



**1993**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**SOL ATRİYAL STRAİN VE PROKOLLAJEN TİP III N-TERMİNAL  
PEPTİT DÜZEYLERİNİN İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA  
PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYONU BELİRLEMEDEKİ  
ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. KADIRHAN AKYOL**

**ANKARA, 2016**



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**SOL ATRİYAL STRAİN VE PROKOLLAJEN TİP III N-TERMİNAL  
PEPTİT DÜZEYLERİNİN İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA  
PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYONU BELİRLEMEDEKİ  
ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. KADİRHAN AKYOL**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. SERPİL EROĞLU**

**ANKARA,2016**

## TEŞEKKÜR

*Sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,*

*Engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, asistanlık hayatım boyunca yardımını ve desteğini gördüğüm, çok değerli hocam, kardiyoloji anabilim dalı başkanı Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu'na*

*İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kardiyoloji eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Bülent Özin'e*

*Tezimin her aşamasında zaman kavramını hiçe sayarak emeği, bilgisini ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Serpil Eroğlu'ya,*

*Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Aylin Yıldırım, Prof. Dr. Leyla Elif Sade, Prof. Dr. Melek Uluçam, Prof. Dr. İlyas Atar, Prof. Dr. Bahar Pirat ve Doç. Dr. Alp Aydınalp'e*

*Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum Dr.Ersin Doğanözü'ne ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum Yrd.Doç.Kaan Okyay, Yrd. Doç. Uğur Abbas Bal, Yrd. Doç. Orçun Çiftçi, Yrd. Doç.Emir Karaçağlar ve Uzm. Dr.Kerem Yılmaz'a*

*İstanbul ve Adana Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'nde görev yapan tüm meslektaşlarıma*

*Tez çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen ekokardiyogafi ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına*

*Koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personeline*

*Emek ve sevgileri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

**Dr. KADIRHAN AKYOL**  
**Ankara, 2016**

## ÖZET

İskemik inmelerde önemli bir etiyolojik neden olan Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon (PAF) tanısı ikincil bir iskemik inmenin önlenmesinde oldukça önem taşımaktadır. Günümüzde sıklıkla ritim kaydedici cihazlar nadiren de klinik ve ekokardiyografik çeşitli puanlamalar kullanılsa da PAF saptanmasında hala güçlükler mevcuttur. Bu güçlüklerden yola çıkarak çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda etiyolojik bir neden olan PAF'ın saptanmasında, sol atriyal strain ve prokollajen tip III N-terminal peptit (P3NP) düzeylerinin rolünü araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 23/3/2016 – 7/10/2016 tarihleri arasında akut iskemik inme sebebiyle başvuran 100 hasta (55 erkek, 45 kadın) dahil edildi. 24 saatlik holter monitorizasyon inceleme ile bazal ritmi sinüs olan ve kendiliğinden sonlanan atriyal fibrilasyon atağı olan akut iskemik inmeli hastalar PAF grubu, akut iskemik inme geçiren ve holter inceleme ile PAF saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Sol atrial strain analizi iki boyutlu gri skala görüntüler üzerinden sol atriyum endokart sınırlarının manuel olarak çizilmesi ile benek takibi esasına göre analiz paketi kullanılarak yapıldı. Atriyal duvar; atriyal septum, lateral, inferior ve anterior duvar olarak 4 segmente ayrılarak tepe atriyal sistolik ve diastolik hızlar, tepe atriyal sistolik strain, tepe erken ve geç diastolik strain, tepe atriyal sistolik strain rate, tepe erken ve geç diastolik strain rate ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların serum P3NP düzeyleri ölçüldü.

Hastaların ortalama yaşı  $68,5 \pm 14,3$  yıl olup, %55'i erkekti. PAF grubundaki hastalarda sol atriyum çapları kontrol grubuna göre daha geniş bulundu ( $p < 0,05$ ). PAF saptanan hastaların sol atriyum tepe sistolik strain ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p < 0,05$ ). Benzer şekilde sol atriyum septal erken ve geç diastolik strain rate ölçümlerinin; anterior ve inferior erken diastolik strain rate ölçümlerinin de PAF grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu izlendi ( $p < 0,05$ ). PAF saptanan hastaların P3NP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $27768,5 \pm 47703,5$  pg/ml vs  $13328,4 \pm 21299,9$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). Sol atrial strainin % 26,5 olması % 82 duyarlılık ve % 62 özgüllükle; P3NP düzeyinin 7416,5 pg/ml olması % 74 duyarlılık ve % 52 özgüllükle PAF varlığının bir göstergesi olarak bulundu.

Sonuç olarak; PAF gelişen hastalarda atriyal fibrozise sekonder olarak sol atriyum dilatasyonu geliştiği, sol atrial strain geriliminin düştüğü ve P3NP düzeyinin arttığı saptandı. P3NP düzeyi ve sol atriyum tepe sistolik strain parametrelerinin PAF varlığını göstermede klinik pratikte kullanılabilmesi mümkün gözükse de, standardizasyonun sağlanabilmesi için geniş serilere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, atriyal strain, prokollajen tip III N-terminal peptit, iskemik inme



## ABSTRACT

Paroxysmal Atrial Fibrillation (PAF) which is an important etiological cause of ischemic stroke, has great importance in the prevention of secondary ischemic stroke. Although rhythm recorders are often used, and clinical and echocardiographic scoring are rarely used, currently there are still difficulties in detecting PAF. So we aimed to investigate the role of left atrial strain and procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) levels in the detection of PAF, which is an etiologic cause of ischemic stroke in our study.

Between 23/3/2016 - 7/10/2016, 100 patients (55 men, 45 women) with acute ischemic stroke were included in the study. Patients with acute ischemic stroke whose basal rhythm was sinus but had a spontaneous termination of atrial fibrillation detected by 24 hour holter monitorization were considered as PAF groups. Patients with acute ischemic stroke who did not have detected PAF by holter were accepted as the control group. Left atrial strain analysis was performed using an analysis package based on a speckle-tracking principle by manually drawing the left atrial endocardial borders through 2-dimensional gray scale images. Peak atrial systolic and diastolic velocities, peak atrial systolic strain, peak early and late diastolic strain, peak atrial systolic strain rate, peak early and late diastolic strain rate were measured by dividing atrial wall into 4 segments as atrial septum, lateral, inferior and anterior wall. Serum P3NP levels of all patients were measured.

The mean age of the patients was  $68.5 \pm 14.3$  years and 55% were male. Left atrial diameters in PAF group were larger than control group ( $p < 0,05$ ). Left atrial peak systolic strain measurements of patients with PAF were significantly lower than those of the control group ( $p < 0,05$ ). Similarly, left atrial septal early and late diastolic strain rate measurements, anterior and inferior early diastolic strain rate measurements were also found to be lower in the PAF group than in the control group ( $p < 0,05$ ). P3NP levels in patients with PAF were significantly higher than those in the control group ( $27768,5 \pm 47703.5$  pg / ml vs  $13328,4 \pm 21299.9$  pg / ml,  $p < 0,05$ ). Left atrial strain was 26.5% with 82% sensitivity and 62% specificity, P3NP level was 7416.5 pg / ml with 74% sensitivity and 52% specificity, as indicating presence of PAF.

As a result; In patients with PAF; left atrial strain decreased, P3NP levels increased and left atrium dilated secondary to left atrial fibrosis. Although the P3NP level and left

atrial peak systolic strain parameters may be used in clinic practice to demonstrate the presence of PAF, a large series is needed to achieve standardization.

**Keywords:** Atrial fibrillation, atrial strain, procollagen type III N-terminal peptide, ischemic stroke



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR(Alfabetiksırayla) .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	1
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Atriyal Fibrilasyon .....	5
2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı .....	5
2.1.2. Atriyal Fibrilasyon Sınıflama .....	5
2.1.3. Atriyal Fibrilasyonda Epidemiyolojik Faktörler .....	6
2.1.4. Atriyal Fibrilasyonda Risk Faktörleri.....	8
2.1.5. Atrial Fibrilasyon Patofizyolojisi .....	9
2.2. Strain/ Strain Rate Ekokardiyografik Görüntüleme .....	10
2.2.1. Benek Takip Yöntemi ile Strain Görüntüleme .....	12
2.2.2. Sol atriyal strain eğrileri .....	13
2.2.3. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Atriyal Strain.....	13
2.2.4. Kardiyembolik İnme ve Strain İlişkisi.....	15
2.3. Kollajenler.....	16
2.3.1. Kollajen Sentezi.....	16
2.3.2. Kollajen tipleri.....	17
2.4. Atriyal Fibrosis.....	18
2.4.1. Yapısal Değişimler .....	18
2.4.2. Atriyal Fibrozis Mekanizmaları.....	19
2.5. Atriyal Fibrilasyon Biyomarkerları .....	22
2.5.1. Kardiyak Troponinler .....	22
2.5.2. B-Tipi Natriüretik Peptit.....	22
2.5.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) .....	23



2.5.4. Cystatin C .....	23
2.5.5. D-dimer.....	23
2.5.6. Interlökin-6 ve C-reaktif protein.....	24
3. MATERYAL VE METOD.....	25
3.1. Hasta Verileri .....	25
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	25
3.3. Strain Analizi.....	27
3.4. Prokollojen Tip III N-Terminal Peptit Düzeyi Ölçümü .....	28
3.5. İstatistik Değerlendirme .....	29
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	41
7. KISITLILIKLAR.....	42
KAYNAKLAR .....	43

## **KISALTMALAR (Alfabetik sırayla)**

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACC:</b>	Amerikan Kardiyoloji Derneği
<b>AF:</b>	Atriyal Fibrilasyon
<b>AHA:</b>	Amerikan Kalp Derneği
<b>ARISTOTLE:</b>	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With AF
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyogram
<b>EKO:</b>	Ekokardiyografi
<b>ESC:</b>	Avrupa Kardiyoloji Topluluğu
<b>ER:</b>	Endoplazmik retikulum
<b>GER:</b>	Granüllü endoplazmik retikulum
<b>GFR:</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>KAH:</b>	Koroner arter hastalığı
<b>LA:</b>	Sol atriyum
<b>MR:</b>	Manyetik rezonans
<b>P3NP:</b>	Prokollajen Tip-3 N-terminal peptid
<b>PAF:</b>	Paroksizmal atriyal fibrilasyon
<b>PALS:</b>	Tepe (Pik)atriyal longitudinal strain
<b>PDGF:</b>	Platelet-derived growth faktör
<b>RE-LY:</b>	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy
<b>SPAF:</b>	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
<b>SS:</b>	Standart sapma
<b>TGF:</b>	Transforming growth factor
<b>VYA:</b>	Vücut yüzey alanı
<b>VKİ:</b>	Vücut kütle indeksi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 4. 1. Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri .....	30
Tablo 4. 2. Gruplar arasında atriyum ölçümlerinin karşılaştırılması .....	30
Tablo 4. 3. Grupların Mitral E, Lateral E' dalgası ve E/e' değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4. 4. Grupların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu hacim ve sol ventrikül sistol sonu hacim karşılaştırması .....	31
Tablo 4. 5. Grupların sol atriyal hız, strain ve strain rate değerlerinin karşılaştırılması .....	32
Tablo 4. 6. Paroksizmal atriyal fibrilasyona etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi .....	34
Tablo 4. 7 Yaş, sol atriyum hacmi, sol atriyum hacim indeksinin; P3NP ve tepe sistolik strain ile ilişkisi .....	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Strain hesaplanmasının şematik gösterimi ve formülü.....	11
Şekil 2. 2. Kalbin koordinat sistemi .....	11
Şekil 3. 1. Apikal 4 boşluk pencereden sol atriyum çaplarının ölçümü .....	26
Şekil 3. 2. Sol atriyum hacim hesaplama .....	26
Şekil 3. 3. Mitral kapak giriş yolu akımı .....	27
Şekil 3. 4. Sol atriyum lateral duvardan elde edilen doku hızları.....	27
Şekil 3. 5. Apikal 4 boşluk pencereden sol atriyum global longitudinal tepe sistolik strain analizi .....	28
Şekil 3. 6. Sol atriyum apikal 2 boşluk pencereden global longitudinal tepe sistolik strain analizi .....	28
Şekil 4. 1. Ortalama sol atriyum tepe sistolik straininin paraksismal atriyal fibrilasyon varlığını göstermedeki duyarlılığı .....	33
Şekil 4. 2. P3NP düzeylerinin karşılaştırılması .....	33
Şekil 4. 3. P3NP düzeyinin PAF gösterme duyarlılığını gösteren ROC analizi.....	34

## GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) önemli bir halk sağlığı problemidir ve özellikle iskemik inme ile sıkı ilişkisi mevcuttur. Tüm inmelerin %20-30'u AF'a bağlıdır. Framingham çalışmasında kronik AF'nin romatizmal kapak hastalığı ile beraberliğinde 17 kat, beraberliği olmadığında ise 5 kat inmeye meyil yarattığı, AF'nin süresi arttıkça inme olasılığının da arttığı gösterilmiştir (1).

Atriyal fibrilasyon varlığında atriyumda yeniden şekillenme geliştiği düşünülmektedir (2) Atriyal yeniden şekillenme; hem AF'nin gelişimine ve kalıcı hale gelmesine meyil yaratan fibrozis gibi yapısal değişiklikler hem de refrakter periyod uzamaları gibi elektriksel değişimler sonucu meydana gelmektedir. Bu değişimlerin ayrı ayrı ya da eş zamanlı olması sonucunda AF'yi tetikleyen re-entrant döngüler ortaya çıkmaktadır (3).

Atriyum yapısı ve atriyumda gelişen yeniden şekillenmenin değerlendirilmesinde klasik olarak 2 boyutlu ekokardiyografi (EKO), 3 boyutlu EKO, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (MR) gibi yöntemler kullanılmakta olup, her yöntemin kendine ait avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (4).

Boyutun ilk boyuta göre değişimi olarak tanımlanan strain ekokardiyografik görüntüleme sol ventriküle benzer şekilde sol atriyum (LA) mekaniğinin değerlendirilmesi ve deformasyonunun saptanmasında kullanılabilir. Sol atriyum deformasyonunun ölçümünde strain değerlendirme 2 boyutlu benek takip veya renkli doku Doppler görüntüleme ile yapılabilir ve atriyum morfolojisi hakkında bilgi sağlanabilmektedir (4).

Prokollajen Tip-III N-terminal peptid (P3NP); tip 3 kollajenin yıkım ürünüdür. Özellikle karaciğer sirozu (5) ve çeşitli kanserler (6) olmak üzere doku fibrozu ve kollajen yapım ve yıkımının yüksek olduğu durumlarda kanda yüksek seviyede tespit edilmiştir. Miyokardiyal infarktüsü sonrası fibrozis süresince kanda yüksek seviyelerde tespit edilen P3NP'nin , miyokard infarktüsü için prognostik bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (7).

Paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) 48 saat kadar sürebilen 7 günden az süre içinde kendiliğinden veya kardiyoversiyon ile sonlanan AF atakları olarak tanımlanmıştır.

Bu AF tipi geçici ataklarla seyrettiği ve genellikle asemptomatik olduğu için tanısı ve yönetimi zor bir aritmidir. Paroksizmal atriyal fibrilasyon tedavisiz olarak takip edildiği zaman, mortalite ve inme riskini arttırdığı için erken tanısı önem arz etmektedir (8).

Çalışmamızda akut iskemik inmeli hastalarda etiyolojik bir neden olan PAF'ın saptanmasında, sol atriyal strain değerlendirme ve P3NP düzeylerinin rolünü araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık rastlanılan aritmidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Bu aritmi hemodinaminin bozulması, geniş semptom spektrumu ve kayda değer mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Tedavi stratejileri; ritim ve hız kontrolü ve antikoagülasyon olarak özetlenebilir (9).

#### 2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı

Atriyal fibrilasyon temporal ve uzamsal değişken özellikte, çok hızlı disorganize atriyal elektriksel aktivasyon ve koordinasyonu bozulmuş atriyal kontraksiyonlar ile karakterize bir ritim bozukluğudur. Elektrokardiyogramda (EKG) karakteristik olarak değişken morfolojide ve hızda AF dalgaları görülmektedir. Ventriküler cevap ise genellikle düzensiz olarak tespit edilir. Atriyal fibrilasyonun tipik EKG bulguları p dalgasının olmaması, izoelektrik hat yokluğu, düzensiz RR aralığı, ventriküler hızın değişik olabilmesi, QRS dalgasının 120 ms'den kısa olmasıdır (10).

#### 2.1.2. Atriyal Fibrilasyon Sınıflama

Amerikan Kalp Derneği (AHA), Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) AF'nin sınıflandırmasını standardize ederek AF'leri 5 ana grupta kategorize etmiştir(11).

- Yeni tanı AF
- Paroksismal AF
- Persistan (ısrarcı)AF
- Uzun süreli persistan AF
- Permanant (kalıcı) AF

Yeni tanı AF, aritminin süresinden veya AF ile ilişkili semptomların varlığı ve şiddetinden bağımsız olarak, daha önce AF tanısı konulmamış hastalarda saptanın AF için kullanılmaktadır. Paroksismal AF (PAF) genellikle 24 saat içinde ve 7 günden az bir

sürede kendi kendine veya kardiyoversiyon ile sonlanan AF epizotları olarak tanımlanır. Persistan AF genellikle 7 günden fazla sürmektedir ve sıklıkla elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon yöntemi ile sonlanabilmektedir. Uzun süreli persitan AF tanımı, 1 yıl ve daha uzun süre devam eden, AF için bir ritim kontrolü stratejisi uygulanmasına karar verildiği zaman kullanılmaktadır. Permanant AF olarak sınıflanan aritmi ise hasta ve hekim tarafından kabul edilen AF'dir. Dolayısıyla, tanım gereği kalıcı AF hastalarında ritim kontrolü girişimlerine devam edilmez. Eğer bir ritim kontrolü stratejisi uygulanacaksa aritmi yeniden sınıflandırılır ve "uzun süreli ısrarcı AF" olarak adlandırılır(9, 10). Bu sınıflama dışında 2 ve daha çok epizot olması durumunda rekürren AF tanımı kullanılmaktadır. Kardiyak hastalık veya bilinen diğer etiyolojik faktörlerin olmadığı ve daha çok gençlerde görülen AF lone AF olarak tanımlanmaktadır. Atriyal fibrilasyon olgularının çoğunda altta yatan yapısal kalp hastalığı bulunsa da, PAF'ların %50'sinden fazlasında eşlik eden hastalık tespit edilememektedir (12, 13). Permanant AF'lerin ise %80'den fazlasında altta yatan neden gösterilebilmektedir (14). Kronik AF tanımı için literatürde farklı anlamlarla karşılaşılsa da, en sık hasta ve doktorun ortak kararı ile tedavisi sonlandırılan olgular için kullanılmaktadır.

