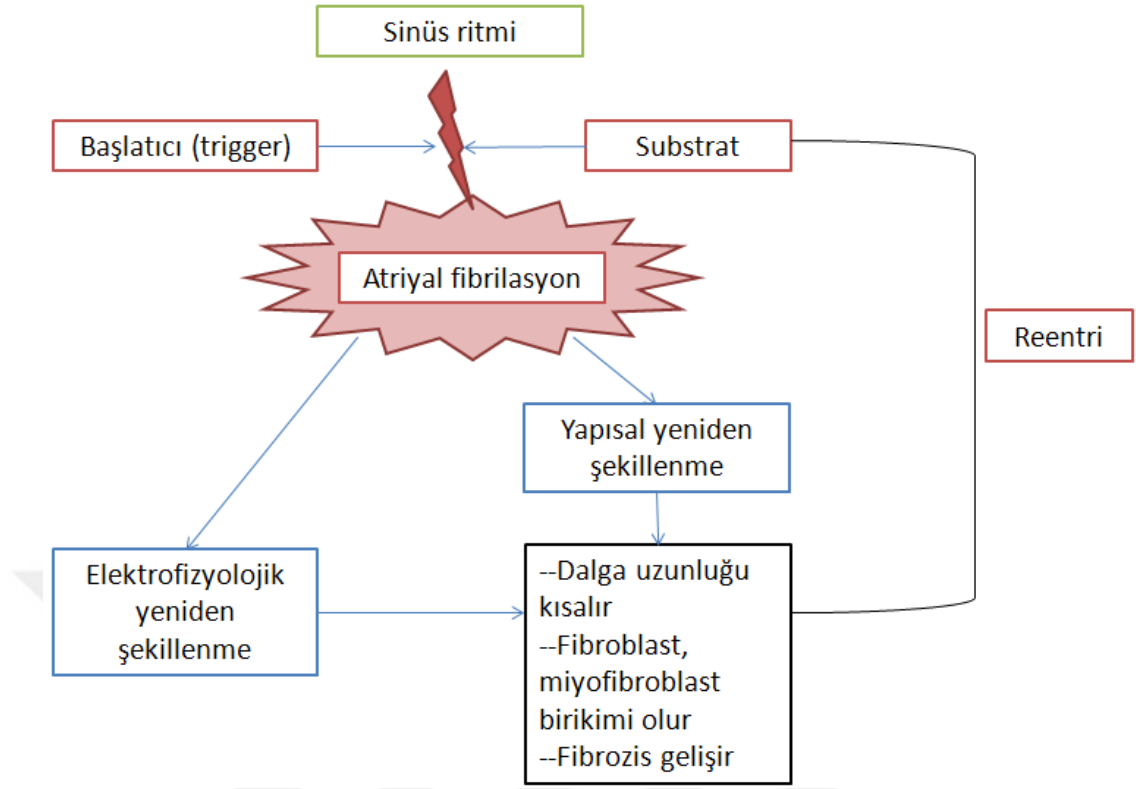




**Şekil 3. Reentri mekanizması. (34)'ten uyarlanmıştır.**

Atriyal fibrilasyon ablasyon çalışmalarında pulmoner ven kökenli ektopilerin AF'nin başlatıcısı olduğu ve atriyal yapı (substrat)'nın genetik yatkınlık, altta yatan kardiyovasküler hastalık, ileri yaş, metabolik sendrom, ciddi obstrüktif uyku apnesi, alkol, egzersiz gibi faktörlerin kombine etkisi ile şekillendiği gösterilmiştir. Atriyal fibrilasyonun erken safhalarında atriyum henüz sağlam olduğu için AF ritmi spontan olarak sinüs ritmine dönebilir. Ancak zamanla atriyumda meydana gelen remodelling AF ritminin spontan sinüs ritmine dönüşünü engeller ve AF persistan hale gelir. Persistan AF'nin oluşmasında pulmoner ven dışındaki odaklar ve tetikleyiciler rol oynar. Superior vena kava, Marshall ligamanı, koroner sinüs kas yapısı, sol atriyum duvarı ve sağ atriyumda yer alan krista terminalis AF'yi başlatan diğer odaklardır (34). Remodeling devam ettikçe artık hiçbir şekilde normal sinüs ritmi sağlanamaz ve AF kalıcı hale gelir (56, 59).

Atriyal fibrilasyon başladıktan sonra atriyum dokusunda günler ve haftalar içinde elektrofizyolojik remodeling, uzun dönemde ise yapısal remodeling meydana gelir. Bunun sonucunda fibroblast, miyofibroblast birikimi ile fibrozis gelişir. Bu da reentriye sebep olur. Bu döngü geri dönüşsüz hale gelir (Şekil 4).



Şekil 4. Atrial fibrilasyonun mekanizması. (60)'tan uyarlanmıştır.

Kronik volüm yükü altında bulunan pulmoner ven miyokardında aksiyon potansiyeli belirgin olarak kısalırken, sol atriyum miyokardında değişiklik olmaz. Sol atriyum ve-pulmoner ven miyokardı arasındaki elektriksel gradiyent AF gelişimini kolaylaştırabilir (61).

Elektranatomik haritalama, MRG ve otopsi çalışmalarında, atriyal fibrozisin persistan ve paroksizmal AF'li hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Ancak paroksizmal AF'li bazı hastalarda daha geniş fibrozis olabilirken, persistan AF'li bazı hastalarda daha hafif fibrozis tespit edilmektedir. İlk AF atağı olup ablasyon yapılan hastalarda bile belirgin fibrozis izlenmektedir. Bu veriler AF ile fibrozis arasında sebep sonuç ilişkisi olmadığını desteklemektedir. Bu durumda AF etiolojisinde atriyal yapısal değişikliğe sebep olan yaş, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi diğer klinik etmenlerin rolünü düşünmek gerekir (62). Kalp yetmezliğinde meydana gelen kronik atriyal dilatasyon sonucu ortaya çıkan fibrozisin de AF gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Burada kollajen I, III, MMP-2, MMP-9 gibi maddelerin birikimi söz konusudur. Pulmoner ven çevresindeki sol atriyum serbest duvarı fibrotik

değişikliklerin sık izlendiği bölgedir. Fibrozise TGF- $\beta$  yolağının etkili olduğu düşünülmektedir (55).

### **Atriyal fibrilasyonun sürekliliği**

Persistan AF'li hastalarda AF bir kez tetiklendiğinde atriyal dokudaki bir veya daha çok mekanizma ile AF devam eder. Bu durum pulmoner ven ablasyonunun neden %30-50 oranında başarısız olduğunu ve AF'nin devam ettiğini açıklar (55).

### **Atriyal remodelling**

Atriyal fibrozis gibi yapısal değişikliklerin yanında elektriksel değişimler de AF'nin sürekliliğine katkıda bulunur. Bazen her iki mekanizma beraber çalışabilir. Hasta ne kadar uzun süre AF'de kalırsa sinüse dönme şansı o kadar düşüktür (63).

Paroksizmal AF sıklıkla kronik AF'ye ilerler. Atriyal fibrilasyon birkaç dakika içerisinde atriyal elektrofizyolojiyi değiştirir. Refrakter periyot kısalır. Kısa refrakter periyot ve hızlı atriyal uyarı atriyumdaki konneksin 43'ün ekspresyonu ve dağılımını değiştirir (64). Bu durum da başarılı kardiyoversiyon sonrası yeniden AF gelişimine sebep olabilir.

Atriyal refrakter periyottaki kısalma özellikle L tipi Ca iyon kanalı teorisi ile açıklanabilir. Kısa süreli AF'lerde verapamil ve diltiazem kullanımı ile elektriksel remodellingin önlendiği gösterilmiştir. Beta blokerlerin ise böyle bir etkisi saptanmamıştır. Digoksin ve hiperkaleminin sitozolik kalsiyum yükünü artırarak AF'nin süresini arttırdığı belirtilmektedir. Sarkoplazmik retikulumdan Ca sızıntısı da AF'yi tetikleyebilir (55, 65, 66).