### **2.1.3. Atriyal Fibrilasyonda Epidemiyolojik Faktörler**

Atriyal fibrilasyon dünya çapında önemli bir sağlık bakım sorunudur. Atriyal fibrilasyonun ekonomik ve toplum sağlığı üzerine devasa etkileri görülebilir. 1998'den 2010 yılına kadar yapılan nüfus tabanlı çalışmaları inceleyen bir sistematik gözden geçirme çalışmasında, 2010 yılında 33,5 milyon AF olgusunun görüldüğü ve her yıl 5 milyon yeni vakanın bu tabloya eklendiği tespit edilmiştir (15). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), AF insidansının 2010 ile 2030 arasında 1,2 milyondan 2,6 milyona tırmanacağı öngörülmektedir. İnsidanstaki bu artışın paralelinde dünyadaki prevalansında 2010 yılından 2030 yılına kadar 5.2 milyon vakadan 12.1 milyon olguya çıkacağı kestirilmektedir (16). Bu büyüme yaşlı nüfusun genel popülasyondaki oranının artmasının yanında AF tanısall prosedürlerinin gelişmesine de bağlanabilir.

### **İnsidans**

İleri yaş ile AF insidansının arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. 2010 yılı süresince erkeklerde insidans 100000'de 77,5 olarak bulunurken kadınlarda bu sayı 100000'de 59,5'tir (15). 70'li yaşlara kadar çok sık tespit edilmeyen AF, bu dekattan sonra



gitgide hızlanarak artmaktadır (16). Manitoba hasta takip çalışması artan yaş ile gelen riski ortaya koymaktadır. Bu çalışmada gösterildiğine göre AF riski 50 yaş altında 10000'de 5 olarak bulunurken, 70 üzeri yaşlarda bu oran 10000'de 97'ye çıkmaktadır (17). Artan AF insidansının erkek cinsiyet ile bağlantısı da açıktır. Michelena ve ark. yaptığı çalışmada yaşam boyu kümülatif AF riski kadınlar için %17, erkekler için ise %21'dir (18). Bütün çalışmalarda AF insidansı kadınlara göre her yaş grubunda erkeklerde yüksek olarak tespit edilmektedir (19).

İrk ve AF insidansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ise beyaz nüfusta cinsiyet farklılıkları ile AF insidansı arasındaki ilişkinin ön planda olduğu gösterilmiştir (20). AF'nin prevalansı Afrika kökenli Amerikalılarda, beyazlara göre daha düşük tespit edilmiştir. Risk faktörleri ve potansiyel tetikleyicilerde düzeltildiğinde, Afrika kökenli Amerikalıların AF riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (21). Dewland ve ark. 14 milyona yakın hasta üzerinde yaptığı çalışmada da Afrikalı, Hispanik ve Asyalı nüfusun AF geliştirme riskinin beyazlara göre düşük olduğu görülmüştür (22). Bu dağılımın nedenini ortaya koymak için daha çok çalışma yapılması gereklilik vurgulanmıştır.

### **Prevelans**

Genel nüfus içinde prevalansı %0,5 ile %1 arasında değişmekte olup, artan yaş ile prevalans arasında güçlü bir ilişki vardır. İki bin on yılı içerisinde kadınlarda prevalansı 100000'de 373, erkeklerde 596 olarak tespit edilmiştir (15). Atriyal fibrilasyonda eklenen her risk faktörü için, nüfus içindeki prevalansı da artmaktadır. Tıbbi tedavi yöntemindeki ilerlemeler, yaşam beklentisini yükseltmektedir. Yaşa göre düzeltilmiş ve gerçek temelde AF'nin prevalansının yıllar içinde arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Atriyal fibrilasyon prevalansı 40 yaş altında olsa da, 65 yaş üzerinde giderek artan oranda yükselmektedir (23). Ek olarak Framingham çalışmasında AF'nin nokta prevalansının 1960 ve 1980 arasında düzenli olarak arttığını göstermiştir. Atriyal fibrilasyonun 20. yüzyıl sonundaki nokta prevalansı genel nüfusta %1-2 olarak tespit edilmiş ve 55 yaş altında %0.1 iken, 80 yaş üzerinde %10 düzeyinde olduğu raporlanmıştır (23). İnsidansı gibi AF'nin prevalansı da erkeklerde, kadınlara oranla her yaş grubunda yüksek olarak gösterilmiştir. Değişik kohort çalışmaları ele alınıp uç değerler incelendiğinde AF 55 yaş altı kadınlarda %0,1 olarak görülürken, 85 yaş üzeri erkeklerde %27,8 bulunmuştur (20, 24). Asemptomatik ve PAF'lar, göz önünde bulundurulduğunda AF'nin yıllık prevalansının olduğundan düşük tespit edildiği öngörülebilir.

#### 2.1.4. Atriyal Fibrilasyonda Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet ve ırkın AF’de risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diğer klasik risk faktörleri ise; koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), miyokardiyal infarktüsü, kalp kapak hastalığı, sol ventriküler sistolik disfonksiyonu, diyabetes mellitus (DM), kalp yetmezliği (25), postoperatif durum (26), hipertiroidi (27) ve kardiyomiyopati’dir (28).

Hipertansiyon, AF ve inme için önemli bir risk faktörüdür. HT artmış arteriyel katılık ve sol ventrikül hipertrofi ve diyastolik disfonksiyonu gibi kompensatuar değişimler ile beraber seyreder. Sol ventriküler diyastolik basıncın artması direkt olarak sol atriyum (LA) ve pulmoner damar sistemine yansır. Sonuç olarak gerilim ve hipertrofi gibi yapısal ve işlevsel değişimlere, atriyal elektrofizyolojik ve atriyal nörohormonal deregülasyona yol açılmış olur. Hipertansiyonun yol açtığı bu değişimlerin hepsi AF gelişimine katkıda bulunmakta ve EKO ile gösterilebilen bu parametreler, AF için birer risk faktörü olarak tanımlanmıştır (29).

Atriyal fibrilasyon gelişiminin son ortak yolu olan LA’da, artmış dolum basınçlarına bağlı yapısal ve fizyolojik değişimler; EKO’da genişlemiş LA ve atriyal gerilim olarak tespit edilebilir. Bu açıdan bakıldığında LA genişlemesi hem AF’nin hem de atriyal gerilime neden olan diğer olaylar olan HT, azalmış damar kompliansı, artmış arteriyel katılık, inflamasyon, serbest oksijen radikallerinin aktive olması ve diyastolik disfonksiyonunun da göstergesidir (29).

Sol atriyum hacmi, AF’nin çok güçlü bir prediktörüdür ve AF gelişiminin klinik risk faktörlerini de artırmaktadır. Atriyal fibrilasyona neden olan olayların kaskatında LA genişlemesinin patofizyolojik mekanizmalar içinde daha ileri bir aşamayı yansıttığı düşünülebilir. Obezite, uyku apnesi, HT, KAH, kalp kapak hastalığı gibi klinik hastalık tablosu ve durumların hepsi LA genişlemesine ile alakalıdır ve AF’ye meyil yaratmaktadır (29).

Atriyal fibrilasyon zemininde bir çok faktörün olduğu düşünülse de, bu faktörlerin AF patogenezindeki bağımsız rolü açığa çıkarılmayı beklemektedir. Bu faktörler diyastolik disfonksiyon, uyku apnesi, metabolik sendrom, obezite ve C-reaktif proteini (CRP)’dir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, yapılan bir geriye dönük çalışmada AF gelişimi ile bağlantılı bulunmuştur (30). C-reaktif Protein, AF gelişimi ile ilişkilidir ve inflamasyon

modülasyonu yapan tedavilerin AF rekürensini riskini azalttığı gösterilmiştir (31). Uyku apnesinin hem atriyal hem de ventriküler aritmi gelişim riskini artırdığı gösterilmiştir (32).

Obezite ve AF arasındaki ilişki çelişkilidir. Bazı çalışmalarda obezite ve AF arasında güçlü ilişki saptanırken (17, 33); bazılarında bu ilişki ortaya konamamıştır (34). Erken dönem Framingham çalışmasında AF ile obezite arasında bağımsız ilişki saptanmamıştır, fakat aynı grubun son dönem yaptığı çalışmada vücut kitle endeksi ile AF gelişimi arasında güçlü bağımsız ilişki saptanmış ve bu durumun LA genişleme yüzünden meydana geldiği öngörülmüştür (35). Mayo Klinik raporları da, AF ve obezite ilişkisi olduğunu gösteren, bu bulguları desteklenmektedir. Fontes ve ark. yaptığı toplum tabanlı kohort çalışmasında 279 hasta 10 yıllık süre ile takip edilmiş, insülin direncinin AF gelişimine etkisi incelenmiş ve karşılıklı etki saptanmamıştır (36).

### **2.1.5. Atrial Fibrilasyon Patofizyolojisi**

Atriyal fibrilasyon, birçok hastalık ile etkileşir ve patofizyolojik mekanizması karmaşıktır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin AF'yi nasıl tetiklediği tam olarak anlaşılamamıştır ve araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir. Aşırı katekolamin salınımı, hemodinamik stres, atriyal iskemi, atriyal inflamasyon, metabolik stres ve nörohormonal kaskat aktivasyonlarının AF'nin patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyona neden olan sebepler tam olarak anlaşılamamış olsa da, hem başlatıcı olayın hem de devam ettirici olayın atriyal üründen kaynaklandığı düşünülmektedir. Yeni yapılan deneylerde fokal pulmoner ven ateşleyicilerinin önemi vurgulanmış ve alternatif ve diğer mekanizmalarda değerlendirmiştir. Bu mekanizmalar çoklu dalgacıklar, ana dalgalar, sabit veya hareketli rotorlar ve makro-reentry döngüleridir (36). Her hastada çoklu mekanizmalar birlikte ve ayrı ayrı görülebilir. Otomatik odak teorisi ve çoklu dalgacık hipotezi mevcutlar içinde en iyi hipotezler olarak görülmektedir.

#### **Otomatik Odak Teorisi**

Atriyal fibrilasyonun fokal bir orijinden kaynaklanması birçok deney modelinde AF'nin sadece atriyal miyokardiyumun belli bölgelerinde izole olarak kalıcı hale gelmesi ile desteklenmektedir. Bu teorinin ilgi çekici klinik yansıması AF'nin fokal kaynağının bulunup izole edilmesi durumunda AF'nin sonlandırılabilir olmasıdır (37).

Pulmoner venler otomatik odakların en sık kaynaklandığı yerler olarak görülmekte olsa da diğer odaklar atriyumun birçok yerinde gösterilebilmiştir. Pulmoner venler içindeki kardiyak kasların atriyal miyositlere benzer elektriksel özellikleri olduğu tahmin edilmektedir. Teorik olarak pulmoner venlerin çevresindeki elektriksel iletimin heterojenliğinin reentryi tetiklediği ve AF'yi sürekli kıldığı düşünülmektedir. Bu nedenle pulmoner ven otomatik ateşleyicilerinin başlangıç olayını tetiklediği ve iletinin heterojenliğinin AF'yi devamlı kıldığı öne sürülmektedir (37, 38).

### **Çoklu Dalgacık Hipotezi**

Çoklu dalgacık hipotezi dalgaların ön yüzlerinin farklılaşarak ve kısımlara ayrılarak atriumdan geçerken çoğaldığını ve kendi kendine idame eden “kız dalgacıklar” oluşturduğunu öne sürmektedir. Bu modelde dalgacıkların sayısı refrakter periyod, ileti hızı ve atriyal dokunun kütlesi ile belirlenmektedir. Artmış atriyal kitle, kısalmış atriyal refrakter periyod ve uzamış intra-atrilyal ileti dalgacıkların sayısını artırmakta ve kalıcı AF'ye neden olabilmektedir. Bu model paroksizmal AF'li hastalardan elde edilen veriler ile desteklenmektedir. Bu veriler çok çeşitli aralıklarda anormal atriyal elektrografilerinin dağılımının kalıcı AF oluşumunu kestirmesidir (39). Intra-atrilyal ileti uzamasının da AF'nin rekürensini öngörebileceği gösterilmiştir (38). Bu veriler atriyal yapısal ve elektriksel remodelingin AF'nin kalıcı olmasına yol açtığını göstermesi açısından önemlidir (40, 41).

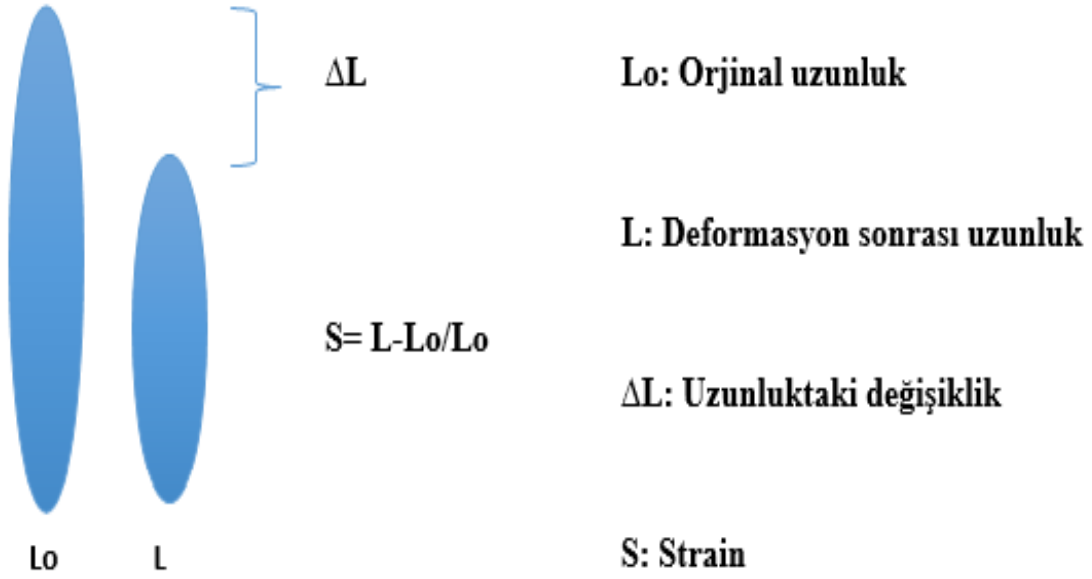
### **2.2. Strain/ Strain Rate Ekokardiyografik Görüntüleme**

Strain, kuvvetin materyalde oluşturduğu boyutsal deformasyonun kantitatif temsilidir, orjinal boyuttaki değişikliğin yüzdesi (%) veya kesirli olarak ifade edilmesidir. (42, 43). Semboli S veya epsilon ( $\epsilon$ )'dur. Lo cismin başlangıç uzunluğu, L uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğu,  $\Delta L$  uzunluk değişimini gösterir (Şekil 2.3).

$$S = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

formülü ile hesaplanır.

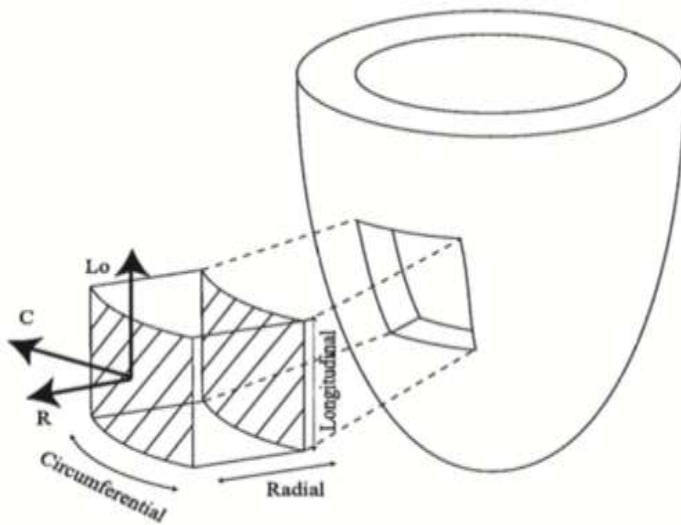
Pozitif strain değerleri uzama-kalınlaşma, negatif strain değerleri kısalma-incelme şeklinde olan deformasyonu gösterir (44) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Strain hesaplanmasının şematik gösterimi ve formülü

Strain rate ise lokal deformasyon hızını yani kısalma-uzamanın zamansal değişimini ifade eder. Sembolü SR veya  $\epsilon'$  ve birimi  $sn^{-1}$  dir (42).

Normal sol ventrikül miyokardında kalp siklusu boyunca üç düzlemde; longitudinal, radyal ve sirkumferansiyal strain tanımlanmıştır. Apikal iki ve dört boşluk görüntülerden longitudinal strain incelemesi, parasternal kısa ekseninde ise radyal ve sirkumferansiyal strain incelemesi yapılabilir (45)(Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kalbin koordinat sistemi (46, 47)

Strain ve strain rate iki yöntemle ölçülebilir:

1. Renkli doku Doppler
2. Benek takibi yöntemi (Speckle tracking ekokardiyografi)

### **2.2.1. Benek Takip Yöntemi ile Strain Görüntüleme**

Miyokarttan yansıyan ultrason dalgalarının interferansı 2 boyutlu gri skala görüntüde her bir bölgesinde diğerinden farklı, rastgele ve düzensiz bir parlaklık (speckle/benek) oluşturur. Parlak yansımalar miyokart hareketiyle birlikte hareket ettiği için bir frameden diğerine geçildiğinde bu parmak izi niteliğindeki parlak yansımalar kısmen şeklini koruyarak farklı bir konuma hareket eder. Böylece, bir framede gri skala yansımaları tanımlanmış referans bir bölgenin sonraki framede farklı lokalizasyonları tarayarak en benzer yansıma paterni gösteren bölgeyi bulan bir arama algoritma yardımıyla yeni pozisyonu tespit edilebilir(48). Bu durumda 2 boyutlu gri skala görüntüde “benek takibi” yöntemiyle bir miyokart bölgesinin siklus boyunca hareket-zaman eğrisi elde edilebilir. Benek takibi yöntemi ile her bir segmentin ayrı ayrı ve tüm segmentlerin ortalama straini hesaplanabilir. Bu yöntemde ultrason ışını geliş yönünde değil, iki boyutta duvar hareket yönü boyunca doku takip edildiği için açı bağımsız gerçek segmenter strain ve strain rate hesaplanmaktadır. Tekniğin başarısı büyük ölçüde frame hızı ve lateral çözünürlüğünü olmasına bağlıdır. Lateral çözünürlük derinlik ve frame hızı arttıkça azalmaktadır. Lateral çözünürlüğü artırmak için düşük frame hızları kullanıldığında ise özellikle yüksek kalp hızlarında, frame geçişleri arasında ilgi alanı fazla miktarda yer değiştirdiği için doğru takibi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle günümüz teknolojisi ile benek takip tekniği optimal 50-70 f/sn frame hızlarında işlemektedir(44).

Sol ventrikül strain incelemesi için belirlenen normal değerler; longitudinal sistolik strain için %-15-25 ve radyal strain için %50-70 olarak tanımlanmıştır(49, 50).

Strain görüntüleme ile miyokart işlevindeki subklinik değişiklikler dahi belirlenebilir ve bu teknik çeşitli klinik durumlarda erken tanı imkanı sağlar. Global bilgi verebildiği gibi sadece örneklem hacmi içindeki alan ile ilgili bilgi verebilmesi hastalıklı alanın lokalizasyonuna imkan sağlar (51)

Sol ventriküle benzer şekilde sol atriyumun benek takip yöntemi ile strain görüntülemesi yapılabilmektedir.

Atriyal strain özellikle AF gelişen hastalarda LA fonksiyonunun değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Sol atriyum apikal 4 ve 2 odacık inceleme görüntüleri; kısa bir nefes tutma esnasında stabil EKG kaydı ile birlikte, konvansiyonel 2 boyutlu gri skalada elde edilir. Klasik olarak 3 ardışık kalp döngüsü kaydedilip ortalaması alınır. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ise 5 ardışık atım değerlendirilerek ortalamaları alınır. Önerilen hız 60 ila 80 frame olarak ayarlanması tavsiye edilmektedir (41). Kayıtlar bundan sonra spesifik akustik-takip yazılımı kullanılarak işlenmektedir. İşlenme esnasında LA endokardiyum yüzeyinin görüntüleri manuel olarak, epikardiyal yüzeyin görüntüleri ise otomatik olarak takip edilmektedir (41).

### **2.2.2. Sol Atriyal Strain Eğrileri**

Atriyal rezervuar fazında LA dolmakta ve gerilmektedir. Bu durum strain eğrisinin artmasına yol açmakta ve atriyal dolumun sonunda mitral kapak açılmadan önce pozitif tepe noktasına ulaşmaktadır. Mitral kapağın açılmasını takiben, LA hızlıca boşalır ve hacmi azalmaya başlar. Hacim azalması strainin azalmasına ve diyastaz fazında platoya varmasına neden olur. Sinüs ritmindeki hastalarda normal platonun ertesinde ikinci pozitif tepe görülür. Bu tepe noktası birincisinden küçüktür ve atriyal kontraksiyonuna hazırlık evresini gösterir. Atriyal kontraksiyon sonrasında ise negatif tepe noktası görülür (41). Atriyal fibrilasyonda tepe (pik) atriyal longitudinal strain (PALS) rezervuar fazın sonunda ölçülür ve atriyal kompliansa direkt olarak bağımlı olduğu için strain parametreleri içindeki en önemlisidir. 4 ve 2 odacık değerlendirmesinden elde edilen PALS değerlerinin ortalaması alınır. Tepe nokta atriyal kasılma straini sadece sinüs ritminde ve aktif atriyal kasılma fazının başlangıcından hemen önce ölçülebilir (41, 52).

### **2.2.3. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Atriyal Strain**

Epidemiyolojik, klinik ve ekonomik etkileri göze alındığında AF'nin erken tanınması çok önemlidir. Atriyal fonksiyon ve yapısal değişimlerin gösterilebildiği EKO parametrelerinin kullanımı ile, AF başlangıcı öngörülebilmektedir (25).

Sol atriyum genişlemesinin ölçümleri ilk olarak bu amaçla kullanılmış ve genişlemiş LA'nın yaşlı hastalarda yüksek AF riski ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur

(25). Özellikle mitral kapağın kapandığı minimal hacim ve mitral kapağın açılmasından hemen önce tespit edilen maksimum LA hacmi arasındaki fark AF için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Fakat bu değerlerin tamamının operatör bağımlı olması nedeniyle prediktif değeri düşüktür (53).

Atriyal aritmi öyküsü olmayan yetişkinlerde PALS'ın, AF'yi tahmin etmede en iyi parametre olabileceği düşünülmektedir. PALS'ın duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Yapısal yeniden şekillenmeye bağlı LA güçlendirici pompa (booster) fonksiyonunda azalma gösterilebilmiş olup, bu AF gelişiminin sürecinin başlarında ortaya çıkmaktadır (54).

Sol atriyum yeniden şekillenmesi AF'de çok önemlidir. Kollajen liflerinin intersitisyumda reaktif birikimi masif fibrozise yol açmakta ve normal iletinin bozulmasına neden olmaktadır. Bu durumun ötesinde fibrozis ilerleyici olarak artma eğilimi göstermekte ve kalıcı hale gelmektedir. Atriyal fibroblastik yeniden şekillenmenin önlenmesi, aksi halde ileri evre fibrozise yol açacağından çok önemlidir. Önlenemeyen atriyal fibroblastik yeniden şekillenmenin, yol açacağı ileri evre fibrozisi engellenmek amacıyla spesifik ve odaklanmış tedavi stratejileri geliştirilebilir. Gadolinyum kontrastlı kardiyak MR, atriyal fibrozisin tanımlanmasında önemli bir araçtır (55). Kardiyak MR'ın dezavantajları yüksek maliyeti ve gadolinyumunun başta böbrek fonksiyon bozukluğu olmak üzere olası yan etkileridir (56). Sol atriyal strain, atriyal katılığı ve duvar fibrozunu belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir. Kuppahally et al. paroksizmal ve persistan AF'li hastaları karşılaştırarak yaptıkları çalışmada Gadolinyum ve LA strain ile ölçülen fibrozun derecesinin artması ile persistan AF'nin daha sık görüldüğünü göstermiştir (57). Bu bakış açısı AF süresi, intersitisyal atriyal yeniden şekillenme ve LA mekanik disfonksiyonu arasındaki ilişkilerin göstergesidir.

Sol atriyum katılığı atriyal komplansta azalmayı temsil etmekte ve LA yeniden şekillenmesi ile artmaktadır. Bu parametre non-invaziv olarak LA strain ile E/E' parametresinin oranı ile bulunabilir. E/E' oranı, sol ventriküler dolun basıncının kestirilmesi için kullanılan önemli bir EKO bulgusudur. Paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda PALS'ın azalmasına ve düşük rezervuar işlevine ek olarak LA katılığının da, kontrol ile karşılaştırıldığında kayda değer olarak arttığı gösterilmiştir.(46)



#### 2.2.4. Kardiyembolik İnme ve Strain İlişkisi

İskemik inme, AF'li hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Atriyal kontraktilitenin azalması ve sol atriyumda kan stazı, sıklıkla sol atriyal appendikste olmak üzere trombüs gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Sol atriyal strainin bu ortamda iki farklı görevi vardır. Öncelikle, tromboembolik riskin değerlendirilmesinde önemli bir gereçtir. Daha önceki inme olayında azalmış atriyal deformasyon gösteren permanant AF'li hastalarda PALS inme ile bağımsız olarak ilişkilidir (58). PALS değeri paroksizmal ve persistan AF'li hipertansif hastalarda kardiyembolik riski göstermede kullanılabilir. Bunun ötesinde LA strain, atriyal stazın öngörülmesinde de kullanılabilir (59). Sol atriyal appendikste olumsuz etkilere yol açabilecek değişimlerin tespitinin transtorasik EKO kullanılarak sensitivitesini artırmak için PALS kullanılabilir. Düşük PALS ölçümü akut iskemik inmenin ilk 7 gününde, sol atriyal apendiks disfonksiyonunun bağımsız göstergelerinden birisidir. PALS, bu nedenle inmeden korumada ve trombüs formasyonun erken tanısında kullanılabilir. Sol atriyal strain sonuçları, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru ile de doğru orantı gösterir ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, LA strain ve LA hacmi beraber risk katmanlamasında kullanılabilir (60).

Son dönemde PAF'daki inme riskinin E/E' oranı ile kestirilebilen artmış sol ventriküler dolum basıncı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Sol atriyal strain, bu alanda da öne çıkmakta ve bu hasta grubunda diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir (61, 62). İskemik inmelerin, uygun tanısal prosedürler uygulansa dahi %25'inin kriptojenik olduğu unutulmamalıdır. Bu olguların büyük kısmında PAF'ın, inme etyolojisinde yer aldığı görülmüştür. Sol atriyal strain, kriptojenik inmelerde PAF'lı hastaları tespit etmek için bir araç olarak ortaya konmuştur (63).

Sol atriyal strain değerlendirmesi, yeterli apikal görüntü ve iyi bir operatör becerisi gerektirmektedir. Hali hazırda sol ventrikül analizi için kullanılan yazılımların, atriyal strain ölçümü için kullanılması ve atriyal strain ölçümü için spesifik yazılım üretilmemiş olması, çalışmalar arasında farklılık olmasına ve çalışmalardan alınan verilerin standardize olmamasına yol açmakta; bu ölçümlerden elde edilen verilerin güvenilirliğinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Ek olarak LA çevresinde yer alan yapıların olası sinyal komponentlerinde artefakt yaratması nedeni ile gerçek atriyal boyut ve şekil, kesin olarak elde edilemiyor olabilir (57).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, PALS'ın normal sinüs ritminde olanlar ile karşılaştırıldığında, daha düşük güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği olduğu görülmektedir. Üç boyutlu yazılımlar geliştirildikçe, atriyal yapı daha iyi değerlendirilebilecek ve strain hakkında daha çok veri toplanabilecektir(41).

### **2.3. Kollajenler**

Hücreler arasında yer alan; prolin, hidroksiprolin ve glisin amino asitlerinden meydana gelen ve üç polipeptit zincirinin üçlü sarmal şeklinde dizilimi sonucu meydana gelen özel bir protein şeklidir. Kollajenler vücutta en çok rastlanan proteinler olup birçok tipi bulunur. Kollajen proteinleri deride çeşitli yönlerde, tendonlarda aynı yönde uzanan fibriller yapıdadır ve kollajen lifleri çapı genellikle 0.5 ile 15 µm arasındadır. Kollajenlerin 4 alt tipi olup, özel bir dizilişle polarize mikroskopla görülebilen yapıdadırlar (64).

#### **2.3.1. Kollajen Sentezi**

Polipeptid olan alfa zincirleri granüllü endoplazmik retikulum (GER) üzerinde sentezlenir ve endoplazmik retikulum (ER) içine girer. ER içerisinde giren polipeptitten, sinyal peptid ayrılır. Prolin ve lizin aminoasitleri hidroksillenerek, polipeptid yapıya eklenmeye başlar. Polipeptid N-uçlarına, Peptidil prolin hidroksilaz ve Peptidil lizin hidroksilaz aracılığıyla oligosakkaritler bağlanır. Bağlanan oligosakkarit miktarı kollajenin tipini belirler. Diğer bir deyişle her kollajen lifinin bulundurduğu karbonhidrat oranı farklı olup, karakteristiktir. Polipeptid yapısı içerisinde yer alan hidroksilazine, galaktoz ilaveleri olur. Uzayan polipeptid zinciri birbiriyle disülfid bağları ile bağlanarak prokollajeni meydana getirir. Prokollajenin C- terminal ucundan N- terminal uca doğru üçlü heliks yapısını oluşturarak, golgi cisimciği içine geçer. Golgi sistemine gelen üçlüheliks yapısındaki prokollajene, glukozun bağlanmasıyla bu yapı tamamlanmış olur ve kollajen adını alır. Golgiden kesecikler halinde sitoplazmaya gönderilir vesitoplazmadaki kesecikler içinde çözünür halde bulunan kollajen egzozitozla dışarı atılır (64).

Hücre dışı ortamda N- ve C- uçtaki propeptidler prokollajen peptidaz ile koparılarak 300 nm uzunluğunda ve 67 nm aralık bantlı çözünmeyen tropokollajen molekülleri oluşturulur. Tropokollajen molekülleri kovalan bağlar ile enine bağlanarak 50 nm çapında kollajen fibrillerini meydana getirir. Kollajen fibrilleri demetler oluşturur (64).

### 2.3.2. Kollajen tipleri

Kollajenlerin yapılarındaki alfa zincir aminoasit dizilişine göre farklı tiplere ayrılırlar. Bilinen 20 kollajen tipi içinde 7 tanesi özellikle önemlidir. Tip 1 en sık ve en yaygın bulunan kollajendir. Fibril yapıdadır ve büyük lif ve lif demetleri oluşturmaktadır. Sıklıkla tendon, ligaman, kemik, dermis, organ kapsülleri ve gevşek bağ dokuda bulunmaktadır (64). Tip 2 kollajen yetişkinlerde kıkırdak matriksinde görev alır. Tip 3 kollajen tip 1'e benzerlik gösterse de, daha çok glikozillenmiştir ve gümüş ile boyanabilir. Tip 4 kollajen bazal laminanın en önemli kollajeni olup fibril ya da fiber yapısı oluşturmaz. Tip 5 kollajen plasenta ve kan damarlarının bazal membranlarında bulunur. Tip 10 kollajen kemik doku oluşumunda yer almak üzere, büyüme plağındaki hipertrofik kondrositlerin ekstraselüler matriksinde bulunur. Tip 9 ve 11 kollajenler kıkırdakta tip 2 kollajen ile etkileşim halindedir (64).

Tip 3 kollajen sıklıkla tip 1 kollajen ile beraber görev alır. Görevi yumuşak ve esnek dokuları (adipositler, düz kaslar, sinir lifleri) çevrelemek ve desteklemektir. İkinci kromozomda yer alan COLA1 geni tarafında kodlanan bu kollajenin mutasyonlarında Ehler Danlos Hastalığı ve Aort Anevrizması görülebilmektedir (65). Tip 3 kollajen hematopoetik dokuların (kemik iliği, lenf bezleri ve dalak gibi) ve bazal membranların retiküler laminaların en önemli lifidir. P3NP, Prokollajen tip 3'ün bir uzantı peptididir. Prokollajen tip 3'ün kollajen tip 3'e çevrilmesi esnasında P3NP sitomerik olarak substrattan kopar ve ekstraselüler sıvıya salınır (66). P3NP'nin aşırı salınımı, serum seviyesinin artması ve artmış sentezi fibriller kollajenin birikimini gösterebilmektedir. Serumda P3NP konsantrasyonları; fibroproliferatif, hematolojik, endokrinolojik ve malign hastalıklarda artış gösterir. Prokollajen Tip-3 N-terminal peptid seviyesindeki artışlar belli bir hastalığa özgül değildir ve tip 3 kollajenin değişken metabolizmasını veya tip 3 kollajeni ilgilendiren bir hastalığın varlığını gösterebilir.

Prokollajen Tip-3 N-terminal peptid seviyesinin klinikte kullanımı ile ilgili birçok veri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda bu belirtecin karaciğer sirozu (67) , respiratuar distress, aşırı büyüme hormonu salınması, kardiyoversiyon sonrası AF rekürensisi belirlenmesi, kardiyak fibroz ve kalp yetmezliği (68) gibi durumlarda kullanılabileceği gösterilmiştir.

## 2.4. Atriyal Fibrosis

Atriyal fibrozis klinik AF'nin sık görülen bir özelliğidir, sıklıkla altta yatan organik bir kalp hastalığına bağlı olsa da %30 kadar hastada nedenin bulunamadığı lone AF'de de görülebilmektedir (69). Lone-AF hastalarında sinüs ritminde olan kontrol hastalar ile karşılaştırıldığında artmış kollajen birikimi saptanmıştır. Bu durum mitral kapak hastalığına sekonder AF'de de görülmektedir (70). Ekstraselüler matriks hacmi ve kompozisyonu, AF'nin kalıcı hale gelmesinde etkilidir (22). Bu bulgular AF ile atriyal fibrozis arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır fakat yapılan çalışmalarda doku fibrozunun meydana gelmesi ile AF oluşumu ve AF'nin kalıcı hale gelmesinin arasındaki nedensel bağ kurulamamıştır. Köpek modellerinde atriyal fibrozisin lokalize bölgelerde ileti yavaşlamasına, ileti heterojenitesinde artmaya ve AF oluşumuna zemin hazırladığına dair veriler elde edilmiştir (71). Bu ileti anomalileri tek doğrultuda ileti bloğu ve makro re-entry'nin temelini oluşturmaktadır (72).

### 2.4.1. Yapısal Değişimler

Apoptozis veya nekroz ile miyosit kaybı fibrozun başlangıcı ile paralel gözlemlenmektedir. Tamir edici fibrozis dejenere miyokart hücrelerinin yerini alır, bunun yanı sıra aynı anda meydana gelen reaktif fibrozis miyosit demetleri arasındaki intersitiumun genişlemesine yol açar (73). Değişik oranlarda ve alttıpteki kollajen lifleri patolojik olarak normal miyokardiyumun yerini alır (74). Sıkı ve disorganize olan bu kollajen lifleri örgü tarzında dizilerek geriye kalan miyositleri fiziksel olarak birbirinden ayırır ve uyarı dağılımını engellemek üzere bariyer oluşturur (74).