Hayvan ve insan çalışmalarında, anjiotensin II'nin atriyumun elektriksel ve miyokardiyal remodellinginde etkisi olduğu, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımının AF insidansını azalttığı gösterilmiştir (67).

Sinüs ritmine döndükten sonra elektriksel remodelling zamanla düzelebilir. Bir çalışmada kardiyoversiyondan 4 hafta sonra atriyal refrakter periyodun uzadığı gösterilmiştir (68).

Epikardiyal yağın salgıladığı inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve matriks metaloproteinleri ile atriyal miyokarda yapısal değişiklikler yaparak remodelinge katkı sağladığı düşünülmektedir (69). Bir atriyal organ kültürü çalışmasında epikardiyal yağ dokunun aktivin a gibi adipo-fibrokininler üzerinden fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü sağladığı ve miyokardiyal fibrozise yol açtığı gösterilmiştir (70).

### **Otonom sinir sisteminin katkısı**

Hem sempatik hem de parasempatik sistemin AF'nin gelişimi ve sürekliliğinde katkısı olduğuna dair bilgiler vardır. Egzersizle indüklenen AF'de sempatik sistemin, genç ve yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ise parasempatik sistemin etkili olduğu düşünülmektedir. Bazı ablasyon serilerinde PV izolasyonuna ek olarak gangliyon plexusunun ablasyonunun başarıyı arttırdığı gösterilmiştir (71). Ayrıca konjestif kalp yetmezliğinde AF gelişiminde de parasempatik ve sempatik sistemin rolü olduğu düşünülmektedir (72).

### **İnflamasyon ve oksidatif stres**

Çalışmalarda AF'de atriyal dokudan inflamatuvar belirteçlerin salındığı, kanda bu belirteçlerin yükseldiği ve deneysel modellerde antiinflamatuvar ilaçların faydalı olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon; AF'ye zemin hazırlayan oksidatif stres, apoptoz ve fibrozis gibi patolojik süreçlerle ilişkili, endotelial disfonksiyon, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadını aktive ederek tromboza yatkınlığa sebep olan bir durumdur. Bu nedenle hem AF'nin oluşumuna ve devamına hem de trombotik komplikasyonlara sebep olur (73). Alviles ve arkadaşları (74) inflamatuvar belirteçlerden olan CRP yüksekliğinin AF varlığı ve AF gelişim riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Metabolik olarak aktif olan epikardiyal yağ dokusu sekrete ettiği adipokin ve proinflamatuvar maddeler yoluyla inflamasyonda rol oynar (69, 75, 76). Shin ve

arkadaşları (75) persistan AF'li hastalarda paroksizmal AF'li hastalara göre CRP ve IL 6 yüksekliği olduğu gösterilmiştir. Mazurek ve arkadaşları (76) da iskemik kardiyomiyopati, diyabet ve obezitesi olanlarda IL-6, IL-8, IL-1b, TNF- $\alpha$  ve MCP-1 gibi inflamatuvar maddeleri sekrete ettiği ve dolayısı ile atriyal fibrilasyon patogeneğinde rol alabileceği belirtilmektedir. Ayrıca epikardiyal yağ doku resistin kaynağıdır (77). Özcan ve arkadaşları (78) resistinin paroksizmal ve persistan AF ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

### **Reentran mekanizma**

Atriyal fibrilasyon haritalama çalışmalarında aritminin çoklu gezgin dalgalar nedeni ile oluştuğu gösterilmiştir (79). Bu da atriyal refrakterlik ve iletimde heterojeniteye sebep olur. Bu çoklu dalgalar bazıları ortaya çıkarken bazıları kaybolan unstabil reantran devrelerin oluşmasına sebep olur, Küçük reantran kaynaklara rotor denir. Rotorlar paroksizmal AF'li hastalarda genellikle PV ağızlarında, kronik AF'li hastalarda ise sağ veya sol atriyumda bulunur. Bu odakların ablasyonu paroksizmal AF'yi sonlandırır (55).

### **Atrioventriküler nodun etkisi**

Atrioventriküler nod atriyal uyarının ventriküle geçişini kontrol eder. Atriyal fibrilasyonda ventrikül hız düzensizdir ve hızlı, normal veya yavaş olabilir. Atrioventriküler nodal iletim, AV nodun elektriksel özelliği nedeniyle otonomik sinir sisteminde oluşan değişikliklerden etkilenir. Digoksin, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri AV nod iletimini yavaşlatırlar.

Atrioventriküler nod, iletimi hızlandıran ve refrakterliği azaltan sempatik lifler ile iletimi yavaşlatan ve refrakterliği uzatan parasempatik liflerden zengindir. Bazı hastalarda yüksek dereceli refrakterlik yüksek dereceli bloklara sebep olmaktadır.

Preeksitasyon sendromu olanlarda AV nod hızlı yanıtı yolaklar tarafından baypas edilir. Bu hastalarda AF olması durumunda, atriyal uyarılar hızlıca ventriküle geçer ve nadiren VF de görülebilir. Wolf Parkinson White sendromu olanlarda

aksesuar yolağın ablasyonu ani ölüm riskini azaltmanın yanında AF tekrarlama olasılığını da azaltır (55).

#### **2.2.4. Kalıcı Kalp Pilleri ve Atriyal fibrilasyon**

Kalıcı kalp pili olan hastaların takibinde çeşitli aritmiler izlenmektedir. Atriyal fibrilasyon bu hastalarda sık görülen ve sebep olduğu morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir problemdir. Kalp pili olan hastalarda AF gelişimi birçok çalışmada değerlendirilmiş ve çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Genel olarak, KKP olmayan hastalardaki AF risk faktörleri KKP olan hastalarda önemli risk faktörüdür (Örneğin; yaş, hipertansiyon, kalp yetmezliği vb.). Ayrıca KKP takılan hastaların birçoğunda önceden de AF olması muhtemeldir ancak tanısı KKP takıldıktan sonra konmaktadır. Günümüzde sinüs nodu hastalığı en sık kalp pili takılma endikasyonlarından olup bu hastaların takibinde de AF görülebilmektedir. Ayrıca pilin kendisi asenkron uyarı yaparak proaritmik etkiyle AF'ye sebep olabilir (80, 81).

Atriyal fibrilasyon aşikar klinikle ortaya çıkabileceği gibi bazen inme veya taşikardiyomyopati gibi bir AF komplikasyonu ile ya da hiçbir klinik vermeden "sessiz-subklinik" olarak da tespit edilebilir. Sessiz AF tanısı için EKG, 24 saatlik EKG holter, loop kaydediciler, Zio patch (82) gibi cihazlarla non invaziv olarak veya kablosuz intrakardiyak monitörler ve kalıcı kalp pilleri ile invaziv yolla elde edilen veriler kullanılır. Kalıcı kalp pilleri, holter fonksiyonu ile AF ataklarını, süresini, sayısını yani AF yükünü kayıt edip saklayabilir. Dolayısı ile hem AF tanısında hem de AF yükünü göstermede kullanılırlar (82, 83). Kalp pilleri tarafından taşikardi atakları kendilerine tanımlanan algoritmalara göre sınıflandırılır. Özellikle atriyal yüksek hız (AYH), AF tanısında kullanılmaktadır (84). AYH için kalp hızı sınırı ve süresi konusunda çalışmalarda farklı limitler kullanılmış olup (84-86) bu konuda net öneri olmamakla birlikte dakikada >180-220 atım hızının kullanılmasıyla yanlış pozitifliklerin azaltılabileceği düşünülmektedir (22, 83).