Fibrozis iletiyi intermiyosit çiftleşmesini bozarak da engelleyebilmektedir. Miyokardiyal elektriksel devamlılık gap junctionlarda yer alan konneksin isimli özelleşmiş proteinler tarafından sağlanmaktadır. Konneksinler düşük dirençli interselüler çiftleşmeyi sağlamak üzere hücre-hücre bağlantıları kurmaktadır. Majör kardiyak konneksin olan konneksin 43'ün ventriküler işlev ve yapımındaki değişikliklerin kalp yetmezliğindeki pro-aritmik ileti yavaşlamasında etkisi olduğu düşünülmektedir. Konneksinlerin hipofosforilasyonu ve lateral hücre duvarına redistribüsyonları fibrozis ile paralel olarak konneksinlerin dezorganizasyonu patolojik olarak göze batmaktadır (75).

Atriyal gap junction remodelingi görünüşe göre yavaş geri gelmektedir ve ileti defekti oluşması için ne kadar konneksinin bozulması gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur.

#### **2.4.2. Atriyal Fibrozis Mekanizmaları**

##### **Profibrotik Sinyaller**

Atriyal fibrozis, çeşitli benzer fibroproliferatif sinyal sistemini tetikleyen çeşitli kardiyak travmalar sonrasında meydana gelir. Profibrotik yanıtı neden olan birtakım salgılanan faktörlerin miktarı, sıklıkla klinik bulgular ile paralel seyretmektedir. Angiotensin II, transforming growth factor (TGF)-beta ile beraber atriyal fibrozise yol açan önemli bir profibrotik moleküldür. Diğer potansiyel mediyatörler ise platelet-derived growth faktör (PDGF) ve connective tissue growth faktördür (CTGF).

Renin-angiotensin- aldosterone sistemi hipertansif kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarkt ve kardiyomiyopatilerde miyokardiyal fibroziste rol oynamaktadır. Primer hiperaldosteronizm hastalarında AF insidansı artmıştır ve lokal olarak üretilen Angiotensin II kardiyomiyosit apoptozisi ve reaktif intersitisyel fibrozda etkilidir (76). Transgenik fareler ile yapılan bir deneyde kalpten izole edilen artmış angiotensin-converting enzim yapımı; fokal fibroz, atriyal dilatasyon ve AF oluşumuna neden olmaktadır (77). Doku yapısına olan angiotensin II etkisinde mitogen-aktive protein kinazların önemli potansiyel mediyatörler olduğu düşünülmektedir. Bu yolağın aşırı çalışması kardiyomiyosit gap junction çiftleşmesini ve ileti özelliklerini de etkileyebilmektedir (78).

TGF-1 kardiyak fibroz oluşumundaki sinyal kaskatlarının merkezinde bulunmaktadır. TGF-1, Angiotensin II etkilerinin primer down stream mediatörüdür (79). Angiotensin II; TGF-1 messenger ribonükleik asit ekspresyonunu, protein elaborasyonunu ve aktivitesini in-vivo ve in-vitro indüklemektedir. Ayrıca angiotensin II tip 1 reseptör blokajı, TGF-1 up-regülasyonunu baskılamaktadır (80).

Primer olarak TGF-1, SMAD sinyal yolağını etkileyerek kollajen üretimine neden olmaktadır (81). Temel olarak aktif TGF-1'in hedeflenen kardiyak aşırı ekspresyonu, seçilmiş bölgelerde atriyal fibrozis, ileti heterojenitesi ve AF eğilimi yaratabilmektedir (82). Bu modeldeki normal ventriküler yapı ve fonksiyon; TGF-1'in atriyal fibroziste

anahtar mediyatör olduğunu, ventriküler disfonksiyon olmadan fibrozis bağlantılı AF gelişiminin mümkün olduğunu, yapısal yeniden şekillenme duyarlılığında bölgesel farklılıklar olduğu ve özellikle atriyumun fibroza daha duyarlı olduğu sonucu çıkarılabilir. Deneysel konjestif kalp yetmezliğinde atriyal fibrozun ventriküler fibroza oranla daha baskın olması da bu hipotezleri desteklemektedir (83).

Platelet-derived growth faktör, vasküler endotelial growth faktör ailesinin bir üyesidir ve miyokartta büyüme ve yetişkinlikte yüksek oranda salgılanmaktadır. Bu büyüme faktörü mezenşimal hücrelerin proliferasyon, migrasyon, değişim ve fizyolojik işlevlerinden sorumludur. Bu molekülün kardiyak fibrozisteki etkisi yeni araştırılmaktadır. Kardiyak-spesifik PDGF over ekspresyonu yapan transgenic micellarla yapılan deneylerde; deneklerde kardiyak fibrozis, takiben dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği görülmüştür (84). Bu hayvanlarda AF gelişimi incelenmemiş olsa da, bu substratın fibrotik ve potansiyel aritmojenik özellik gösterebileceği unutulmamalıdır (85).

### **Hücrel mediyatörler**

Fibrozis dolaşımdaki ve lokal olarak sentezlenen profibrotik faktörlerin seçili kalp hücrelerinde kollajen üretimini artırırken eş zamanlı olarak kollajen yıkımını azalttığı yada sabit bıraktığı zaman meydana gelir. Kardiyomiyositler, atriyal miyokardiyumun hacminin %45'nin ventrikül miyokardının hacminin ise %76'sını oluşturmaktadır. Non-miyosit hücreler, kardiyak hücrelerin tamamının yaklaşık %70'idir. Normal kalpte atriyumdaki bu hücrelerin yüksek oranı, atriyal ECM hacmine yol açmakta ve ECM yeniden şekillenme ile beraber artmaktadır (83). Non-miyosit hücreler arasında en fazla görülen hücre grubu kardiyak fibroblastlardır. Non-kardiyak hücreler arasında karmaşık ilişkiler bulunmaktadır. Fibroblastların geleneksel olarak miyokartta pasif görevde olduğu düşünülse de son yapılan araştırmalarda kardiyak ortamda özellikle şekillendirme etkisi olduğu gösterilmiştir (86).

Angiotensin II ve TGF-1 maruziyeti kardiyak fibroblastların işlevini etkileyerek, ECM'de protein sentezi ve sekresyonunu up-regüle eder. Yeniden şekillenme süresince fibroblastlarda hem Angiotensin II üretimi hem de AT1 reseptör ekspresyonu in-vivo ortamda arttığı rapor edilmiştir. Angiotensin II ve TGF-1 konsantrasyonlarının artışı, birbirlerinin üretimini resiprok olarak artırır ve fibroblastlardan ek profibrotik moleküllerin salınımı tetikler. Böylece fibrozis için pozitif feedback döngüleri meydana gelir (80, 87).

Mekanik gerilme kollajen sentezini, kardiyak fibroblastlardaki artmış angiotensin II ve TGF -1 üretimi ile beraber indükler. Bu yüzden kronik atriyal dilatasyon AF'nin yapısal remodelingine katılır(88). Fibroblastların gerilime duyarlı mekanizmaları ile aşırı hassaslık gösterir. Bu durum farklı ECM salgılanması profillerinin farklı tiplerde deformasyon yaratmasına neden olur (89). Profibrotik eylemlere ek olarak fibroblastların mekanik gerimi doğrudan miyokart elektrik aktivitesini modüle ederek, potansiyel proaritmik mekanizma oluşturur. Bu mekanizmaya mekanoelektrik feedback denmektedir (89). Kardiyomiyositler muhtemelen doğrudan kollajen sentezleyememektedir, fakat komşu fibroblastları önemli oranlarda etkileyerek yapısal remodelingi tetiklemektedirler (89).

Mekanik gerilme kardiyomiyosit mitojen aktif protein kinaz sinyal mekanizmasını AT1 reseptörlerini doğrudan aktive ederek indükler (90). Doğrudan fibroblastları aktive etme özelliği olan Anjiotensin II, gerilmiş kardiyomiyositlerden üretilir (91). Angiotensin II parakrin/endokrin hipertrofik sinyal görevi görür. Bu durum miyosit yetmezliği ve ölümü ile sonuçlanır. Miyosit ölümü, fibroblast kemostaksisini indükleyerek kısır döngüye neden olur. Kardiyomiyosit-fibroblast etkileşimlerinin önemi AF hastalarında yeni yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir (91).

Özetle AF gelişimi ile ilgili atılan hipotezlerin yanı sıra birçok patofizyolojik karmaşık mekanizmada bu hastalığın gelişiminde yer almaktadır. Morfolojik olarak kalp kasında fibroz, hipertrofi, nekrotik/apoptotik hücre kaybı ve dilatasyon olmaktadır. Bu nedenler arasında AF'nin patogenezinde yatan en önemli olay kardiyak fibrozistir. Kardiyak fibrozis özellikle kalp yetmezliğine sekonder kronik atriyal dilatasyon ortamında AF oluşumunda direkt etkili olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmasında artan fibrozis ile beraber AF'nin tetiklenebilirliğinin ilerleyici olarak arttığı gösterilmiştir (92). Bu hayvan modelindeki artmış ileti heterojenitesinin dilate atriyumda reentry döngülerinin oluşmasında majör rol oynadığı düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda atriyal fibroz doku içeriği ile beraber tip 1 ve tip 3 kollajen üretimi de artış göstermektedir (93). Bu hastalarda MMP-2 proteini up-regüle olurken, doku metalloproteinaz inhibitörü TIMP-1 ise down-regüle olmaktadır (93). Atriyal fibrilasyonda MMP-9 proteinin aktif formunun ve inflamatuvar bir mediyatör olan monosit kemoatraktan protein-1'in üretimi de ek olarak artmaktadır (94). Pulmoner venler çevresindeki LA serbest duvarı özellikle güçlü interstisyel fibrotik değişimler göstermektedir (95).

Atriyal fibrozisin altında yatan moleküler mekanizmalar karmaşıktır ve özellikle TGF-B yolağının fibrozis gelişiminde en önemli katılımcı olduğu düşünülmektedir. Bu yolağın önemi özellikle konjestif kalp yetmezliği zemininde atriyal gerim ve dilatasyon olması durumunda belirginleştirmektedir (82).

## **2.5. Atriyal Fibrilasyon Biyomarkerları**

### **2.5.1. Kardiyak Troponinler**

Kardiyak troponin, kalp kasının kasılmasında görev alan intraselüler bir proteindir ve ilk olarak miyokart hasarı ve miyokardiyal infarktın hassas bir indikatörü olarak tanımlanmıştır (96). Daha hassas troponin ölçüm metotları ile yapılan çalışmalar devam etmektedir (97). Atriyal fibrilasyonlu hasta popülasyonunda troponinin önemi ilk olarak Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) çalışmasında ortaya konmuştur (98). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre troponin I seviyeleri AF'li hastaların %55'inin serumunda tespit edilmiştir. Aynı çalışmadan elde edilen bir başka sonuç ise troponin seviyesi ölçülebilen hastalarda, kayda değer ve bağımsız olarak inme ve sistemik emboli riski arttığıdır. Ek olarak CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru ile yapılan ek değerlendirmelerde troponin I seviyesinin prognostik bilgi verebileceği de görülmektedir. RE-LY çalışmasında elde edilen sonuçlar sonradan yapılan Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) biyomarker çalışmasında da teyit edilmiştir (99).

Kardiyak troponinin neden AF'li hastalarda yüksek tespit edildiğine dair ek çalışma gerekmektedir. Bu sonuçlar artmış ventriküler hızdan kaynaklanan aşırı oksijen ihtiyacının karşılanamaması ve miyokart iskemisinin bir sonucu olarak hacim ve basınç aşırı yüklenmesi yüzünden olabilir.

### **2.5.2. B-Tipi Natriüretik Peptit**

B-tipi natriüretik peptit (BNP), kalpteki hacim veya basınç artmasına cevap olarak miyositlerden salınan bir nörohormondur. Bu hormonun seviyesi sol ventriküler hipertrofi, ventrikül dilatasyonu, akut koroner sendrom ve AF gibi hemodinamik stresin arttığı durumların yanı sıra; yaşlanma, renal disfonksiyon ve kadınlarda yüksek olmaktadır (98). B-tipi natriüretik peptit inaktif prohormon olarak salınmakta ve biyoaktif hormona



parçalanmaktadır. BNP kardiyak yeniden şekillenme ve hacim hemostazında rol almaktadır. İlk çalışmalar AF'li hastalarda sinüs ritmindeki hastalar ile karşılaştırıldığında natriüretik peptit seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (100). Bu yükseklik hasta sinüs ritmine döndürüldüğünde hızlıca düşmektedir (101).

B-tipi natriüretik peptit seviyeleri kriptojenik inmede atriyal fibrilasyonun saptanması içinde kullanılmıştır. Düşük BNP seviyeleri olan hastalarda sürekli monitörizasyonda AF riski daha az bulunmuştur (102).

### **2.5.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)**

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) renal fonksiyonu göstermede kullanılmaktadır. GFR'nin altın standart ölçümü karmaşıktır ve günlük klinik pratikte kullanımı zordur. Bu sebeple GFR genellikle kreatinin gibi egzojen markerlerin klirensi hesaplanarak tahmini olarak ölçülür. Düşük GFR hem genel hem de KAH olan nüfusta ölüm, kardiyovasküler olaylar ve kanama diyatezi ile ilişkili olarak bulunmuştur (103). Atriyal fibrilasyon prevelansı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan kohort çalışmasında da GFR düşükçe artmaktadır (104).

### **2.5.4. Cystatin C**

Cystatin C bütün çekirdekli hücrelerde sentezlenen küçük bir proteindir. Glomerülustan serbest filtre edilir ve kan dolaşımına geri dönmez. Cystatin C hastalık durumlarında da az etkilendiği için kreatininden daha hassas olarak GFR'yi gösterdiği düşünülmektedir. Sistatin C'nin AF'li hastalardaki önemi ARISTOTLE ve RE-LY biyomarker çalışmalarında ortaya konmuş ve yükselen cystatin C seviyelerinin inme, sistemik embolizm ve mortaliteye bağımsız olarak etki ettiği gösterilmiştir (105, 106).

### **2.5.5. D-dimer**

Atrial fibrilasyonda protrombotik durum olduğu bilinmektedir. Koagülasyon markerleri içinde D-Dimer trombogenez ve fibrin turnoverini göstermekte ve son dönemde AF'deki koagülasyon durumunu değerlendirilmek için kullanılmaktadır. D-Dimer seviyeleri AF'li hastalarda sinüs ritmindekilere göre artmakta ve bu artış başarılı kardiyoversiyona rağmen devam etmektedir (107). RE-LY biyomarker çalışmasında AF'li

hastalarda bazal D-Dimer seviyeleri ile inme, kardiyovasküler ölüm ve majör kanama arasında bağlantı bulunmuştur. D-Dimer seviyesindeki yükseklikler ile inme veya sistemik emboli riski 3 kat artmaktadır. Bu bulgular ARISTOTLE çalışmasında da desteklenmiştir (105, 108).

### **2.5.6. Interlökin-6 ve C-reaktif protein**

İnflamasyonun AF ile ilişkisi ve patogenezinde yeri olabileceğine dair kanıtlar her geçen gün literatüre sunulmaktadır. CRP, inflamasyon durumunda başta interlökin-6 olmak üzere diğer interlökinlerin uyarısına cevap olarak karaciğerde üretilen bir akut-faz proteindir (109). Interlökin-6 ve CRP sıklıkla kullanılan inflamasyon markerlarıdır ve kardiyovasküler hastalık ve AF'li hastalarda da çalışılmaktadırlar (110). Birçok çalışmada inflamasyon markerlarının AF öyküsü olmayan hastalarda AF riskini tespit etmede bağımsız risk faktörü oldukları tespit edilmiştir (111). 2004'te Conway ve ark yaptıkları çalışmada IL-6 seviyesinin inme ve ölüm ile ilişkisini saptamıştır (112). CRP'nin prognostik değeri ise daha sonra yapılan Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III'de gösterilmiştir (113)

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi etik kurulunun 30/03/2016 tarih ve 16/42 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji Anabilimdalı'nda prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu" son sürümü ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine" uygun olarak yürütüldü.

#### 3.1. Hasta Verileri

Çalışmaya 23/3/2016 – 7/10/2016 tarihleri arasında akut iskemik inme sebebiyle başvuran 100 hasta ( 55 erkek, 45 kadın) dahil edildi. Bazal ritmi sinüs olan ve 24 saatlik holter monitorizasyon inceleme ile kendiliğinden sonlanan atriyal fibrilasyon atağı tespit edilen akut iskemik inmeli hastalar PAF grubu, akut iskemik inme geçiren ve holter inceleme ile PAF saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi.

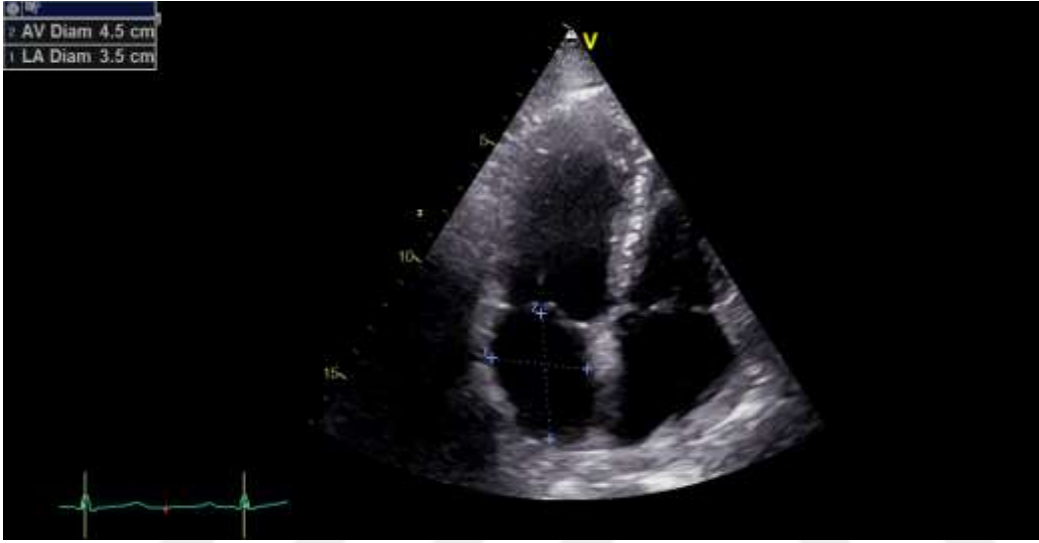
Kronik ve persistant AF, mitral darlığı veya ciddi mitral kapak hastalığı, protez kapak hastalığı, hemorajik serebrovasküler hastalığı, ciddi Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertiroidi, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği, atriyal septal defekt, EKO'da yetersiz görüntü kalitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar demografik özellikleri, komorbid hastalıkların varlığı açısından sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı.