Çift odacıklı kalp pili sistemine fizyolojik kalp pili uyarımı da denmektedir. Fizyolojik pil sisteminde kalbin sıralı şekilde uyarımı, atriyoventriküler senkronizasyon ile sağlanır. SğV'den önce atriyumun uyarılamaması AV senkronun bozulmasına sebep olur. Bu da AF'ye sebep olabilir. Ayrıca SğV uyarısı ile sol dal

bloğundaki gibi SğV önce, sol ventrikül (SV) ise sonra uyarılmakta, bu da AF'ye sebep olabilmektedir. Dolayısı ile AV senkronizasyon sağlanması ve ventriküler uyarımın azaltılması ile AF riskinin azaltılabileceği ve sadece atriyum uyarısı yapılmasının AF sıklığını azalttığı gösterilmiştir (87-89).

Lamas ve arkadaşlarının (90) yaptığı DDD ve VVI pil takılan hastaları karşılaştıran, 60 aylık takip yapılan bir çalışmada DDD kalp pili olan hastalarda AF riski daha düşük bulunmuştur (HR: 0.66 ye karşı 0.94; P=0.008). Ayrıca çift odacıklı kalp pillerinin hayat kalitesini az da olsa arttırdığı tespit edilmiştir. 2006'daki 35.000 hastayı içeren bir metaanalizde atriyal pil sistemlerinin ventriküler pil sistemlerine göre AF'yi anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (HR 0,80, p=0,00003) (89).

Atriyal uyarımın AF'yi önleme mekanizması araştırılmış ve birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Atriyal uyarım ile AF'nin ortaya çıkmasında önemli rolü olan atriyal ektopler baskılanarak veya önlenerek, atriyal refrakterlikteki heterojenite önlenerek AF önlenebilir (91).

Pil üreticisi firmaların atriyal ektope veya taşikardileri önlemek için geliştirdikleri çeşitli algoritma sistemleri vardır. Bu sistemler ile atriyal taşikardi tespit edildiğinde atriyal uyarı tetiklenerek taşikardi önlenmeye çalışılır. AF önlenmesi overdrive (alttaki aritmiyi baskılamak için yüksek hızda) uyarımı, antitaşikardik uyarım (ATP) değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu konuda faydalı olduğuna dair sonuçlar olmakla birlikte çelişkili sonuçlar vardır. Özellikle hastaların çarpıntı hissetmesine neden olan bu durumun rutin olarak kullanılmaması önerilmektedir (87, 92-94).

AF önlenmesi için sağ atriyal apendaj dışında başka odaklardan uyarım, çift yerden sağ atriyal uyarım ve biatriyal uyarım denenmişse de net klinik yarar sağlanamadığından önerilmemektedir (94, 95).

## 2.3 Epikardiyal Yağ Doku

Yağ dokusu metabolik özellikleri ve ısı regülasyonundaki rolü ile önemli dokulardandır. 70 kilogramlık bir erkeğin yaklaşık %21'inin yağ dokusundan oluştuğu belirtilmektedir (96). Bu oran kadınlarda, yaşlılarda ve obezlerde artmaktadır (96, 97). Kahverengi, bej ve beyaz yağ dokusu olmak üzere 3 türdür(98). Kahverengi yağ dokusu temel olarak vücut sıcaklığını korumada görevlidir. Bej yağ dokusu ise çeşitli uyarıcılar sonucu, beyaz yağ dokusunda ısı oluşturan hücrelerden oluşur (98). Tüm vücuttaki yağın büyük kısmı beyaz yağ dokusudur (99). Özellikle cilt altı dokuda bulunarak soğuk ve sıcaktan korunmayı sağlar. Ayrıca iç organların çevresinde bulunarak mekanik travmalara karşı koruyucudur. Beyaz yağ dokusu esas olarak serbest yağ asitlerinin deposu olarak işlev görür. Özellikle kardiyak ve iskelet kaslarının çalışmasında çok önemlidir (99).

Yağ dokusu abdominal, intratorasik ve pelvik olarak sınıflandırılmaktadır. İntratorasik yağ dokusu ise intraperikardiyal ve ekstraperikardiyal olarak sınıflanmaktadır (97).

Kahverengi yağ dokusu olan epikardiyal yağ dokusu, viseral perikard ile epikard arasında bulunur. Miyokard ile arasında başka bir doku bulunmamaktadır. Kanlanması koroner arterlerin yan dalları ile olur (50). Tüm canlı türlerinde aynı oranda görülmez. İnsan ve hayvan çalışmalarında atriyoventriküler oluk, interventriküler kanallarda, SğV serbest duvarında, SV apikalinde, atriyum çevresinde, koroner arterlerin adventisyasının dışında, apendaj çevrelerinde bulunabileceği gösterilmiştir. Kadın cinsiyette daha fazla miktarda görülür (77, 100).

### 2.3.1. Fizyolojik ve Metabolik özellikleri

Epikardiyal yağ tabakası metabolik olarak aktif bir dokudur. Fazla serbest yağ asitlerini depolayarak kalbi toksik etkilerinden korurken, ihtiyaç halinde serbest yağ asidi salınımıyla da kalbin enerji ihtiyacını karşılar. Ayrıca antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikteki adipokinin kaynağıdır. Koroner arterlerin pozitif yeniden şekillenmesinde katkısı olduğu düşünülmektedir. Miyokardın ısı dengesinde rolü bulunmaktadır. Ayrıca koroner arterleri mekanik travmadan korur. (50, 76, 77, 100).



Günümüzde epikardiyal yağ doku miyokarda olan yakın anatomik komşuluğu, birçok inflamatuvar faktörü sekrete edebilmesi ve acil enerji deposu olarak kullanılması nedeniyle parakrin endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler sistemin çalışmasını etkileyen birçok mediyatörün (biyokimyasal olaylara aracılık eden madde) epikardiyal yağ dokudan salındığı bildirilmektedir. (50).

**Tablo 5. Epikardiyal yağ dokuda bulunan mediyatörler ve özellikleri**

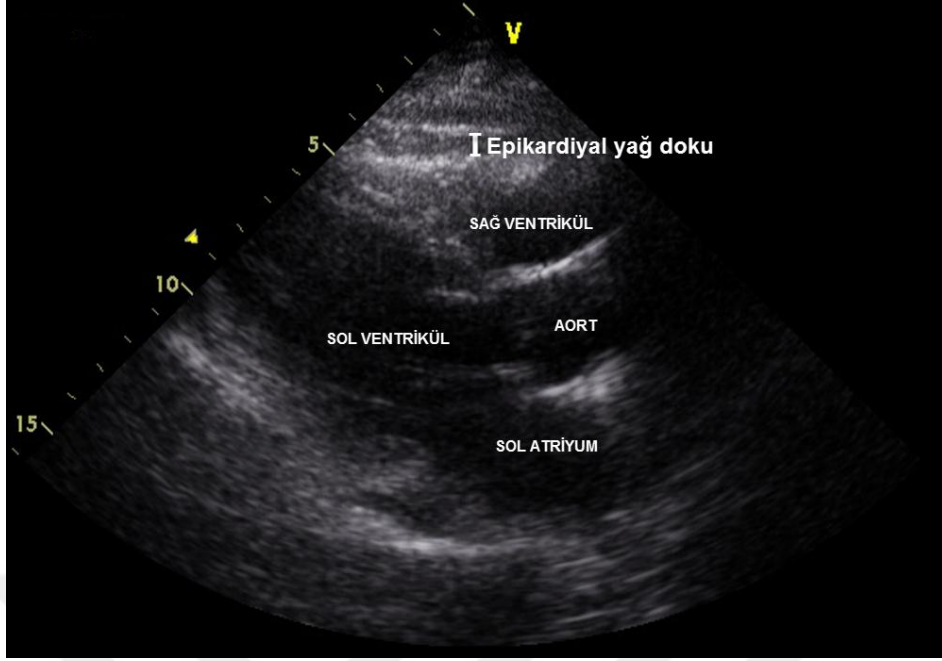
<b>Proinflamatuvar, proaterojenik</b>	<b>Antiinflamatuvar, Antiaterojenik</b>
TNF- $\alpha$	Adiponektin,
MCP-1	Adrenomedullin
IL1, IL1 $\beta$ , IL-1Ra, IL6, IL8, IL10	
CRP	<b>Termojenik</b>
PAI-1	UCP 1
Prostaglandin D(2), haptoglobin, $\alpha$ 1-glikoprotein, JNK	<b>Kahverengi yağ dokusu dönüşüm faktörleri</b>
sPLA2-IIA, yağ asidi bağlayıcı protein 4	PRDM16
RANTES	PGC-1 $\alpha$
ICAM	
<b>İnsülin benzeri belirteçler</b>	<b>Reseptörler</b>
Resistin	Tip 1 Anjiotensin II reseptörü
Visfatin	TLRs
Omentin	PPAR $\gamma$
	GLUT-4
<b>Vasküler remodeling, kan basıncı kontrolü, miyokardiyal hipertrofi, adipogenez</b>	<b>Büyüme faktörleri</b>
Anjiyotensin,	NGF
Anjiotensinojen	FLT1
Leptin	

CRP: C-reaktif protein, FLT1: Çözünabilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü, GLUT-4: Glukoz transporter-4, ICAM: Çözünabilir 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 $\alpha$ : PPAR- $\gamma$  koaktivatörü-1 $\alpha$ , sPLA2-IIA: Sekretuar tip II fosfolipaz A2, PPAR- $\gamma$ : Aktive -peroksizom-proliferator reseptörü  $\gamma$ , PRDM16: Kahverengi yağ hücresi dönüşüm faktörü PR Kayıp zincir 16, RANTES: Normal t hücrelerinin aktivasyonu ile düzenlenmesi ve salınımı, TLRs: Toll-like reseptörleri, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa, UCP1: Uncoupling protein-1.

### 2.3.2. Epikardiyal Yağ Ölçümü

Epikardiyal yağ doku ölçümü bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG ile noninvaziv olarak yapılabilir (101). Ancak tomografi çekimi sırasında hastalar radyasyona maruz kalırlar. MRG çekimi için hastaların çekime uyumlu olmaları ve MRG ile uyumlu değilse üzerlerinde metal cihaz (örneğin kalp pili) bulundurmamaları gerekir. Bu tetkiklerin planlanması ve verilerin elde edilmesi daha uzun süre alır ve pahalı olduklarından rutin kullanıma uygun değildir. Bu durum uzun süre epikardiyal yağ dokusu ile ilgili araştırmalarda kısıtlayıcı bir faktör olmuştur. İlk olarak Iacobellis ve arkadaşları (102), ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ doku kalınlığının MRG ile değerlendirilen viseral yağ dokusu miktarı ile yakın ilişkili olduğu ve onun ön gördürücüsü olduğunu tespit etmişlerdir. Daha sonra Jeong ve arkadaşları (103) tarafından koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2 boyutlu (2D) ekokardiyografi ile epikardiyal yağ ölçümü hızlı, kolay ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmektedir. Böylece bu alandaki araştırmalar hızlı bir şekilde artmıştır. Standart parasternal uzun aks ve kısa görüntülerde SğV üzerindeki epikardiyal yağ görüntüsü ölçüm için önerilmektedir. EKO'da epikardiyal yağ, miyokard ile viseral perikard arasında kalan ekojen olmayan (koyu) alan olarak izlenmektedir (Şekil 5). Parasternal uzun aks görüntüde SğV serbest duvarından aortik anülüse çizilen dik hat kullanılır. Epikardiyal yağ doku kalınlığı fazla ise (>15 mm) hiperekojen olarak da görünebileceği bildirilmektedir (104). Kısa aks görüntüden de ölçüm yapılabilir. 3 kalp siklusunda sistol sonunda yapılan ölçümlerin ortalaması alınır.

Epikardiyal yağ ölçümü esnasındaki önemli problemlerden bir tanesi perikardiyal yağ dokusu ile karıştırılabilmesidir. Perikardiyal yağ dokusu epikardiyal yağ dokusunun anteriorunda viseral ve pariyetal perikard arasında bulunan hipoekoik alandır (104).



Şekil 5. 2 boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntüde epikardiyal yağ dokusu

Iacobellis ve arkadaşlarının (104) yaptığı bir çalışmada epikardiyal yağ kalınlığı 1-23 mm arasında bulunmuştur. EKO ile epikardiyal yağ ölçümü için operatörün farklı zamanlarda yaptığı ölçümler ve farklı operatörlerin yaptığı ölçümler arasında yüksek tutarlılık olduğu gösterilmiştir (105).

### 2.3.3. Patofizyolojik ve Klinik Özellikleri

Epikardiyal yağın, gerek metabolik özellikleri gerekse de kalple yakın ilişkisi nedeniyle çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu ve patofizyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir (104, 106-114) . Bu konuda her geçen gün literatüre yeni bilgiler eklenmektedir. Epikardiyal yağ artışının koroner arter hastalığı ve AF ile korele olduğu, atriyal dilatasyon ile ilişkili olduğu, biventriküler hipertrofi, biventriküler diyastolik gevşeme ve doluştaki bozulma ile mekanik olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (50, 115). Tablo 6'da epikardiyal yağ kalınlığındaki artış ile ilişkili olduğu gösterilen patolojik durumlardan örnekler verilmektedir.

**Tablo 6. Ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili patolojik durumlara ait örnek çalışmalar**

Metabolik sendrom	Iacobellis et al (2008) (104)
İnsülin rezistansı	Iacobellis et al (2008) (104)
Koroner arter hastalığı	Eroglu et al (2009) (106) Ahn et al (2008) (107)
Subklinik ateroskleroz	Natale et al (2009) (108)
Düşük koroner akım rezervi	Sade et al (2009) (109)
Karotis aterosklerozu	Nelson ve ark. (2011) (110)
Yağlı karaciğer hastalığı	Lai ve ark. (2012) (111)
Obstruktif uyku apne ciddiyeti	Mariani ve ark. (2013) (112)
Psöriazis	Akyıldız ve ark. (2013) (113)
Kronik Atriyal fibrilasyon	Iacobellis et al (2014) (51)
Kardiyak sendrom X	Gedikli ve ark. (2014) (114)
Ventriküler erken vuru	Kırış ve ark. (2015) (116)
Sol ventrikül sistolik senkronisitesi	Kırış ve ark. (2015)(117)

Kalıcı kalp pillerin kullanım sıklığı artmaktadır. Bu cihazların takıldığı hastalarda aritmiler özellikle de atriyal fibrilasyon sık görülmektedir. Epikardiyal yağ dokusu kalbin etrafında yakın anatomik komşuluğu olan ve viseral yağ dokusunun göstergesi olarak kullanılan bir parametredir. Epikardiyal yağ kalınlığının çeşitli kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kalıcı kalp pili olan hastalarda epikardiyal yağ kalınlığındaki artışın AF ile ilişkili olup olmadığı konusunda yeterli literatür bilgisi yoktur. Bu çalışmadaki amaç kalıcı kalp pili olan hastalarda epikardiyal yağ kalınlığı ile AF arasındaki ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalına pil ölçümü için başvuran, DDD modlu KKP implante edilmiş ve dışlama ölçütlerini taşımayan 40 hasta alındı.

Koroner arter hastalığı (kritik koroner lezyon varlığı), hipertiroidi, ciddi kapak hastalığı (orta-ileri derecede), hipertrofik kardiyomiyopati, kalp yetmezliği (EF<%50), KKP öncesi AF öyküsü olan ve 18 yaş altı hastalar dışlandı.