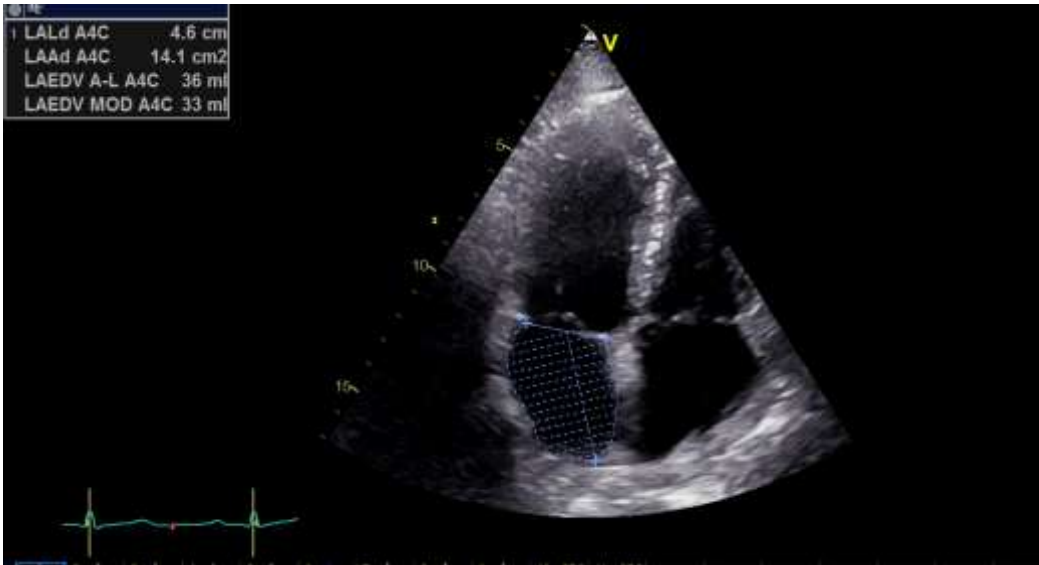
#### 3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastalara sol lateral dekübit pozisyonda iken General Electric Vivid E9 ultrason sistemi (Horten, Norway) ile 1,5-4,6 MHz transdüser kullanılarak ekokardiyografi yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyuldu. Parasternal uzun, kısa aks, apikal 2 boşluk (2B), apikal 4 boşluk (4B), apikal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Parasternal uzun, apikal 2 boşluk (2B), apikal 4 boşluk (4B) görüntüleri kayıt edildi. Parasternal uzun aks ve apikal 4 boşluk pencereden sol atriyum çapları ölçüldü (Şekil 3.1) . Sol atriyal hacim apikal 4 boşluk görüntüden modifiye Simpson yöntemi ile elde edildi (Şekil 3.2).

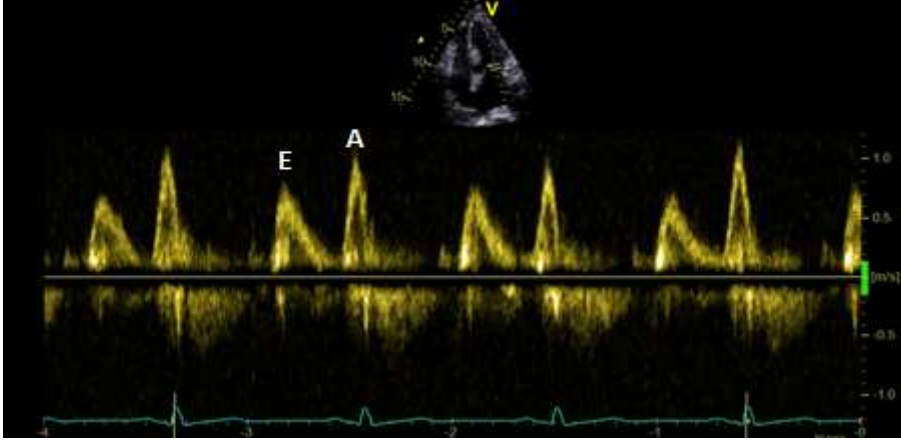
Sol atriyal hacim indeksi sol atriyal hacmin vücut yüzey alanına oranlanması ile hesaplandı. Mitral kapak giriş yolu akımı, apikal 4 boşluk görüntüden örneklem hacmi mitral kapak ucuna yerleştirilerek nabızlı dalga Doppler (PW Doppler) ile elde edildi. Bu örnekten tepe erken doluş hızı (E dalgası) hızı ölçülerek kayıt edildi (Şekil 3.3). Apikal 4 boşluk görüntüde anüler düzlemde mitral kapağın lateral kenarına yerleştirilerek PW doku Doppler görüntüleme ile diyastolde e' dalgası hızı ölçüldü (Şekil 3.4). Mitral E dalga hızının lateral e' hızına oranından E/e' hesaplandı.



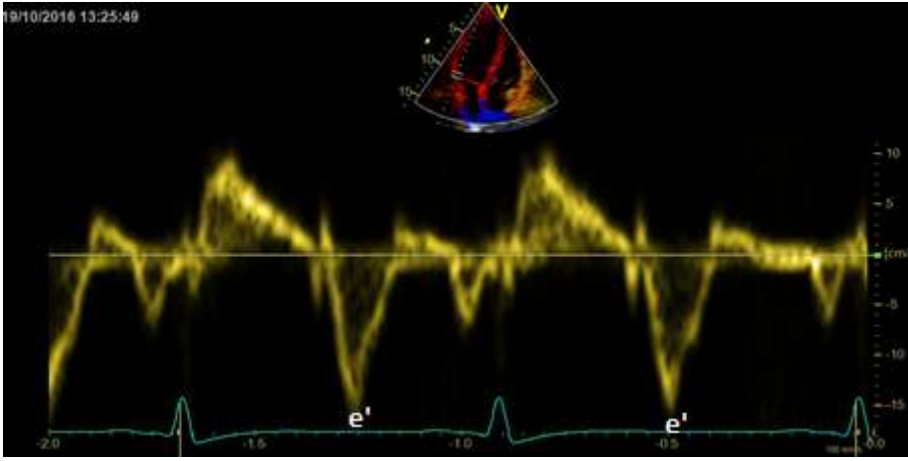
Şekil 3.1. Apikal 4 boşluk penceresinden sol atriyum çaplarının ölçümü



Şekil 3.2. Sol atriyum hacim hesaplama



Şekil 3.3. Mitral kapak giriş yolu akımı

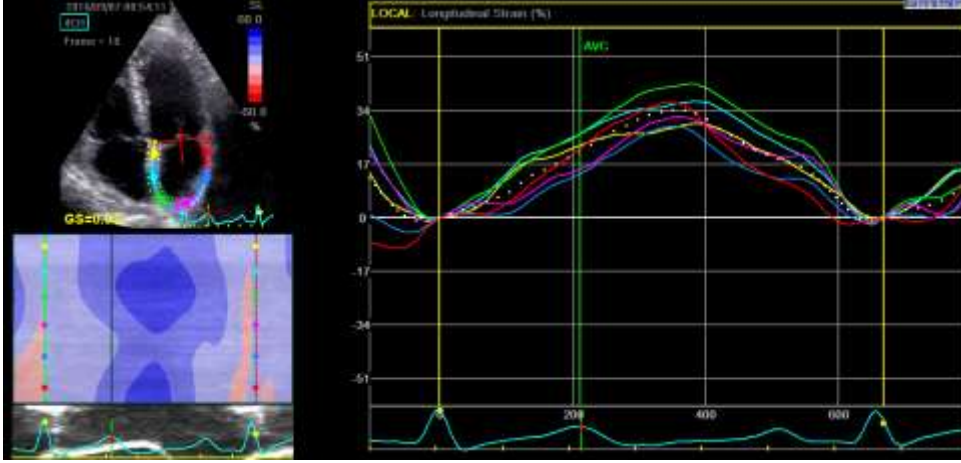


Şekil 3.4. Sol atriyum lateral duvardan elde edilen doku hızları

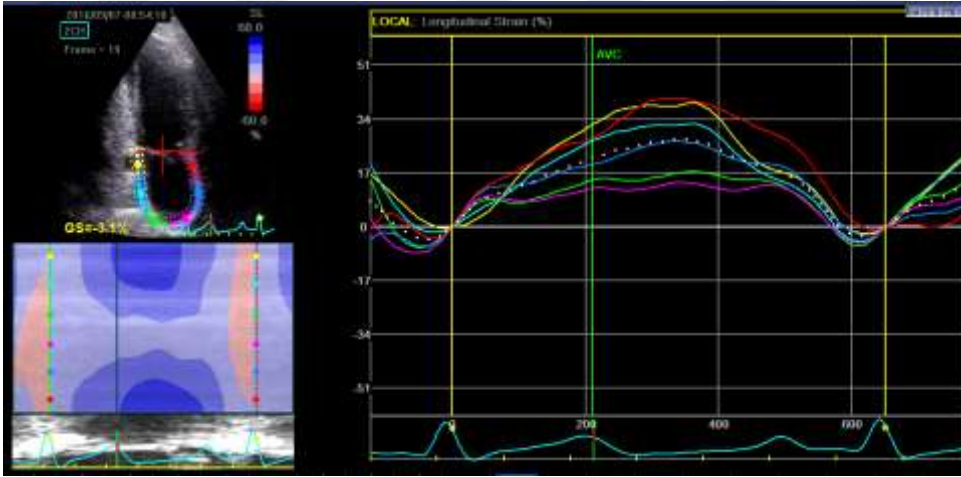
### 3.3. Strain Analizi

Benek takibi yöntemiyle strain analizi için 3,5 MHz prob apekse yerleştirilerek görüntüler; apikal 4 ve 2 boşluk pencerelerden, 3 kalp siklusunda ve 50 frame/saniye hızında kaydedildi. Analiz için 2 boyutlu görüntüler ayrı bir çalışma birimine aktarıldı. Strain inceleme iki boyutlu gri skala görüntüler üzerinden sol atriyum endokart sınırlarının manuel olarak çizilmesi ile benek takibi esasına göre EchoPAC analiz paketi (General Electric, Horten, Norway) kullanılarak PAF varlığından habersiz kör araştırmacılar tarafından yapıldı.

Atriyal duvar; atriyal septum, lateral, inferior ve anterior duvar olarak 4 segmente ayrıldı. Tepe atriyal sistolik ve diastolik hızlar, tepe atriyal sistolik strain, tepe atriyal sistolik strain rate, tepe erken ve geç diastolik strain rate ölçümleri yapıldı (Şekil 3.5, Şekil 3.6).



Şekil 3.5. Apikal 4 boşluk pencereden sol atriyum global longitudinal tepe sistolik strain analizi



Şekil 3.6. Apikal 2 boşluk pencereden sol atriyum global longitudinal tepe sistolik strain analizi

### 3.4. Prokollojen Tip III N-Terminal Peptit Düzeyi Ölçümü

PAF ve kontrol grubundan P3NP ölçümü amacıyla antikoagülan içermeyen standart tüpe 5 cc kan alındı. Oda ısısında 20 dakika bekletilerek koagülasyonun oluşması beklendi. Daha sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar çalışılacağı döneme kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Hemolizli ve ikterik serumlar çalışmaya alınmadı. Prokollojen tip III N-terminal peptit (Procollagen III N-Terminal propeptide Ref: SEA573Hu, Lot: L160616629, USA) orijinal ticari kitleri kullanılarak elisa yöntemi ile çalışıldı. Kitler kullanacağı döneme kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. P3NP içeren standartlar ve serum örnekleri anti-human P3NP kaplı antikor adsorbe edilmiş kuyucuklar içinde  $25^{\circ}\text{C}$ 'de 3 saat

boyunca inkübasyona bırakıldı. Bu süreçte biotin bağlı anti-human P3NP antikorları, birinci antikor tarafından yakalanmış örnekteki P3NP ile, sonrasında Streptavidin-HPR, biotin bağlı anti-human P3NP'e bağlandığı gözlemlendi. İnkübasyondan sonra bağlı olamayan, biotin bağlı anti-human TWAEK ve Streptavidin-HPR yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Yıkama işlemini takiben, kuyucuklara HPR ile reaksiyona girecek TMB substrat eklendi ve 25 °C'de 10 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Ortama stop solüsyonu eklenmesiyle reaksiyon durduruldu. Standart ve serum örnekleri, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum P3NP konsantrasyonu, elde edilen absorbanlardan standart eğrisine göre hesaplandı.

### 3.5. İstatistik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hasta verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 18.0 programı kullanılarak değerlendirildi. T testi kullanılarak yapılacak bu çalışmada  $\alpha$  (iki yönlü) için 0.05; 0.80'lik bir güç ve %10'luk fark için belirlenen örnekleme atrial strain için gerekli hasta sayısı 100 (50 kontrol ; 50 vaka), Prokollojen tip III N-terminal peptit için gerekli hasta sayısı 88 (44 hasta; 44 kontrol) olarak saptandı.

Tanımlayıcı istatistiklerin dağılım genişliklerinin belirlenmesinde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (SS) ve ortanca değerleri kullanıldı. Niteliksel verilerin gösterimi ise vaka sayısı (n) ve yüzdeler (%) ile gösterildi. Parametrik verilerin analizinde student t test, non-parametrik verilerin analizi Mann Whitney-U testi ve niteliksel verilerin analizinde Pearson ki-kare testleri kullanıldı. Niceliksel verilerin ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi, PAF'a etki eden faktörlerin analizinde ise lojistik regresyon analizi kullanıldı. Uygun kesim değerlerinin belirlenmesi ve bu kesim değerlerinde duyarlılık ve özgüllüğünün tespiti için Roc eğrisi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı  $68,5 \pm 14,3$  yıl idi. Paroksizmal atriyal fibrilasyon saptanan hastaların yaş ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.1). PAF gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p > 0,05$ ). Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının komorbidite durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri

	TOPLAM (n:100)	PAF (n:50)	KONTROL (n:50)	P
Yaş (yıl)	68,5±14,3 (70,0)	74,8±10,2 (79,0)	62,1±15,0 (66,0)	<0,001*
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	55 (55)	27 (54)	28 (56)	0,841†
Kadın	45 (45)	23 (46)	22 (44)	
Boy(cm)	167,5±8,1 (167,0)	166,0±8,2 (165,0)	169,0±7,9 (170,0)	0,069**
Kilo (kg)	74,9±13,2 (73,5)	73,1±11,5 (70,5)	76,7±14,7 (75,5)	0,153*
VYA (m <sup>2</sup> )	1,8±0,2 (1,8)	1,8±0,2 (1,8)	1,9±0,2 (1,8)	0,180**
DM, n (%)	42 (42)	22 (44)	20 (40)	0,685†
HT, n (%)	68 (68)	36 (72)	32 (64)	0,391†
KAH, n (%)	28 (28)	18 (36)	10 (20)	0,075†

DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon grubu, VYA: vücut yüzey alanı, Ortalama±SS (Ortanca), \*Mann Whitney U testi, \*\* Student t test, † ki kare

Çalışmamızda PAF'lı hastaların LA çapları, hacimleri ve hacim indeksleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyüktü ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplar arasında atriyum ölçümlerinin karşılaştırılması

	TOPLAM (n:100)	PAF (n:50)	KONTROL (n:50)	p*
Sol atriyum hacmi (mL)	50,4±12,9 (50,0)	54,6±13,4 (55,0)	46,2±10,9 (47,0)	0,001*
Sol atriyum çapı (mm)				
Horizont.	3,8±0,5 (3,8)	4,0±0,6 (3,9)	3,6±0,4 (3,7)	<0,001**
Vertikal	4,2±0,7 (4,2)	4,4±0,7 (4,3)	4,0±0,5 (4,0)	0,001**
Uzun aks	3,9±0,6 (4,2)	4,5±0,7 (4,7)	3,2±0,5 (3,7)	<0,001**
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m <sup>2</sup> )	27,5±6,9 (27,3)	30,1±7,2 (29,9)	24,9±5,6 (24,8)	<0,001**

PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon

Ortalama ± SS (Ortanca), \*Student t test, \*\*Mann Whitney U testi



PAF varlığı ile Mitral E ve lateral e' dalgaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p>0,05$ ). E/e' oranı PAF varlığı olan hastalarda anlamlı olarak yüksekti( $p<0,05$ ) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların Mitral E, Lateral e' dalgası ve E/e' değerlerinin karşılaştırması

	TOPLAM (n:100)	PAF (n:50)	KONTROL (n:50)	p*
Mitral E (m/s)	76,3±21,9 (73,0)	80,4±25,1 (78,0)	72,1±17,5 (70,0)	0,124
Lateral E' (m/s)	7,8±2,1 (7,0)	7,4±1,9 (7,0)	8,2±2,2 (8,0)	0,066
E/e'	10,4±3,8 (9,8)	11,5±4,3 (11,0)	9,2±2,7 (8,9)	0,009

E: erken diastolik hız, e': erken diastolik doku hızı, PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon

Ortalama±SS(Ortanca), \*Mann Whitney U testi

PAF ve kontrol grupları arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacmi arasında istatistiksel olarak bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ )(Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu hacim ve sol ventrikül sistol sonu hacim karşılaştırması

	TOPLAM (n:100)	PAF (n:50)	KONTROL (n:50)	p*
LVEF (%)	54,7±6,7 (57,0)	53,9±6,2 (56,0)	55,5±7,1 (58,0)	0,090
LVEDV(mL)	89,2±22,7 (84,5)	90,5±23,8 (85,0)	87,9±21,8 (83,5)	0,746
LVESV(mL)	41,7±16,0 (36,0)	42,7±16,3 (36,0)	40,7±15,9 (38,0)	0,721

LVEDV: sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVESV: sol ventrikül sistol sonu hacmi, PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon

Ortalama±SS (Ortanca), \*Mann Whitney U testi

PAF saptanan hastaların sol atriyum lateral duvarından elde edilen tepe sistolik strain değerleri anlamlı olarak düşük iken ( $p<0,05$ ), grupların tepe sistolik hız, erken diastolik hız, geç diastolik hız, tepe sistolik strain rate, erken ve geç diastolik strain rate açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5). Sol atriyum septal duvar bazalinden değerlendirildiğinde PAF saptanan hastaların tepe sistolik strain , erken ve geç diastolik strain rate'i düşük iken ( $p<0,05$ ); gruplarda tepe sistolik hız, tepe erken diastolik hız, tepe geç diastolik hız ve tepe sistolik strain rate açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5). Sol atriyum anterior bazalinden yapılan incelemede PAF saptanan hastaların tepe sistolik strain ve tepe erken diastolik strain rate'i kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken ( $p<0,05$ ); grupların tepe sistolik hız, tepe erken diastolik hız, tepe geç diastolik hız ve tepe sistolik strain rate ve tepe geç diastolik strain rate değerleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5). Sol atriyum inferior segmenti değerlendirildiğinde PAF saptanan hastaların tepe sistolik strain ve tepe erken diastolik strain rate'i anlamlı olarak düşük iken ( $p<0,05$ ); grupların tepe sistolik hız, tepe erken diastolik hız, tepe geç diastolik hız ve tepe sistolik strain rate ve tepe geç

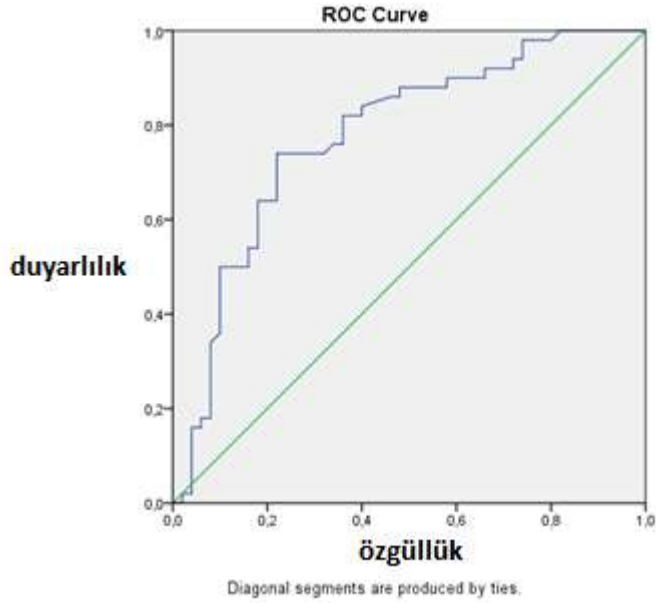
diastolik strain rateleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5). Tüm segmentlerin ortalamaları değerlendirildiğinde PAF saptanan hastaların tepe sistolik strain ve tepe erken diastolik strain rate'i anlamlı olarak düşük iken ( $p<0,05$ ); grupların tepe sistolik hız, tepe erken diastolik hız, tepe geç diastolik hız ve tepe sistolik strain rate ve tepe geç diastolik strain rateleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların sol atriyal hız, strain ve strain rate değerlerinin karşılaştırılması

	TOPLAM (n:100)	PAF (n:50)	KONTROL (n:50)	P	
LA lateral duvar	Tepe sistolik hız (m/s)	0,5±4,7 (1,0)	0,0±4,0 (-0,9)	1,1±5,3 (1,5)	0,352**
	Tepe erken diastolik hız (m/s)	-1,0±5,0 (-2,7)	-0,5±5,3 (-2,0)	-1,5±4,7 (-3,3)	0,434**
	Tepe geç diastolik hız (m/s)	5,3±3,3 (5,4)	5,6±3,2 (5,5)	5,1±3,5 (5,4)	0,492*
	Tepe sistolik strain (%)	23,5±11,9 (21,0)	21,0±9,9 (19,9)	26,1±13,1 (23,0)	0,029**
	Tepe sistolik SR ( $s^{-1}$ )	-1,0±1,1 (-0,9)	-0,9±0,8 (-0,8)	-1,2±1,3 (-1,0)	0,302**
	Tepe erken diastolik SR ( $s^{-1}$ )	1,4±0,9 (1,4)	1,2±0,8 (1,3)	1,6±0,9 (1,5)	0,064*
	Tepe geç diastolik SR ( $s^{-1}$ )	0,5±0,6 (0,5)	0,6±0,4 (0,4)	0,4±0,8 (0,6)	0,975**
LA septal duvar	Tepe sistolik hız (m/s)	-2,2±2,8 (-2,8)	-2,0±2,7 (-2,7)	-2,4±2,9 (-3,3)	0,174**
	Tepe erken diastolik hız (m/s)	-0,7±6,9 (-2,2)	-1,3±8,7 (-2,2)	-0,1±4,4 (-2,2)	0,420**
	Tepe geç diastolik hız (m/s)	4,8±4,7 (4,6)	4,8±6,1 (4,4)	4,9±2,7 (4,7)	0,236**
	Tepe sistolik strain (%)	22,6±11,5 (21,8)	18,0±9,2 (14,5)	27,2±11,8 (26,2)	<0,001**
	Tepe sistolik SR ( $s^{-1}$ )	0,0±1,2 (-0,2)	-0,1±1,2 (-0,3)	0,2±1,2 (-0,1)	0,092**
	Tepe erken diastolik SR ( $s^{-1}$ )	0,9±0,8 (0,9)	0,7±0,9 (0,8)	1,0±0,8 (1,0)	0,037**
	Tepe geç diastolik SR ( $s^{-1}$ )	0,5±0,8 (0,4)	0,7±0,9 (0,5)	0,4±0,6 (0,3)	0,034**
LA anterior duvar	Tepe sistolik hız (m/s)	-1,0±4,5 (-2,4)	-0,4±4,1 (-2,2)	-1,6±4,8 (-3,0)	0,110**
	Tepe erken diastolik hız (m/s)	-1,2±5,0 (-2,9)	-1,4±4,1 (-2,9)	-1,0±5,7 (-3,3)	0,533**
	Tepe geç diastolik hız (m/s)	5,4±3,5 (5,7)	4,7±3,5 (5,7)	6,1±3,4 (5,9)	0,130**
	Tepe sistolik strain (%)	22,7±12,6 (20,6)	17,5±7,6 (15,3)	27,9±14,4 (28,0)	<0,001*
	Tepe sistolik SR ( $s^{-1}$ )	-0,7±1,2 (-0,8)	-0,8±1,0 (-0,9)	-0,6±1,4 (-0,7)	0,656**
	Tepe erken diastolik SR ( $s^{-1}$ )	1,3±1,2 (1,2)	1,0±1,5 (1,1)	1,5±0,7 (1,4)	0,003**
	Tepe geç diastolik SR ( $s^{-1}$ )	0,7±1,2 (0,5)	0,9±1,5 (0,5)	0,5±0,8 (0,5)	0,948**
LA inferior duvar	Tepe sistolik hız (m/s)	-1,6±5,5 (-3,2)	-2,1±3,4 (-3,1)	-1,2±7,1 (-3,4)	0,649**
	Tepe erken diastolik hız (m/s)	-0,8±4,7 (-2,6)	-1,2±4,2 (-3,0)	-0,5±5,2 (-2,2)	0,533**
	Tepe geç diastolik hız (m/s)	6,1±2,5 (5,9)	5,7±2,1 (5,7)	6,4±2,8 (6,0)	0,171*
	Tepe sistolik strain (%)	28,2±14,5 (25,0)	21,9±10,9 (21,8)	34,4±15,0 (31,0)	<0,001**
	Tepe sistolik SR ( $s^{-1}$ )	-0,4±1,2 (-0,3)	-0,3±0,8 (-0,5)	-0,4±1,5 (-0,2)	0,312**
	Tepe erken diastolik SR ( $s^{-1}$ )	1,4±0,9 (1,1)	1,1±0,6 (1,0)	1,6±1,1 (1,4)	0,027**
	Tepe geç diastolik SR ( $s^{-1}$ )	0,5±0,7 (0,5)	0,6±0,5 (0,5)	0,4±0,8 (0,4)	0,469**
Ortalama	Tepe sistolik hız (m/s)	-1,1±2,7 (-1,3)	-1,1±2,4 (-1,5)	-1,0±3,0 (-0,7)	0,830*
	Tepe erken diastolik hız (m/s)	-0,9±3,8 (-1,7)	-1,1±4,0 (-1,5)	-0,8±3,7 (-2,1)	0,749**
	Tepe geç diastolik hız (m/s)	5,4±2,2 (5,5)	5,2±2,4 (5,4)	5,6±2,1 (5,5)	0,331**
	Tepe sistolik strain (%)	24,3±9,9 (24,1)	19,6±7,0 (19,2)	28,9±10,3 (29,3)	<0,001**
	Tepe sistolik SR ( $s^{-1}$ )	-0,5±0,7 (-0,5)	-0,5±0,5 (-0,5)	-0,5±0,9 (-0,5)	0,644**
	Tepe erken diastolik SR ( $s^{-1}$ )	1,2±0,7 (1,1)	1,0±0,6 (1,1)	1,4±0,7 (1,3)	0,003**
	Tepe geç diastolik SR ( $s^{-1}$ )	0,6±0,6 (0,5)	0,7±0,6 (0,5)	0,4±0,7 (0,4)	0,232**

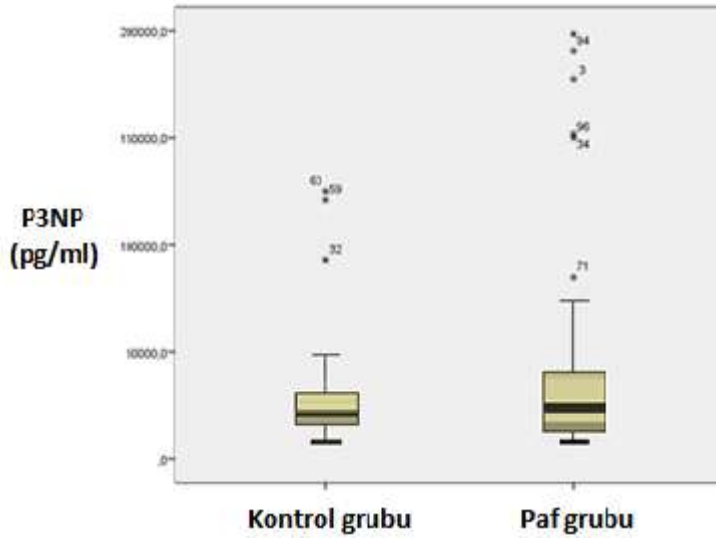
LA: sol atriyum, PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon, SR: strain rate  
Ortalama ± SS (Ortanca), \*Student t test, \*\*Mann Whitney U testi

Sol atriyum ortalama tepe sistolik strainin %26,5 olması %82 duyarlılık ve %62 özgüllükle PAF varlığını {eğri altında kalan alan 0,778 (%95 GA:0,686-0,871)} göstermektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Ortalama sol atriyum tepe sistolik straininin paroksizmal atriyal fibrilasyon varlığını göstermedeki duyarlılığı

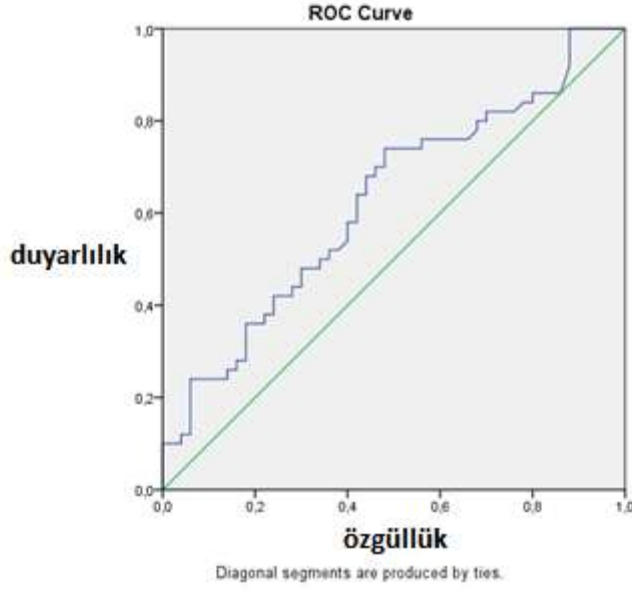
PAF grubunda P3NP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti [27768,5 ± 47703,5 (Ortanca: 9928,5) pg/ml vs 13328,4±21299,9 (Ortanca:7156,0) pg/ml; p<0,05](Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Gruplar arasında P3NP düzeylerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U testi)

\*Ortalama üzerindeki uç değerler

P3NP düzeyinin 7416,5 pg/ml olması % 74 duyarlılık ve % 52 özgüllükle PAF varlığını göstermektedir [0,625 (%95 GA:0,515-0,734)] (Şekil 4.3).



Şekil 4.3.P3NP düzeyinin PAF gösterme duyarlılığını gösteren ROC analizi

PAF varlığı göstermede sol atriyum hacim ve hacim indeksi, sol atriyum çapı, E/e', tepe sistolik strain, tepe erken diastolik strain, P3NP ve yaş arasında regresyon analizini yapıldığında yaşın PAF varlığını göstermede bağımsız bir belirleyici olduğu belirlendi (Tablo 4,6) .

Tablo 4.6. Paroksizmal atriyal fibrilasyon etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi

	Variables in the Equation					
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Yaş	0,073	0,033	5,010	1	0,025	1,076
Sol atriyum hacmi	-0,084	0,077	1,195	1	0,274	0,920
Sol atriyum hacim indeksi	0,072	0,134	0,293	1	0,588	1,075
Sol atriyum çapı- Horizontal	0,219	1,010	0,047	1	0,829	1,244
Sol atriyum çapı- Vertikal	0,375	0,751	0,249	1	0,618	1,454
Sol atriyum çapı- Uzun aks	0,326	0,215	2,299	1	0,129	1,385
E/e'	0,066	0,082	0,644	1	0,422	1,068
Tepe Sistolik strain	-0,061	0,042	2,069	1	0,150	0,941
Tepe erken diastolik strain rate	-0,129	0,618	0,044	1	0,835	0,879
P3NP	0,000	0,000	2,761	1	0,097	1,000
Constant	-10,296	4,714	4,771	1	0,029	<0,001

Logistik regresyon analizi

Tepe sistolik strain ile yaş, sol atriyum hacmi, sol atriyum hacim indeksi ve E/e arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ( $p < 0,05$ ). P3NP ile sol atriyum ve sol atriyum hacim indeksi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ( $p < 0,05$ ). P3NP ile yaş, E/e ve tepe sistolik strain arasında korelasyon saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Yaş, sol atriyum hacmi, E/e' ve sol atriyum hacim indeksinin ; P3NP ve tepe sistolik strain ile ilişkisi

	Tepe sistolik strain (%)		P3NP	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,365	<0,001	-0,024	0,815
Sol atriyum hacmi (mL)	-0,530	<0,001	0,247	0,013
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m <sup>2</sup> )	-0,470	<0,001	0,246	0,014
E/e	-0,245	0,014	0,066	0,515
Tepe sistolik strain (%)	1	1	-0,195	0,052

Pearson korelasyon

## 5. TARTIŞMA

İskemik inmelerde AF'nin tespiti, uygun antikoagülan başlanarak, ikinci inme atağının engellenebilmesi açısından önem taşır (114). PAF iskemik inme için majör risk faktörü olup, inmeli hastalarda genellikle fark edilemeden kalır (115). PAF'ın fark edilmesi amacıyla, ritim kaydedici cihazlar sıklıkla kullanılsa da, klinik ve EKO'da çeşitli puanlamalar geliştirilse de, PAF tanısı doğru oranda konamamaktadır (115). Biz bu çalışmamızda PAF'ı olan akut iskemik inmeli hastaların sol atriyal tepe sistolik straininin düşük olduğunu ve P3NP düzeylerinin yüksek olduğunu saptadık. Dolayısıyla PAF varlığını belirlemede bu iki parametrenin klinik kullanıma yardımcı olarak kullanılabilir veriler olduğunu düşünmekteyiz.

Atrial fibrilasyon sıklığının yaş ile arttığı ve her 10 yılda bir riskin 2 katına çıktığı bildirilmiştir (11, 116, 117). Bu risk 25-35 yaş arası bireylerde %0,05'ten az iken, 80 yaş

üzeri hastalarda %23'lere kadar çıkmaktadır (11, 117). CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlama sisteminde AF zemininde, inme gelişimi için yaşın önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(118). Duman ve ark. yaptıkları çalışmada, PAF'lı hastaların yaş ortalamasını, sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (119). Ayrıca AF altmış beş yaş üstü hastalarda iskemik inmenin ana nedeni olarak kabul edilir (120). Çalışmamızda PAF gelişen hastaların literatür ile uyumlu olarak, daha yaşlı olduğu saptandı. İlerleyen yaşlarda bozulan damar ve kalp endoteli, artmış katabolik süreç, artan komorbiditeler ve bu komorbiditelere bağlı oluşan kalp yetmezliği gibi patolojilerin AF'ye zemin hazırladığı kanısındayız. Ayrıca AF'nin 65 yaş üstü hastalarda daha sık inmeye sebep olduğu düşünüldüğünde ve PAF olmayan hasta grubunun yaşı dikkate alındığında, PAF olmayan hastalarda iskemik inme için başka nedenlere bakılması gerektiği kanısındayız.