Sinüs nodu sağlam hastaların büyük bölümüne DDD modlu kalp pili takıldığı ve bu hastalarda atriyal yüksek hız tespiti yapılabildiği için çalışmaya sadece DDD kalp pili olan hastalar alındı. >5 dakika süren >175 atım/dk atriyal hız varlığı AYH olarak kabul edildi. Atriyal yüksek hız ile atriyal fibrilasyon yüksek oranda korele olduğundan (118), pil ölçümünde AYH tespit edilen ve edilmeyenlere göre iki ayrı grup oluşturuldu. Atriyal yüksek hız tespit edilenlerin olduğu grup AF grubunu (grup 1), AYH gelişmeyenlerin olduğu grup AF olmayanlar grubunu (grup 2) oluşturdu.

Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyonları 5 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda, sağ koldan 2 kez yapılan ölçümün ortalaması olarak kayıt edildi. Hastaların boy ve kiloları NAN (Türkiye) boy ve kilo tartısı ile ölçülerek kaydedildi. Eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar not edildi. Tüm hastalara çalışma ile ilgili aydınlatma yapılarak, yazılı onamları alındı. Onam vermeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Tez çalışması KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### **3.2 Elektrokardiyografi**

Tüm hastalara GE MAC 1200 veya Mortara ELI cihazı ile 12 derivasyonlu EKG çekimi yapıldı. EKG’de kalp ritmi, kalp hızı, SV hipertrofisi bulguları ve p dalga dispersiyonu değerlendirildi.

### **3.3 Ekokardiyografik Değerlendirme**

Tüm hastalara Vivid 7 (GE, Norway) EKO cihazı ile transtorasik olarak EKO yapıldı. 2 boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntülemeye sol atriyum çapı (SA), sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSÇ ve SVDÇ), septum ve arka duvar kalınlıkları (İVS ve AD) ve epikardiyal yağ kalınlığı, apikal dört boşluk görüntülemeye ise sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacimleri, maksimum ve minimum sol atriyum hacimleri, sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları ölçüldü, Modifiye Simpson metodu ile ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül volümleri hesaplandı. Örnek volüm Triküs pit lateral anülüsü üzerine koyularak M-mod ile TADSH ölçüldü (119-121).

Doppler ekokardiyografi ile apikal dört boşluk görüntülemeye, mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden erken diyastolik dalga (E) ve geç diyastolik dalga (A) ölçüldü. Doku Doppler incelemede örnek volüm lateral mitral anülüse yerleştirilerek erken (E’), geç (A’) diyastolik ve sistolik (S’) dalgalar ölçüldü (122).

### **3.4 Biyokimyasal parametreler**

Hastaların serum glukoz, kreatinin, potasyum, c reaktif protein (C-RP), hemoglobin, tiroit stimüle edici hormon (TSH), T4, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL) ve trigliserit düzeyleri kaydedildi.

### **3.5 İstatiksel Analiz**

Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student t-testi ile, uymayanlar Mann-Whitney U testi ile

değerlendirildi. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi ve analizinde Chi-square testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için SPSS (13.0, Inc. Chicago, Illinois) programı kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya DDD KKP'si olan 40 hasta alındı. Hastalar AF'ye giren (grup 1) ve AF'ye girmeyen (Grup 2) olarak 2 grupta incelendi. Pil endikasyonu olarak hasta sinüs sendromu (n=10) ve AV tam blok (n=11) en sık etmenlerdi. On hastada (%25) AF tespit edildi. Bu hastaların yedisi paroksizmal AF, üçü ise persistan AF olarak kabul edildi. Hastaların ortalama yaşı  $59.9 \pm 14.4$  (dağılım 20-85 yıl) yıl idi. 17 (%42.5) hasta 65 yaş ve üzerindediydi. 23 (%57.5) hasta erkekti.

20 (%50) hastada hipertansiyon, 2 (%5) hastada diyabet, 8 (%20) hastada ise koroner arter hastalığı vardı. Sigara kullanım sıklığı %10 (4 hasta)'du. Hastaların %35 (n=14)'i asetilsalisilik asit kullanırken %37.5 (n=15)'i de bir beta bloker kullanmaktaydı. İlaç kullanımları açısından iki grup arasında fark yoktu. İstirahatte ölçülen sistolik tansiyon değerleri iki grup arasında benzerdi (p=0,055) ancak diyastolik KB, AF olan grupta daha yüksek bulundu (p:0,031). İstirahat kalp hızı grup 1'de ortalama  $74.5 \pm 8.8$ /dakika (dk) iken grup 2'de ise  $71.8 \pm 14.8$ /dk idi ve gruplar arasında fark bulunmadı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $27.4 \pm 3.3$  (dağılım 19.6 - 34.7) olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Grup 1 ve 2'deki hastaların bazal özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Hastaların demografik özellikleri iki grupta da benzerdi.

Ekokardiyografide değerlendirilen ortalama EF % $59.8 \pm 5.7$ , İVS kalınlığı  $11.8 \pm 2.7$ , AD kalınlığı  $10.2 \pm 1.6$  mm, SA çapı  $35.9 \pm 5.2$  mm, maksimum SA hacmi  $35.9 \pm 5.2$  ml bulundu. Temel ekokardiografik parametrelerden sol ventrikül çap ve hacimleri, duvar kalınlıkları, kitle indeksi ve sol atriyum çapı gruplar arasında benzerdi. Sol atriyum minimum ve maksimum hacimleri grup 1'de daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TADSH de her iki grupta benzerdi (p=0.44). Doppler ve doku Doppler bulguları da her iki grupta benzerdi. İki boyutlu ve M-mod ekokardiyografi sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.



Tüm popülasyonda en düşük epikardiyal yağ kalınlığı 1 mm en fazla ise 8 mm ölçüldü. Ortalama epikardiyal yağ kalınlığı  $2.7 \pm 1.7$  mm olarak belirlendi. Epikardiyal yağ kalınlığı hastaların 17 (%42.5)'sinde  $\geq 3$  mm iken 23 (%57.5)'ünde  $< 3$  mm idi. Grup 1'de ortalama epikardiyal yağ kalınlığı  $2.0 \pm 1.1$  mm iken grup 2'de ise  $2.9 \pm 1.8$  mm idi ancak 2 grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Epikardiyal yağ kalınlığı  $\geq 3$  mm ve AF'si olan 3 hasta vardı. AF'si olan diğer 7 hastada ise epikardiyal yağ kalınlığı  $< 3$  mm idi. Vücut kitle indeksi  $\geq 30$  olan 6 hastada ortalama epikardiyal yağ kalınlığı  $2.7 \pm 0.8$  mm iken,  $< 30$  olanlarda  $2.7 \pm 1.8$  mm idi ve 2 grup arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmaya alındıkları sırada 3 hastanın EKG'sinde AF mevcuttu. Diğer 7 hastanın ise EKG'sinde sinüs ritmi mevcuttu ancak pil ölçümünde kayıtlarda AYH tespit edilmişti.

**Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri**

	<b>Grup 1 (AF olan)</b>	<b>Grup 2 (AF olmayan)</b>	
	<b>n=10</b>	<b>n=30</b>	<b>p değeri</b>
Yaş, yıl	57.8±17.0	60,5 ±1.7	Ad
Cinsiyet			Ad
Erkek, n (%)	6 (%60)	17 (%56.7)	
Kadın, n (%)	4 (%40)	13 (%43.6)	
Pil endikasyonu			Ad
Hasta sinüs sendromu, n (%)	3 (%30)	7 (%23.3)	
AV tam blok, n (%)	3 (%30)	8 (%26.7)	
Diğer, n (%)	4 (%40)	15 (%50)	
Hipertansiyon, n (%)	3 (%30)	17 (%56.7)	Ad
Diyabetes Mellitus, n (%)	1 (%10)	1 (%3.3)	Ad
Koroner arter hastalığı, n (%)	2 (%20)	6 (%20)	Ad
Sigara, n (%)	1 (%10)	3 (%10)	Ad
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	26±3.8	28±3.1	Ad
Aspirin, n	4 (%40)	10 (%33.3)	Ad
Statin, n	0	6 (%20)	Ad
Beta bloker, n	4 (%40)	11 (%36.7)	Ad
Kalsiyum kanal blokeri, n	1 (%10)	7 (%23.3)	Ad
ACE inhibitörü/ARB, n	1 (%10)	11 (%36.7)	Ad
Amiodaron, n	1 (%10)	2 (%6.7)	Ad
Sistolik KB, mmHg	126±16.3	119±16	Ad
Diastolik KB mmHg	76.0±9.7	73.7±6.1	0,031

AV: Atriyoventriküler, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KB: Kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi (Ad: Anlamlı değil)

**Tablo 8. Çalışma popülasyonunun 2 boyutlu ekokardiyografi özellikleri**

	<b>Grup 1 (AF olan)</b>	<b>Grup 2 (AF olmayan)</b>	
	<b>n=10</b>	<b>n=30</b>	<b>p değeri</b>
Sol atriyum			
-Çap, mm	35.5±4.5	36.1±5.5	Ad
-Maksimum hacim, ml	52.6±22.1	45.2±17.3	Ad
-Minimum hacim, ml	24.5±12.4	18.9±9.9	Ad
Sol ventrikül			
-Sistol sonu çap, mm	29.5±5.1	29.9±6.4	Ad
-Diyastol sonu çap, mm	47.6±3.9	48.5±5.1	Ad
-Sistol sonu hacim, ml	40.0±13.5	38.4±13.8	Ad
-Diyastol sonu hacim, ml	88.9±30.7	87.5±33.6	Ad
-Ejeksiyon fraksiyonu, %	60.6±6.7	59.5±5.4	Ad
-İVS, mm	12.2±3.2	11.7±2.5	Ad
-AD, mm	9.8±1.3	10.4±1.7	Ad
Sağ atriyum çapı, mm	40.3±5.7	38.0±5.3	Ad
Sağ ventrikül çapı, mm	33.1±6.8	35.3±5.2	Ad
SVKİ, gr/m <sup>2</sup>	101.5±6.3	107.4±5.0	Ad
Epikardiyal Yağ, mm	2.0±1.1	2.9±1.8	Ad

İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, Ad: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi. (Ad: Anlamlı değil)

**Tablo 9. Çalışma popülasyonunun M-Mod ve Doppler ekokardiyografi özellikleri**

	Grup1 (AF olan)	Grup 2 (AF olmayan)	p değeri
	n=10	n=30	
E, cm/sn	58.9±18.1	65.7±17.2	Ad
A, cm/sn	68.2±23.9	70.6±19.3	Ad
E/A	0.9±0.4	1.0±0.5	Ad
E', cm/sn	10.4±4.2	9.6±3.8	Ad
A', cm/sn	11.6±2.9	10.7±3.2	Ad
S', cm/sn	10.0±4.3	8.0±2.3	Ad
E'/A'	0.8±0.5	1.0±0.5	Ad
TADSH, mm	21.6±5.1	23.1±5.2	Ad

A: Geç mitral diyastolik dolun velositesi, E: Erken mitral diyastolik dolun velositesi, A': Mitral anüler geç diyastolik dalga, E': Mitral anüler erken diyastolik dalga, S': Mitral anüler sistolik dalga TADSH: Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi, (Ad: Anlamli değil)

**Tablo 10. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığına göre hastaların özellikleri**

	Epikardiyal yağ kalınlığı	Epikardiyal yağ kalınlığı	p
	≥3mm	<3mm	
	n=17	n=23	p değeri
AF, n (%)	3 (%30)	7 (%70)	-
Yaş, yıl	62.9±12.5	57.6±15.5	Ad
HT, n (%)	17 (%42.5)	23 (%57.5)	Ad
SA çapı, mm	35.7±4.7	36.1±5.7	Ad
SVKİ, gr/m <sup>2</sup>	104.1±25.2	107.3±33.1	Ad
SA minh, ml	18.7±10.7	21.4±10.8	Ad

AF: Atriyal fibrilasyon, HT: Hipertansiyon, SA: Sol atriyum, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi. minh: Minimum hacim

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, DDD KKP takılmış hastalarda, ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ tabakası kalınlığı ile atriyal fibrilasyon gelişimi arasındaki ilişki araştırıldı. Atriyal fibrilasyon olan (Grup 1) ve AF olmayan (Grup 2) gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, eşlik eden koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve medikasyonu içeren demografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmadı. Ekokardiyografik olarak değerlendirilen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı gruplar arasında benzerdi. Sol atriyum çapı, sol ventrikül çap ve duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül kitle indeksini içeren ekokardiyografik ölçümler karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

En sık görülen aritmi olan atriyal fibrilasyonun insidansı ve prevalansı artmaktadır (123). AF'nin başlıca ölüm, inme, tromboembolik komplikasyonlar, kalp yetmezliği, hastaneye yatış ve hayat kalitesinin bozulmasına sebep olduğu bilinmektedir (22). Ayrıca %10-40 oranında asemptomatik seyrettiği bildirilmektedir. (124). İlk AF tanısı klinik komplikasyonlar gelişince de konabilir (22). Atriyal fibrilasyonda AF tipinden bağımsız olarak inme riskinin arttığı bilinmektedir. Vanassche ve arkadaşları (125)'nin yaptıkları bir çalışmada inme riskinin kalıcı AF'de daha yüksek olduğu gösterilmiş, bir başka çalışmada ise subklinik atriyal fibrilasyonun da artmış iskemik inme veya sistemik emboli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). AF'li hastalarda AF ve komplikasyonlarının tedavisi hastalığın sıklığı da düşünüldüğünde sağlık harcamalarında önemli bir artışa yol açmaktadır (24, 126). İleri yaş, hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, hipertiroidi, kronik böbrek hastalığı, alkol kullanımı, sol kalp boşluklarındaki genişleme AF'nin temel risk faktörlerindedir (126).

Kalıcı kalp pilli takılmış hastalarda atriyal fibrilasyon sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır. Çalışmalarda KKP ve İKD'ler tarafından merkeze gönderilen anormal uyarıların %60'ının asemptomatik atriyal fibrilasyona ait olduğu ve cihazlarda tespit edilen AF varlığının %95 doğru olduğu gösterilmiştir (127). Glotzer ve arkadaşlarının (84) yaptığı MOST çalışmasında kalp pili olan hastalarda, 27 aylık takip sonunda %51,3 oranında >5 dk süren, >220 atım/dk hızında AYH tespit edilmiştir. AYH gelişiminin tüm nedenlerden ölüm (p=0.0092), ölümcül veya ölümcül olmayan inme (p=0.0011) ve AF gelişimi (p=0,0001) için bağımsız prediktör olduğu bulunmuştur (84). Yaş ortalamaları 71 olan 2486 hastanın alındığı ve 1.4 yıl takip edildiği TRENDS çalışmasında ise AYH (hız >175/dk, süre  $\geq$ 20 sn) insidansı %47 bulunmuştur (86). Healey ve arkadaşlarının (85) >65 yaş, kalp pili takılan ve AF öyküsü olmayan 2580 hasta ile yaptıkları ASSERT çalışmasında, 3 aylık takipte %10.1 oranında subklinik atriyal taşikardi geliştiği ve bu durumun klinik AF ile ilişkili olduğu tespit edilmiş, 2.8 yıllık takipte bu oran %36'ya yükselmiştir. Araştırmamızda KKP bulunan hastalarda AYH görülme oranı %25'ti. AYH süresi ve hızının tanımı ve hangi alt sınırın AF veya inme gibi son noktalarla ilişkili olduğu çalışmadan çalışmaya değişmektedir ve bu konuda net bir uzlaşma yoktur. Lau ve arkadaşları (83) tarafından atriyal fibrilasyona spesifik AYH elde edilmesi için, AYH ataklarının EGM ile teyit edilmesi, atriyal alt hızın >180-220 atım/dk olarak tutulması, süresinin >6 dakika gibi uzun tutulması önerilmektedir. Çalışmamızda AYH'yi  $\geq$ 5dk süren ve >175 atım/dk hızı olarak tanımladık. AF sıklığı yaşla ve komorbid durumların varlığı ile birlikte arttığı için ve birden fazla ölçümde daha fazla AYH tespit edilebileceği için atriyal yüksek hız oranlarının bizim çalışmamızda daha düşük bulunması, bu araştırmaya alınan daha genç ve daha az komorbiditeye sahip olması ve AYH ölçümünün tek sefer yapılmasına bağlanabilir.