Framingham kalp çalışmasında, erkek cinsiyetin AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (1). Öte yandan AF'de inme için kadın cinsiyetin özellikle risk faktörü olduğu belirtilmiştir (118). Tükek ve ark. yaptıkları çalışmada, PAF ve kontrol grubunu kıyaslamış; AF ile cinsiyet arasında ilişki olmadığını ifade etmişlerdir (121). Duman ve ark. yaptıkları çalışmada, cinsiyetin PAF ile ilişkisinin olmadığını ifade etmiştir (119). Çalışmamızda PAF ve cinsiyet arasında bir ilişkiye rastlanmadı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamında inme öyküsü olması ve inme olgularının bir kısmının AF'ye bağlı olmamasının; cinsiyet ve PAF arasında oluşabilecek ilişkinin bozulmasına etki ettiği kanısındayız.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda visseral yağ dokusunun AF'yi arttırdığı gözlemlenmiştir (118). Vücut yüzey alanı (VYA) yüksek olan bireylerde AF gelişim riskinin arttığı ve de VKİ'de her bir birim artışın AF riskini %5 arttırdığı gösterilmiştir (34, 122). Canpolat ve ark. yaptıkları çalışmada, VYA'nın AF gelişenler ve kontrol grubu arasında farklı olmadığını belirtmiş fakat VYA'nın atriyum çapını değerlendirmek için önemli olduğunu vurgulamışlardır (123). Duman ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise, VKİ'nin, PAF ile ilişkisi olmadığını ifade etmiştir (119). Çalışmamızda hastaların boy, kilo ve VYA gibi fiziksel özellikleri benzerdi ve bu özelliklerin AF gelişimi için risk faktörü olmadığı saptandı. Hastaların sosyal alışkanlıklarında ciddi değişiklikler olmasına bağlı olarak, her iki grupta yaşam şartlarının zorlaştığı ve oluşabilecek farkların ortadan kalktığı kanısındayız.

Konjestif kalp yetmezliği, DM, HT, KAH, sol ventrikül hipertrofisi, kalp kapak hastalıkları ve romatizmal kalp hastalıkları AF riskini arttıran temel nedenler arasında sayılmaktadır (124). Kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarkt ile komplike olmadığı sürece AF ile çok ilişkili değildir. Atriyal fibrilasyon akut miyokart enfarktüsü vakalarının %6-10 arasında muhtemelen atriyal iskemi veya HT'ye sekonder atriyal gerilmeye bağlı olarak geçici olarak görülebilir (125). HT öyküsünün AF gelişimini 1,42 kat artırdığı gösterilse de, bu değişim HT'nin toplumda görülen en sık komorbidite olmasına bağlanmıştır (17). Framingham çalışmasında, DM'li hastalarda AF riskinin kayda değer biçimde arttığı bildirilmiştir (18). Sol ventrikül kitlesinin ve arteriyel katılığın artması olası mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (18). Çalışmamızda en sık rastlanan komorbid hastalık HT olup, komorbid hastalıklar (HT, DM, KAH) ile PAF arasında ilişkiye rastlanmadı. Artan komorbidite ile AF sıklığının artacağı kanısındayız. Çalışmamızda anlamsız da olsa, komorbiditesi olan hastalarda PAF sıklığının yüksek bulunması, daha büyük vaka serilerinde bu sonucun anlamlı olacağını gösterdiği kanısındayız.

Atriyal fibrilasyonda atriyum fibrozu ve inflamasyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu; meydana gelen fibrotik değişikliklerin yapısal yeniden şekillenmeye yol açtığı, LA substratında değişikliğe neden olarak reentriye yol açtığı ve aritminin yayılmasına neden olduğu bilinmektedir (126). Ayrıca çalışmalarda, enflamasyonun da "tek başına" AF'nin başlamasında ve devamlılığında rol oynadığı gösterilmiştir (127). Atriyal fibrilasyonlu hastalardaki yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme fenomeni bilinen bir kavram olsa da, "tek başına" AF'li hastalar ile ilgili literatürdeki veriler yetersizdir (128, 129). Her ne kadar AF'li hastalarda atriyum fibrozu varlığı altta yatan diğer hastalıklarla ilişkilendirilse de, "tek başına" AF'li hastalarda da atriyum fibrozu olduğu histolojik çalışmalarda ve kardiyak MR görüntüleme çalışmalarında kanıtlanmıştır (130-132). Frustaci ve ark. yaptıkları çalışmada, "tek başına" paroksizmal AF'li 12 hastanın hepsinin atriyum biyopsisi örneklerinde yama tarzında fibroz ve enflamatuvar infiltrasyon saptarken, 11 sağlıklı bireyde herhangi bir anormallik gözlememiştir (130). Atriyal fibrozis, AF için substrat oluşturan atriyal yeniden şekillenmenin gelişmesinde önemli rol oynar. Bu fibrozis zemininde AF'ye yol açan ekstrasellüler matrikste genişleme, dezorganize miyozitler ve fibriler kollajen depozitlerinin birikimi gösterilmiştir (133). Canpolat ve ark. yaptıkları çalışmada, AF'si olan hastalarda sol atriyumun anteroposterior çapının ve maksimum hacim indeksinin anlamlı düzeyde arttığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda yapılan

ölçümlerde, PAF varlığı saptanan hastalarda LA hacimleri ve LA hacim indeksinin anlamlı olarak büyük olduğu saptandı. Atriyal fibrilasyona yol açan fibrozis ve AF sonucu oluşan fibrozisin kısır döngü şeklinde sol atriyumda genişlemeye yol açtığı kanısındayız.

Mitral E ve lateral e' sol ventrikül diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılırlar (134) ve ayrıca atrial gerilmeyi gösteren parametrelerdendir(135). Duman ve ark.'larının PAF'lı hastalarda yaptığı çalışmada mitral E dalgası değişmezken, mitral A dalgasının kaybolduğu ve E/e' oranının arttığı bildirilmiştir (119). Persistan AF'li hastalarda uygulanan kardiyoversiyon sonrası da mitral A dalgasının oluşmadığı bildirilmiştir. Tenekecioğlu ve ark. HT'li hastalarda PAF varlığı olması durumunda E/e' oranının yükseldiğini ifade etmiştir(136). Mitral akımların oluşturduğu dalgaların, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve sol ventrikül yüklenme durumlarından etkilendiğini göstermiştir (137). Henein ve ark. AF'li hastalarda E/e' oranının arttığını belirtmiş, ancak bu artışın anlamlı olmadığını ifade etmiştir (138). Çalışmamızda, gruplar arasında mitral E ve lateral E' dalgaları arasında farklılık saptanmazken, E/e' dalgasının PAF'lı hastalarda anlamlı olarak arttığı saptandı. Bu dalga hızlarının sadece atriumlardan değil, ventriküllerden de etkilenmesi ve AF'nin gelişmediği dönemlerde (mitral kapak patolojisi olmadan) atriyum akımlarının mitral dalgaları kısmen etkilediği kanısındayız. Paroksizmal atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda atriumlarda artan fibrozise bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu kanısındayız.

Canpolat ve ark. yaptıkları çalışmada, AF varlığının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diyastol sonu hacim ile ilişkisi olmadığını ifade etmiştir (123). Duman ve ark. yaptıkları çalışmada da PAF'lı hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu ifade edilmiştir (119). Çiçekçioğlu ve ark. tarafından açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda AF'de kalan ve AF'den çıkan hastaların ejeksiyon fraksiyonları arasında fark olmadığını ifade etmişlerdir (139). Aynı çalışmada, AF'den çıkan hastaların, ejeksiyon fraksiyonununun %53 seviyesinde olduğu ifade edilmiştir (139). Çalışmamızda PAF'ın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu hacim ve sol ventrikül sistol sonu hacim ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Atriumlarda AF'ye bağlı meydana gelen basınç değişikliklerinin ventrikülleri kısmen etkilese de, bu etkilenmenin sadece AF dönemlerinde olduğu kanısındayız. Çiçekçioğlu ve ark. yaptığı çalışmada, AF'de kalan hastalardaki ejeksiyon fraksiyonlarının bir miktar



düştüğü ancak bu düşmenin fark yaratmadığı göz önüne alındığında, AF'nin kalbin ventriküler fonksiyonları ile olan ilişkisinin düşük olduğu söylenebilir.

Sol atriyum tepe sistolik strainin normal aralığının  $42.2 \pm 6.1$  olduğu (41) ve LA tepe sistolik strainin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (140). Ayrıca LA'da tepe sistolik strainin, PAF için bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmektedir (141, 142). MR'da LA fibrozis yükü ve LA straini arasında ters orantı gösterilmiştir (57). Paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda bir kısır döngünün oluştuğu ve fibrozisin arttığı belirtilmiştir (143, 144). Yoon ve ark. yaptıkları çalışmada PAF'lı hastaların atriyumlarında, gerginlik oranında azalma olduğunu ifade etmişlerdir (46). Aynı çalışmada LA sertliğinin ve LA hacim indekslerinin LA rezervuar fonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (46). Henein ve ark. yaptıkları çalışmada PAF'lı hastalarda strain ve strain rate düzeylerinde anlamlı düşme bildirmişlerdir (138). Hirose ve ark. yaptıkları çalışmada, non-valvüler PAF ve LA longitudinal strain arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır (54). Duman ve ark. yaptıkları çalışmada da LA global longitudinal strain ve longitudinal strain rate düzeylerinin PAF'ta azaldığını bildirmiştir (119). Sasaki ve ark. ölçülen LA tepe sistolik strainin, LA disfonksiyonunu göstermek amacıyla kullanılabileceğini; LA disfonksiyonunda SVO riskini artırdığını vurgulamıştır (145). Çalışmamızda, sol atriyum farklı segmentlerden alınan tepe sistolik strain ölçümlerinde farklılıklar görülse de, PAF'lı hastalarda tepe sistolik strainin tüm segmentlerde düşük olması dikkat çekicidir. Global olarak sol atriyum tepe sistolik strain PAF'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin düşük izlendi. Ayrıca tepe sistolik strain ile yaş, sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksi arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Ventrikül içindeki basınç düzeyinin en yüksek olduğu; tepe sistolik zaman diliminde, atriyumlarda meydana gelen fibrozise bağlı olarak strain oranların düştüğü kanısındayız. Aynı basınç değişikliklerine bağlı olarak septal yüzdeki erken ve geç diyastolik strain rate'lerin; anterior ve inferior yüzdeki erken diyastolik strain rate'nin azaldığı kanısındayız. Yaş ile birlikte gerek kalp, gerekse kalp üzerine etkili olan diğer patolojilerin artması sebebiyle kalp üzerinde yeniden yapılanmanın arttığı, sonuç olarak strain oranının düştüğü ve atriyal disfonksiyona yol açtığı kanısındayız. Bu disfonksiyonun iskemik inme etyolojisinde rol aldığı kanısındayız.

Sasaki ve ark. yaptığı çalışmada PAF varlığında, tepe sistolik strainin kesim değerini %19 olarak almış ve bu kesim değerinde özgüllüğünü % 92 ve duyarlılığını % 86 olarak bildirmiştir (145). Çalışmamızda % 26,5 kesim noktasına; duyarlılık %82 ve

özgüllük % 62 olarak hesaplandı. Duyarlılık ve özgüllüğün yüksek olması atriyal strainin, PAF'ı göstermede kullanılabilecek parametrelerden biri olabileceği kanısını doğurmaktadır.

Kollajen sentezinin serum belirteçlerinin biri olan P3NP'nin çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gösterilmiştir, ancak AF için yapılan çalışmalar kısıtlıdır (146-151). Kollajen yapımının kardiyak fibrozun baskın belirteci olduğu öngörülse de, fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin de, atriyumda meydana gelen fibroziste ve yapısal değişiklikte rol oynadığı gösterilmiştir (152). Boldt ve ark. tarafından yapılan çalışmada sadece AF, sinüs ritmi ve mitral kapak hastalığı olan AF'li hastalar karşılaştırılmış; çalışma sonucunda AF'li hastalarda artmış fibrozun yapısal yeniden şekillenmede rolü olabileceği vurgulanmıştır (70). Kawamura ve ark. tarafından persistan AF'li hastalarda yapılan çalışmada, kardiyoversiyon öncesi ve sonrası dönemlerde P3NP düzeyleri ölçülmüş; nüks gelişen hastalarda daha yüksek olmak koşuluyla, her iki grupta P3NP düzeyinin arttığını saptamıştır. Bunu gelişen atriyal fibrozise bağlamışlardır (153). Sönmez ve ark.yaptıkları çalışmada, AF hastalarında P3NP düzeyini yüksek saptamış ve bunun AF'ye bağlı kalbin yeniden yapılanmasının bir sonucu olduğunu ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada P3NP düzeyinin LA genişliği ile arasında korelasyon olduğunu ifade etmişlerdir (146). Swartz ve ark. post-operatif AF'li hastalarda P3NP seviyelerinin LA fibrozisi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (151). Richter ve ark. persistan AF'li hastalarda yaptıkları çalışmada AF'li hastalarda P3NP seviyelerinin yüksek olduğunu ve ablasyon sonrası ilk 6 ay tekrarlayan AF tahmininde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (155). Tao ve ark. P3NP düzeyinin LA volümü arasında pozitif yönlü korelasyon olduğunu göstermişlerdir (156). Lepojärvi ve ark. P3NP'ün aynı zamanda miyokard yapısal ve fonksiyonel anormalliğin gösterilmesinde ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermekte kullanılabileceğini göstermiştir (157). Tüm bu AF'nin P3NP ile ilişkisini gösteren çalışmalarının yanında; Rosenberg ve ark. (158) ve Shimano ve ark.(159) tarafından yapılan çalışmalarda, P3NP ve AF arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir. Bu iki çalışmada P3NP ve AF arasındaki ilişkinin zamansal olabileceğine vurgu yapılmıştır (158, 159). Rosenberg ve ark. dolaşımdaki P3NP'ün diğer fibrosis markerlarının aksine fibrozisin başlangıcında yükseldiği ve bu nedenle daha yüksek olduğu zaman dilimlerinde kontrol ölçümlerin yapılması halinde kanda daha yüksek oranda saptanabileceğini düşünmüşlerdir (158). Çalışmamızda, PAF'lı hastalarda P3NP düzeyi

anlamli olarak yu'kse'k saptandı. P3NP'nin ya'ş ve tepe sistolik strainle ili'şkisi saptanmazken, atriyum geni'şlikleri ile P3NP arasında korelasyon saptandı. Paroksizmal atriyal fibrilasyona yol a'çan s'u'recin myokarda geli'şen fibrosis mi yoksa, PAF sonucu olu'şan bir fibrosis mi oldu'đu tam olarak bilinmese de, bu fibrozis g'o'stergesi olarak P3NP'nin kullanilabilece'gi kanısındayız.

Çalışmamızda P3NP d'uzeyi i'çin e'đri altında kalan, sensitivite ve spesifite g'o'z o'ñüne alındı'đında, testin se'çicili'đinin d'u'şu'k olsa da ř'u'phe altındaki bireylerde kullanilabilece'gi kanısına yol a'çmaktadır.

Sasaki ve ark. yaptı'đı bir çalışmada ç'ok de'điřkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ; LA tepe sistolik strainde azalmanın, akut iskemik inme hastalarında sol atriyal apendiks disfonksiyonunun ba'đımsız bir belirleyicisi oldu'đu g'o'sterilmiştir (145). Çalışmamızda lojistik regresyon analizinde PAF varlı'đını saptamada yalnızca yaşın ba'đımsız bir de'điřken oldu'đu saptandı. Bu bulgu yaşın PAF geliminde o'ñemli rol'u oldu'đu ve antikoag'ulasyon gereksinimi saptamada kullanılan skorlama sistemlerindeki o'ñemli rol'ünü desteklemektedir. Yaş y'o'n'unden homojen gruplarla çalışılmış olsaydı tepe sistolik strainin PAF varlı'đını g'o'stremedeki rol'u daha net de'đerlendirilebilirdi.

## 6. SONUÇLAR

PAF saptanan pozitif hastaların ya'ş ortalaması  $74,8 \pm 10,2$  yıl olup, kontrol grubuna g'o're belirgin yu'kse'k bulundu. Hastaların cinsiyetleri, fiziksel o'zellikleri ve komorbidite durumları ile PAF varlı'đı ile arasında bir ili'şkiye rastlanmadı.

PAF'lı hastalarda atriyum boyutları literat'ur ile uyumlu olarak daha geni'şti. Paroksizmal atriyal fibrilasyon varlı'đı olan hastalarda sol ventrik'ul fonksiyonları korunmuştu. E/e' oranı, PAF grubunda kontrol grubuna g'o're daha yu'kse'k saptandı.

Paf grubundaki sol atriyum tepe sistolik strain o'l'ç'ümleri anlamli olarak daha d'u'şu'kti. Septal y'uzdeki tepe erken ve ge'ç diyastolik strain rate'lerde; anterior ve inferior y'uzdeki tepe erken diyastolik strain rate'lerde d'u'şu'kl'uk saptandı.

LA tepe sistolik strain %26,5 olması %82 duyarlılık ve % 62 o'zg'ull'ukle PAF varlı'đını g'o'stermektedir.

PAF mevcut olan hastaların P3NP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Uygun kesim değeri 7416,5 pg/ml olup; bu kesim değerinde duyarlılık %74, özgülük %52 saptandı.

PAF varlığını göstermede yaşın tek başına bağımsız bir belirleyici faktör olduğu belirlendi.

Sol atriyum tepe sistolik strain ile yaş, sol atriyum hacmi ve E/e' arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. P3NP ile sol atriyum ve sol atriyum hacim indeksi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; PAF'ı olan akut iskemik inmeli hastalarda atriyal fibrozise sekonder olarak atriyum dilatasyonu geliştiği, tepe sistolik strainin düştüğü ve P3NP düzeyinin arttığı saptandı. P3NP düzeyi ve sol atriyum tepe sistolik strain parametrelerinin PAF varlığını göstermede klinik pratikte kullanılabilmesi mümkün gözükse de, standardizasyonun sağlanabilmesi için geniş serilere ihtiyaç vardır.

## **7. KISITLILIKLAR**

PAF tespitinde 24 saatlik holter kaydı incelemeleri kullanılmıştır. Bu sürede saptanamayan PAF atakları olabilme ihtimali nedeniyle uzun süreli kayıtların yapılamaması kısıtlayıcı bir faktördür.

P3NP düzeylerinin anlık ölçümleri yapılmıştır. Sol atriyumda fibrozis süreci değişkenlik gösterebileceği için belki seri ölçümler ile takip edilebilir.

Çalışmaya alınan PAF grubu literatürle uyumlu olarak daha yaşlı olması da atrial strain ve P3NP düzeylerini etkilemiş olabilir.