Kalıcı kalp pili olan hastalarda AF gelişimi hem KKP çalışma düzenini etkileyerek hem de inme gibi tromboembolik olaylara yol açarak morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. DDD kalp pili olan hastalarda atriyal fibrilasyon gelişimi kontrolsüz ventrikül aktivasyonuna sebep olarak klinik ve hemodinamik bozulmaya yol açabilir. Ayrıca tanı konmamış AF inme gibi komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Bu sebeple kalp pili olan hastalarda AF ön gördürücülerini belirlemek

ve değerlendirmek erken tanı ve doğru tedavi düzenlenmesi için önemlidir. Kalıcı kalp pili olan hastalarda AF prediktörlerini araştıran Sisti ve arkadaşları (128)'nin 460 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, yaş, persistan AF, SA çapının >50 mm olması ve VVI KKP'nin; Pastore ve arkadaşları (129)'nin yaptığı çalışmada ise yaş, sağ ventrikül uyarımı, AF öyküsü, bazal EKG'de dal bloğu bulunması ve sol atriyum çapının kalıcı AF için prediktör olduğu bulunmuştur. Bizim alışmamızda yaş ve sol atriyum çapı iki grup arasında benzerdi.

Bu çalışmada, kalıcı kalp pili olan hastalarda ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ ile AF arasındaki ilişki incelendi. Epikardiyal yağ doku parakrin bir organ olarak çalışmaktadır ve literatürde birden fazla mekanizma ile AF'ye yol açabileceği gösterilmiştir. İnflamatuvar sitokin ve belirteçlerin salınımını yapması AF için önemli bir risk faktörü olan inflamasyona yol açmaktadır. Ayrıca AF ile ilişkili obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı gibi patolojilerle de ilişkilidir (50, 51, 104). Batal ve arkadaşlarının (130) kardiyak tomografi çalışmasında epikardiyal yağ dokusunun persistan AF'si olanlarda, paroksismal AF veya AF'si olmayan hastalara göre daha kalın olduğu gösterilmiştir. Iacobellis ve arkadaşları (51) ile Nagashima ve arkadaşları (131) tarafından epikardiyal yağ kalınlığındaki artışın kronik veya persistan AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kalıcı kalp pili olan hastalarda epikardiyal yağın AF'nin ön gördürücüsü olup olmadığını araştıran alışmamızda AF olan grupta epikardiyal yağ kalınlığı daha düşük tespit edildi ancak gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonuç, hastalarımızın nispeten genç olması, diyabet gibi komorbit hastalık oranlarının düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AF olan grupta ortalama VKİ ( $26\pm 3.8$ ;  $28\pm 3.1$ )'nin daha düşük olması ile açıklanabilir.

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir. İlk olarak hasta sayısının göreceli olarak azlığı önemli bir kısıtlamadır. Bununla birlikte, hasta seçiminde dışlama kriterlerinin katı biçimde uygulanması ve tek tip KKP (AF ile en fazla ilişkili KKP tipi) olan hasta hasta popülasyonun alınması ile bu kısıtlamanın sonuçlar üzerine olan etkisi giderilmeye çalışıldı. Çalışmamızın prospektif olmaması bir diğer kısıtlayıcı faktördür. Ancak bu tip bir çalışmanın prospektif uygulanması uzun zaman

gerektirecek ve maliyet artışına yol açacaktır. Son olarak AF'nin sadece KPM kayıtlarından elde edilen AYH varlığı ile değerlendirilmesi çalışmanın bir diğer kısıtlayıcı faktörüdür. Bu tür bir çalışmada AF'nin değerlendirilmesi için en ideal yöntem şüphesiz loop kayıt cihazı implantasyonudur. Fakat bu uygulama maliyette aşikâr bir artışa ve maliyet etkinlikte düşüşe yol açmaktadır. Ayrıca Glotzer ve arkadaşları (84) tarafından belirtildiği üzere AYH değerlendirilmesi bu hastalarda AF tanısı için kabul edilen bir metottur.





## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kalıcı kalp pili olan hasta popülasyonunda epikardiyal yağın atriyal fibrilasyon ön gördürücüsü olabileceği hipotezi araştırıldı, ancak kalıcı kalp pili takılan ortalama 60 yaşındaki hasta popülasyonunda, epikardiyal yağın atriyal fibrilasyon ile ilişkisi olduğu gösterilemedi. Bu hastalarda AF ön gördürücülerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, Peter Libby Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, ninth Edition: Elsevier; 2012.
2. David L. Hayes SJA, Paul A. Friedman. Cardiac pacing, defibrillation and resynchronization : a clinical approach. 3rd ed: Wiley-Blackwell; 2013.
3. Larsson Berit, Elmqvist Håkan, Rydén Lars, Hans S. Lessons From the First Patient with an Implanted Pacemaker:1958-2001. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2003;26(1p1):114-24.
4. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):1540-5.
5. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Luderitz B, Reynolds DW, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. Pacing Clin Electrophysiol. 2002;25(2):260-4.
6. Ellenbogen KA, Kaszala K. Cardiac pacing and ICDs. Sixth edition. ed: John Wiley & Sons, Ltd.; 2014. p. p.
7. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. N Engl J Med. 2015.
8. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, et al. Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. N Engl J Med. 2015;373(12):1125-35.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquvias G, Bordachar P, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2013;15(8):1070-118.
10. Kogan A, Sternik L, Beinart R, Shalabi A, Glikson M, Spiegelstein D, et al. Permanent pacemaker insertion following isolated aortic valve replacement before and after the introduction of TAVI. Pacing Clin Electrophysiol. 2015;38(4):424-30.

11. İlyas Atar. Pacemaker ve İmlante Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatörlerin Programlanması, Hastaların Takibi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Özel Dergisi. 2013;6(3).
12. Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Jr., Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Pacemaker diagnostics: a critical appraisal of current technology. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(1 Pt 1):76-98.
13. Link MS, Estes NA, 3rd, Griffin JJ, Wang PJ, Maloney JD, Kirchhoffer JB, et al. Complications of dual chamber pacemaker implantation in the elderly. Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) Investigators. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 1998;2(2):175-9.
14. Curtis JP, Luebbert JJ, Wang Y, Rathore SS, Chen J, Heidenreich PA, et al. Association of Physician Certification and Outcomes Among Patients Receiving an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2009;301(16):1661-70.
15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal.* 2015;36(44):3075-128.
16. Ellenbogen KA, Gilligan DM, Wood MA, Morillo C, Barold SS. The pacemaker syndrome -- a matter of definition. *Am J Cardiol.* 1997;79(9):1226-9.
17. Nowak B. Pacemaker stored electrograms: teaching us what is really going on in our patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(5):838-49.
18. Van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A. Pacemaker-mediated tachycardia in a biventricular pacing system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(12):1819-20.
19. Serkan Çay ÜG, Cihan Demir. A Rare Type of Pacemaker Mediated Tachycardia. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi.* 2009;7(3).
20. Barold SS, Levine PA. Pacemaker repetitive nonreentrant ventriculoatrial synchronous rhythm. A review. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2001;5(1):45-58.
21. Vogelgesang D, Vogelgesang S. Pacemaker-induced ventricular tachycardia. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2008;10(1):46-7.
22. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the

Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2010;12(10):1360-420.

23. Joseph G. Murphy MAL. Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook 4th: Oxford University Press, Inc.; 2013.

24. 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.

25. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):1807-24.

26. 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.

27. 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.

28. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84.