Çalışmanın nispeten küçük bir grupla yapılması önemli bir kısıtlılık olup daha geniş bir popülasyon ve daha uzun süreli ritim monitozasyonu ile gözlem bu konuda daha fazla bilgiler verebilir.

P3NP'nin yükselmesine yol açan diğer fibrozis ile giden patolojilerin ayırımı anamnez doğrultusunda yapılmış olup, dökümanente veri yoktur. Hastalarda aynı zamanda kendileri tarafından bilinmeyen patolojilerin ayırımı için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu durumlar P3NP'nin anlamlılığını değiştirebilir.

## KAYNAKLAR

1. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke The Framingham Study. *Neurology*. 1978;28(10):973.
2. Türkmen Y, Türkoğlu C, Yıldız M. Atriyum Fibrilasyonunun İlaç Tedavisindeki Yenilikler. *Koşuyolu Heart Journal* 2015;18(3):139-145
3. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovascular Pathology*. 2000;9(1):17-28.
4. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(7):788-98.

5. Frei A, Zimmermann A, Weigand K. The N-Terminal Propeptide of Collagen Type III in Serum Reflects Activity and Degree of Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease. *Hepatology*.1984;4(5):830-4.
6. Hatahara T, Igarashi S, Funaki N. High concentrations of N-terminal peptide of type III procollagen in the sera of patients with various cancers, with special reference to liver cancer. *Gann= Gan*.1984;75(2):130-5.
7. Høst NB, Jensen LT, Bendixen PM, Jensen SE, Koldkjaer OG, Simonsen EE. The aminoterminal propeptide of type III procollagen provides new information on prognosis after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*.1995;76(12):869-73.
8. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *European Heart Journal* 2007; 28, 2346–2353
9. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *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*. 2006;8(9):651-745.
10. Atrial fibrilasyon nedir? <http://www.afd.org.tr/afd.php?id=Njg=> Son erişim tarihi:02.10.2016.
11. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(18):1935-44.

12. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France The ALFA Study. *Circulation*. 1999;99(23):3028-35.
13. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O'Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1999;99(21):2765-70.
14. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
15. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2013;CIRCULATION.AHA.113.005119.
16. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *American heart journal*. 1996;131(4):790-5.
17. 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.
18. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gender medicine*. 2010;7(3):206-17.
19. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.
20. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.

21. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):429-35.
22. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013:CIRCULATIONAHA.113.002449.
23. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Archives of internal medicine*. 1995;155(5):469-73.
24. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *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*. 2011;13(8):1110-7.
25. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al., editors. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clinic Proceedings*; 2001: Elsevier.
26. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V-V, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology*.2004;43(5):742-8.
27. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter--secondary publication. A population-based study. *Ugeskrift laeger*. 2005;167(35):3305-7.
28. Losi M-A, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*.2004;94(7):895-900.



29. Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005;48(1):1-8.
30. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(9):1636-44.
31. 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.
32. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
33. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *Journal of internal medicine*. 2001;250(5):382-9.
34. Jeong JH. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation in Korean adults older than 40 years. *Journal of Korean medical science*. 2005;20(1):26-30.
35. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292(20):2471-7.
36. Fontes JD, Lyass A, Massaro JM, Rienstra M, Dallmeier D, Schnabel RB, et al. Insulin resistance and atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2012;109(1):87-90.
37. Aslan Ö, Güneri S. Atrial Fibrilasyonun Elektrofizyolojik Temelleri. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2002;3:244-52.
38. Akyürek Ö, Sayin T, Dinçer I, Karaoguz R, Güldal M, Oral D. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation. *Japanese heart journal*. 2001;42(5):575-84.

39. Nakao K, Seto S, Ueyama C, Matsuo K, Komiya N, Isomoto S, et al. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002;13(10):996-1002.
40. 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.
41. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound*. 2009;7(1):1.
42. Voigt J-U, Flachskampf F. Strain and strain rate. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2004;93(4):249-58.
43. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(9):1011-20.
44. Yilmazer MS, Dağdeviren B. Strain ve Strain Rate Görüntüleme ve Speckle Tracking Ekokardiyografi. *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology Special Topics*. 2008;1(3):8-20.
45. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(3):717-24.
46. Yoon YE, Kim H-J, Kim S-A, Kim SH, Park J-H, Park K-H, et al. Left atrial mechanical function and stiffness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2012;20(3):140-5.
47. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles,

implementation and limitations. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2000;1(3):154-70.

48. Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1991;38(3):280-6.

49. Goebel B, Arnold R, Koletzki E, Ulmer HE, Eichhorn J, Borggrefe M, et al. Exercise tissue Doppler echocardiography with strain rate imaging in healthy young individuals: feasibility, normal values and reproducibility. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2007;23(2):149-55.

50. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-6.

51. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1401-13.

52. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovascular ultrasound*. 2012;10(1):1.

53. Fatema K, Barnes ME, Bailey KR, Abhayaratna WP, Cha S, Seward JB, et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: a prospective study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2009;10(2):282-6.

54. Hirose T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Watanabe T, Iwama M, et al. Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: results from a prospective study in 580 adults. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2012;13(3):243-50.

55. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement

magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-67.

56. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(4):1104-8.

57. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(3):231-9.

58. Shih J-Y, Tsai W-C, Huang Y-Y, Liu Y-W, Lin C-C, Huang Y-S, et al. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(5):513-9.

59. Providência R, Faustino A, Ferreira MJ, Gonçalves L, Trigo J, Botelho A, et al. Evaluation of left atrial deformation to predict left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation—a pilot-study. *Cardiovascular ultrasound*. 2013;11(1):1.

60. Saha SK, Anderson PL, Caracciolo G, Kiotsekoglou A, Wilansky S, Govind S, et al. Global left atrial strain correlates with CHADS 2 risk score in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(5):506-12.

61. Kim T-H, Shim CY, Park JH, Nam CM, Uhm J-S, Joung B, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiology*. 2015.

62. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Dini FL, Henein M, Mondillo S. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart failure reviews*. 2016;21(1):65-76.

63. Pagola J, González-Alujas T, Flores A, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Seró L, et al. Left atria strain is a surrogate marker for detection of atrial fibrillation in cryptogenic strokes. *Stroke*. 2014;45(8):e164-e6.

64. Mandal A. Kollojen sentezi [http://www.news-medical.net/health/Collagen-Synthesis-\(Turkish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Collagen-Synthesis-(Turkish).aspx) son erişim tarihi: 03.10.2016.
65. Karabay C. Kollajen ve vasospastik damar hastalıkları <http://www.kvc.hacettepe.edu.tr/pdf/dc0006.pdf> son erişim tarihi: 03.10.2016.
66. Jensen LT, Hørslev-Petersen K, Toft P, Bentsen KD, Grande P, Simonsen E, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1990;81(1):52-7.
67. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC gastroenterology*. 2011;11(1):1.
68. J Lijnen P, Maharani T, Finahari N, S Prihadi J. Serum collagen markers and heart failure. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)*. 2012;12(1):51-5.
69. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1997;20(10 Pt 2):2670-4.
70. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90(4):400-5.
71. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100(1):87-95.
72. Derakhchan K, Li D, Courtemanche M, Smith B, Brouillette J, Pagé PL, et al. Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(5):548-55.
73. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological reviews*. 1999;79(1):215-62.

74. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):363-8.
75. Akar FG, Spragg DD, Tunin RS, Kass DA, Tomaselli GF. Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation research*. 2004;95(7):717-25.
76. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):802-9.
77. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, Lewis W, Dudley SC, Kasi VS, et al. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *The American journal of pathology*. 2004;165(3):1019-32.
78. Inoue N, Ohkusa T, Nao T, Lee J-K, Matsumoto T, Hisamatsu Y, et al. Rapid electrical stimulation of contraction modulates gap junction protein in neonatal rat cultured cardiomyocytes: involvement of mitogen-activated protein kinases and effects of angiotensin II-receptor antagonist. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(4):914-22.
79. Chen K, Mehta JL, Li D, Joseph L, Joseph J. Transforming growth factor  $\beta$  receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II. *Circulation research*. 2004;95(12):1167-73.
80. Lee AA, Dillmann WH, McCulloch AD, Villarreal FJ. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor- $\beta$ 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1995;27(10):2347-57.
81. Hao J, Wang B, Jones SC, Jassal DS, Dixon IM. Interaction between angiotensin II and Smad proteins in fibroblasts in failing heart and in vitro. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;279(6):H3020-H30.
82. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittie AS, Dembowski K, Jing S, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor- $\beta$ 1 transgene in the heart. *Circulation research*. 2000;86(5):571-9.

83. Hanna N, Cardin S, Leung T-K, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovascular research*. 2004;63(2):236-44.
84. Hinescu M, Gherghiceanu M, Mandache E, Ciontea SM, Popescu L. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2006;10(1):243-57.
85. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung T-K, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and-independent pathways. *Cardiovascular research*. 2003;60(2):315-25.
86. Powell D, Mifflin R, Valentich J, Crowe S, Saada J, West A. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1999;277(1):C1-C19.
87. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induces angiotensin-converting enzyme synthesis in rat cardiac fibroblasts during their differentiation to myofibroblasts. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2000;1(4):342-52.
88. Schotten U, Neuberger H-R, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2003;82(1):151-62.
89. MacKenna D, Summerour SR, Villarreal FJ. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis. *Cardiovascular research*. 2000;46(2):257-63.
90. Malhotra R, Sadoshima J, Brosius FC, Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. *Circulation Research*. 1999;85(2):137-46.
91. Rucker-Martin C, Pecker F, Godreau D, Hatem SN. Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation: role of fibroblast proliferation in vitro. *Cardiovascular research*. 2002;55(1):38-52.

92. Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, Risteli J, Kostin S. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(1):189-208.
93. Pellman J, Lyon RC, Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(3):461-7.
94. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Bosio S, De Palma G, et al. Heme oxygenase-1 expression in the left atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease: its regional relationship with structural remodeling. *Human pathology*. 2008;39(8):1162-71.
95. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Maestri R, Pastori P, Nascimbene S, et al. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Human pathology*. 2005;36(10):1080-9.
96. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(18):1342-9.
97. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical chemistry*. 2010;56(2):254-61.
98. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy. *Circulation*. 2012;125(13):1605-16.
99. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(1):52-61.



100. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(1):82-6.
101. Jourdain P, Bellorini M, Funck F, Fulla Y, Guillard N, Loiret J, et al. Short-term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: a hormonal study. *European journal of heart failure*. 2002;4(3):263-7.
102. Suissa L, Bresch S, Lachaud S, Mahagne MH. Brain natriuretic peptide: a relevant marker to rule out delayed atrial fibrillation in stroke patient. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(7):e103-e10.
103. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(8):974-80.
104. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(2):173-81.
105. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2012;33(22):2821-30.
106. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener H-C, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Annals of internal medicine*. 2011;155(10):660-7.
107. Gustafsson C, Blombäck M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21(1):47-51.

108. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34(20):1475-80.
109. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes further evidence for the existence of the “vulnerable” patient. *Circulation*. 2004;110(14):1926-32.
110. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4s1):S37-S42.
111. Casacang-Verzosa G, Barnes ME, Blume G, Seward JB, Gersh BJ, Cha SS, et al. C-reactive protein, left atrial volume, and atrial fibrillation: a prospective study in high-risk elderly. *Echocardiography*. 2010;27(4):394-9.
112. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *American heart journal*. 2004;148(3):462-6.
113. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke*. 2007;38(4):1229-37.
114. Demeestere J, Fieuws S, Lansberg MG, Lemmens R. Detection of Atrial Fibrillation Among Patients With Stroke Due to Large or Small Vessel Disease: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(9):e004151.
115. Kallenberger SM, Schmid C, Wiedmann F, Mereles D, Katus HA, Thomas D, et al. Basit, Non-İnvaziv Puan Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon Tahmin etmek. *PLoS Bir*. 2016;11(9): e0163621.
116. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006;27(8):949-53.

117. Lairikyengbam SK, Anderson MH, Davies AG. Present treatment options for atrial fibrillation. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(928):67-73.
118. Sarıhan A. CHA2DS2VASC – CHADS2 <http://www.xn--aciltp-t9a.com/cha2ds2vasc> son erişim tarihi:01.10.2016.
119. Duman H, Değirmenci H, Bakirci EM, Demirelli S, Hamur H, Demirtaş L. Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonda Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ve Sol Atriyum Global Longitudinal Strain Arasındaki İlişki *MN Kardiyoloji*, 2015;22(1): 14-20.
120. Oğul H, Eren S. Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Radyofrekans Ablasyon Tedavisi Öncesi Pulmoner Venlerin ve Sol Atriyumun Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi. *Trd Sem* 2013;1(3):121-30.
121. Tükek T. Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Sol Atrium Boyut Ve Fonksiyonlarının P Dalga Dispersiyonu Üzerine Etkisi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 1999;62(4).
122. Munger TM, Dong YX, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):851-60.
123. Canpolat U, Oto A, Yorgun H, Sunman H, Şahiner L, Kaya E, et al. [Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodelling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study]. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Türk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2015;43(3):259-68.
124. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A, et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2000;11(1):2-10.
125. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience fn1. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):406-13.
126. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2002;54(2):230-46.

127. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91.
128. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgoitia M, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *American heart journal*. 1999;137(3):494-9.
129. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, Zhang MH, Kattach H, Ratnatunga C, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res*. 2005;97(7):629-36.
130. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
131. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(10):1475-81.
132. Akkaya M, Marrouche N, Higuchi K, Koopmann M, Damal K, Kholmovski E, et al. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi*. 2014;42(1):11-9.
133. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(2):174-80.
134. Apalı Z, Bayata S, Yeşil M, Arıkan E, Postacı N. DDD tipi kalıcı kalp pilli olgularda atriyumun elektriksel uyarılmasının sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve BNP seviyeleri üzerine etkisi. *Anadolu Kardiyol. Derg*. 2010;10:323-7.
135. Sürğit Ö. Koroner kalp hastalığı mevcut hastalarda brain natriuretik peptid ile sol atrial volüm indeksi ve diğer diyastolik fonksiyon parametreleri arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul 2005.

136. Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk OA, Karaagac K, Demir S, Peker T, et al. Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014;102(3):253-62.
137. Bulut M. İleri mitral yetersizliği olan hastalarda sol atriyal appendiksin doku doppler ile değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul 2004.
138. Henein M, Zhao Y, Henein MY, Lindqvist P. Disturbed left atrial mechanical function in paroxysmal atrial fibrillation: a speckle tracking study. *Int J Cardiol*. 2012;155(3):437-41.
139. Çiçekçioğlu F, Kervan Ü, Parlar Aİ, Ersoy Ö, Bardakçı H, Ulus AT, et al. The efficacy of amiodarone in the treatment of atrial fibrillation occurring after coronary bypass surgery. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2009;17(2):077-82.
140. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popović ZB, Thomas JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(2):172-80.
141. Tsai WC, Lee CH, Lin CC, Liu YW, Huang YY, Li WT, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2009;26(10):1188-94.
142. Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1397-409.
143. Hamdan A, Charalampos K, Roettgen R, Wellnhofer E, Gebker R, Paetsch I, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for characterization of pulmonary vein morphology before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2009;104(11):1540-6.
144. Deroubaix E, Folliguet T, Rücker-Martin C, Dinanian S, Boixel C, Validire P, et al. Moderate and chronic hemodynamic overload of sheep atria induces reversible cellular

electrophysiologic abnormalities and atrial vulnerability. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1918-26.

145. Sasaki S, Watanabe T, Tamura H, Nishiyama S, Wanezaki M, Sato C, et al. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *BBA clinical*. 2014;2:40-7.

146. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdogan E, Tasal A, Kucukbuzcu S, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Medical Science Monitor*. 2014;20:463-70.

147. Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension relation to cardiac alterations. *Circulation*. 1995;91(5):1450-6.

148. Dellegrottaglie S, Sands RL, Gillespie BW, Gnanasekaran G, Zannad F, Sengstock D, et al. Association between markers of collagen turnover, arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease (CKD): the Renal Research Institute (RRI)-CKD study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(9):2891-8.

149. Gluba A, Bielecka A, Mikhailidis DP, Wong ND, Franklin SS, Rysz J, et al. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2012;30(9):1681-9.

150. Romero JR, Vasan RS, Beiser AS, Polak JF, Benjamin EJ, Wolf PA, et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: the Framingham Offspring Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008;17(6):412-7.

151. Swartz MF, Fink GW, Sarwar MF, Hicks GL, Yu Y, Hu R, et al. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1799-806.

152. Herpel E, Pritsch M, Koch A, Dengler T, Schirmacher P, Schnabel PA. Interstitial fibrosis in the heart: differences in extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases in end-stage dilated, ischaemic and valvular cardiomyopathy. *Histopathology*. 2006;48(6):736-47.
153. Kawamura M, Munetsugu Y, Kawasaki S, Onishi K, Onuma Y, Kikuchi M, et al. Type III procollagen-N-peptide as a predictor of persistent atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *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*. 2012;14(12):1719-25.
154. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Kabakçı G, et al. Role of preablation neutrophil/lymphocyte ratio on outcomes of cryoballoon-based atrial fibrillation ablation. *The American journal of cardiology*. 2013;112(4):513-9.
155. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, Zorn G, Albinni S, Marx M, et al. Time course of markers of tissue repair after ablation of atrial fibrillation and their relation to left atrial structural changes and clinical ablation outcome. *International journal of cardiology*. 2011;152(2):231-6.
156. Tao H, Cao W, Shi K-H. The fibrosis biomarkers procollagen type III, N-terminal propeptide and transforming growth factor  $\beta$ 1 as foers for patients with atrial fibrillation. *American heart journal*. 2014;168(4):e15.
157. Lepojärvi ES, Piira O-P, Pääkkö E, Lammentausta E, Risteli J, Miettinen JA, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Frontiers in physiology*. 2015;6.
158. Rosenberg MA, Maziarz M, Tan AY, Glazer NL, Zieman SJ, Kizer JR, et al. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *American heart journal*. 2014;167(5):723-8. e2.

159. Shimano M, Shibata R, Tsuji Y, Kamiya H, Uchikawa T, Harata S, et al. Circulating adiponectin levels in patients with atrial fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008;72(7):1120-4.