29. Tomson TT, Passman R. Management of device-detected atrial high-rate episodes. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2015;7(3):515-25.

30. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine*. 1995;98(5):476-84.

31. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.

32. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *American heart journal*. 2009;158(4):629-36.

33. Hald EM, Enga KF, Lochen ML, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000483.

34. Adalet K. Klinik Kardiyoloji:Tanı ve Tedavi: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013.
35. 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.
36. Oberti C, Wang L, Li L, Dong J, Rao S, Du W, et al. Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(25):3753-9.
37. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122(8):764-70.
38. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, Stein PK, et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2013;159(11):721-8.
39. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Yu WC, Lin WS, Huang JL, et al. Mechanism of spontaneous transition from typical atrial flutter to atrial fibrillation: role of ectopic atrial fibrillation foci. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(1):46-52.
40. Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):984-8.
41. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2557-64.
42. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Knight BP, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. *Annals of internal medicine*. 1997;127(6):417-22.
43. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasan RS, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2013;127(1):33-8.
44. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10):789-95.
45. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):869-74.
46. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial

fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2319-27.

47. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(1):1-11.

48. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(10):784-8.

49. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, Skubisz-Głuchowska J, Kochman J, Filipiak K, et al. Relation of Proinflammatory Activity of Epicardial Adipose Tissue to the Occurrence of Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology.* 2014;113(9):1505-8.

50. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2011;22(11):450-7.

51. Iacobellis G, Zaki MC, Garcia D, Willens HJ. Epicardial fat in atrial fibrillation and heart failure. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2014;46(8):587-90.

52. Girerd N, Scridon A, Bessiere F, Chauveau S, Geloën A, Boussel L, et al. Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation. *PloS one.* 2013;8(10):e77167.

53. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111(22):2881-8.

54. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;77(3):10A-23A.

55. Brian Olshansky M, Rishi Arora M. Mechanisms of atrial fibrillation. [2016 05.01.2016, saat 21.00 da erişim yapılmıştır.] Erişim adresi: [http://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-atrial-fibrillation?source=search\\_result&search=Mechanisms+of+atrial+fibrillation](http://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-atrial-fibrillation?source=search_result&search=Mechanisms+of+atrial+fibrillation) ..

56. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;103(5):769-77.

57. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews.* 2011;91(1):265-325.

58. Camm AJ, Lip GYH, 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. 2012;33(21):2719-47.

59. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.

60. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C, et al. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *International journal of cardiology*. 2016;203:22-9.

61. Nouchi H, Takahara A, Nakamura H, Namekata I, Sugimoto T, Tsuneoka Y, et al. Chronic left atrial volume overload abbreviates the action potential duration of the canine pulmonary vein myocardium via activation of IK channel. *European journal of pharmacology*. 2008;597(1-3):81-5.

62. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *European heart journal*. 2013;34(35):2731-8.

63. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2000;9(1):17-28.

64. 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.

65. Sticherling C, Oral H, Horrocks J, Chough SP, Baker RL, Kim MH, et al. Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness. *Circulation*. 2000;102(20):2503-8.

66. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R, et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation*. 1997;96(5):1542-50.

67. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;100(4):376-80.

68. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98(25):2860-5.

69. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2014;102(2):205-13.

70. 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*. 2013.
71. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2318-25.
72. Ng J, Villuendas R, Cokic I, Schliamser JE, Gordon D, Koduri H, et al. Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure: creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(3):388-96.
73. 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.
74. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.
75. 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.
76. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
77. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2005;2(10):536-43.
78. Ozcan KS, Gungor B, Altay S, Osmonov D, Ekmekci A, Ozpamuk F, et al. Increased level of resistin predicts development of atrial fibrillation. *Journal of cardiology*. 2014;63(4):308-12.
79. 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.
80. DeCicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ, Frisch DR. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2014;11(4):719-24.
81. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, Porter TR, Xie F, Malik R, et al. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart



failure and atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14(11):1180-6.

82. Rosenberg MA, Samuel M, Thosani A, Zimetbaum PJ. Use of a Noninvasive Continuous Monitoring Device in the Management of Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2013;36(3):328-33.

83. Lau C-P, Siu C-W, Yiu K-H, Lee KL-F, Chan Y-H, Tse H-F. Subclinical atrial fibrillation and stroke: insights from continuous monitoring by implanted cardiac electronic devices. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(suppl 2):ii40-ii6.

84. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107(12):1614-9.

85. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9.

86. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(5):474-80.

87. Bruce GK, Friedman PA. Device-based therapies for atrial fibrillation. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2005;7(5):359-70.

88. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357(10):1000-8.

89. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*. 2006;114(1):11-7.

90. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.

91. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98(20):2202-9.

92. Israel CW, Lawo T, Lemke B, Gronefeld G, Hohnloser SH. Atrial pacing in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: first results of a new combined algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11 Pt 2):1888-90.
93. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):627-33.
94. Lau CP, Tachapong N, Wang CC, Wang JF, Abe H, Kong CW, et al. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) Study. *Circulation.* 2013;128(7):687-93.
95. Rod Passman M, MSCE. The role of pacemakers in the prevention of atrial fibrillation. 2015 [2016 06.01, 23.00'da erişilmiştir.] Erişim adresi: <http://www.uptodate.com/contents/the-role-of-pacemakers-in-the-prevention-of-atrial-fibrillation>
96. Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, Zamboni G, Chirumbolo S, Zoico E, et al. Adipose tissue, diet and aging. *Mechanisms of ageing and development.* 2014;136-137:129-37.
97. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity research.* 2003;11(1):5-16.
98. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013;19(10):1252-63.
99. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):104-12.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.

104. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887-92.
105. 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.
106. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(3):211-7.
107. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94(3):e7.
108. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(4):549-55.
109. Sade LE, Eroglu S, Bozbas H, Ozbicer S, Hayran M, Haberal A, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):580-5.
110. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):339-45.
111. Lai YH, Yun CH, Yang FS, Liu CC, Wu YJ, Kuo JY, et al. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(2):234-41.
112. Mariani S, Fiore D, Barbaro G, Basciani S, Saponara M, D'Arcangelo E, et al. Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2244-9.
113. Akyildiz ZI, Seremet S, Emren V, Ozcelik S, Gediz B, Tastan A, et al. Epicardial fat thickness is independently associated with psoriasis. *Dermatology*. 2014;228(1):55-9.

114. Gedikli O, Ozturk M, Turan OE, Ilter A, Hosoglu Y, Kiris G. Epicardial adipose tissue thickness is increased in patients with cardiac syndrome X. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(1):194-8.
115. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, A MS. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *International journal of cardiology*. 2007;115(2):272-3.
116. Kiris A, Turan OE, Kiris G, Ilter A, Ozturk M, Aydin M, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and frequent ventricular premature beats. *Kardiologia polska*. 2015;73(7):527-32.
117. Kiris A, Kiris G, Turan OE, Ozturk M, Sahin M, Ilter A, et al. Relationship between epicardial fat tissue and left ventricular synchronicity: An observational study. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(12):990-4.
118. Purerfellner H, Gillis AM, Holbrook R, Hettrick DA. Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(7):983-92.
119. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
120. Pirat B. How to assess right ventricular function with echocardiography? *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2014;42(2):216-9.
121. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):527-34.
122. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):165-93.
123. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9989):154-62.
124. Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005;48(2):79-87.

125. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *European heart journal*. 2015;36(5):281-8.
126. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
127. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2015;12(7):e69-100.
128. D. E. Sisti A L, J. F. Halimi, F. Fiorello, P. Bertrand, C. Attuel, P. Evaluation of time course and predicting factors of progression of paroxysmal or persistent atrial fibrillation to permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(3):345-55.
129. Pastore G, Zanon F, Baracca E, Aggio S, Corbucci G, Boaretto G, et al. The risk of atrial fibrillation during right ventricular pacing. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015.
130. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(3):230-6.
131. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune M, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(4):676-83.