



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

**YAPISAL KALP HASTALIğI OLMAYAN ATRİYAL
FİBRİLASYON HASTALARI İLE NORMAL POPÜLASYONUN İDRAR
KATEKOLAMİNLERİNİN KARşILAşTIRILMASI**

DR. AğLAR KOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2021



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**YAPISAL KALP HASTALIĞI OLMAYAN ATRİYAL
FİBRİLASYON HASTALARI İLE NORMAL POPÜLASYONUN İDRAR
KATEKOLAMİNLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ÇAĞLAR KOÇ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MEHMET DEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, üzerimde emeği geçen Prof. Dr. Tahsin BOZAT, Prof. Dr. Hasan ARI, Prof. Dr Mehmet DEMİR, Doç. Dr. Mehmet MELEK, Doç.Dr. Selçuk KANAT , Doç. Dr. Fahriye VATANSEVER AĞCA,Doç. Dr. Özlem ÖZLÜK ARICAN, Doç. Dr. Erhan TENEKECİOĞLU hocalarıma saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji ihtisası eğitimim boyunca beni destekleyen, mesleki bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, hocam ve tez danıőmanım Prof. Dr Mehmet DEMİR'e ayrıca teşekkür ederim.

Uzun, yorucu ve zevkli geçen asistanlığım boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaőtıđım çok anı biriktirdiğim tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Birlikte uyum içinde çalıőtıđımız servis ve yoğun bakım hemőire ve personellerine, eko ve hemodinami laboratuvarı hemőire ve teknisyenlerine de ayrıca teőekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji 1 ve 2 servisi hemőire ve sekreterlerine tez boyunca olan destekleri için ayrıca teőekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren, her türlü desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili annem ve babama, asistanlık hayatım boyunca ona vakit ayıramama rağmen sevgi ve desteğini benden hiç esirgemeyen, hayatı paylaőtıđım canım eőim ŐULE KOÇ' a

Sonsuz saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	IV
TABLolar.....	VI
ŞEKİLLER	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Atriyal Fibrilasyon Tanımı Ve Epidemiyolojisi.....	2
2.2.Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırılması.....	2
2.3.Atriyal Fibrilasyon Etyolojisi	3
2.4 Atriyal Fibrilasyonda Klinik Belirtiler ve Seyir	5
2.5.Atriyal Fibrilasyonun Fiziopatolojisi.....	6
2.5.1. Fokal İndükleyiciler	6
2.5.2. Multiple Dalga Hipotezi	6
2.5.3. Atriyal Fibrilasyonun Devam Etme Mekanizması	7
2.5.4 Atriyal Fibrilasyonda Otonom Sinir Sisteminin Rolü	10
2.5.5 Katekolaminler.....	11
2.6. ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ.....	12
2.6.1 Antikoagülan tedavi	13
2.6.2 Hız kontrolü	16
2.6.3 Ritm kontrolü	16
2.6.3.1 Elektriksel kardiyoversiyon:	17
2.6.3.2 Farmakolojik kardiyoversiyon:	18
2.6.3.3 Kateter ablasyonu:.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.Çalışmanın Yapıldığı Yer Ve Hasta Seçimi	21

3.2 Çalışmaya alınmama kriterleri:	21
3.3 Çalışmaya alınma kriterleri:	22
3.4. İdrarda Metanefrin Düzeyi İçin Numune Toplanması	22
3.5 İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR.....	33
8. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8. EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek.1: Etik Kurul Onay Formu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

AF: ATRİYAL FİBRİLASYON

VKI: VÜCUT KİTLE İNDEKSİ

PVI: PULMONER VEN İZOLASYONU

PV: PULMONER VEN

LA: LEFT ATRİYUM

WBC: WHITE BLOOD CELL

CRP: PLAZMA C-REAKTİF PROTEİN

PAF: PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON

EKG: ELEKTROKARDİYOĞRAFİ

AV: ATRİYOVENTRİKÜLER NOD

EKO: EKOKARDİYOĞRAFİ

KOAH: KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

SVT: SUPRAVENTRİKÜLER TAŞİKARDİ

cAMP: SİKLİK ADENOZİN MONOFOSFAT

DOPA: DİHİDROKSİFENİLALANİN

PNMT: FENİLETONOLAMİN N-METİL TRANSFERAZ

COMT: KATEKOL-O- METİL TRANSFERAZ

MAO: MONOAMİN OKSİDAZ

RF: RADYOFREKANS

INR: INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO

TTR: TERAPOTİK ARALIKTA GEÇEN ZAMAN

NOAC:NON VİTAMİN K ANTAGONİSTİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

CRT: KARDİYAK RESENKRENİZASYON TEDAVİSİ

TÖE: TRANSÖZOFAJİYAL EKO

SSRI: SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ

PNPP: p-NİTROFENİL FOSFAT

EF: EJEKSİYON FRAKSİYONU

GFR: GLOMERÜL FİLTRASYON HIZI

ANP: ATRİYAL NATRİÜRETİK PEPTİD

BNP: BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD

TABLÖLAR

TABLO 1: Atriyal fibrilasyon nedenleri

TABLO 2: Atriyal yeniden şekillenme süreci

TABLO 3: CHA2DS2-VASc skorlaması

TABLO 4: HASBLED skorlaması

TABLO 5: NOAC grubu ilaçlar ve dozları

TABLO 6: AF ve Kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar parametleriyle karşılaştırılması

TABLO 7: AF ve Kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar parametleri açısından çok değişkenli lineer regresyon analizi

TABLO 8: Paroksizmal ve Persistan AF hastalarının non parametrik testlerle karşılaştırılması

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: AF çeşitleri

ŞEKİL 2: Atriyal remodelling süreci

ŞEKİL 3: Katekolamin üretim ve yıkım mekanizması

ŞEKİL 4: Warfarin ve NOAC etki mekanizmaları

ŞEKİL 5: AF ablasyonunda pulmoner ven izolasyonu

ŞEKİL 6: AF ve Kontrol grubu arasında idrar metanefrin ve BMI açısından ROC curve analizi



ÖZET

YAPISAL KALP HASTALIĞI OLMAYAN ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARI İLE NORMAL POPÜLASYONUN İDRAR KATEKOLAMİNLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada yapısal kalp hastalığı olmayan atriyal fibrilasyon (AF) hastaları ile normal popülasyonun sempatik sinir sistemi aktivitesinin idrardaki metanefrin düzeyleri üzerinden karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamız 18 ile 75 yaş arasında, kardiyoloji polikliniğimizde çalışma öncesindeki rutin tetkikleri sonucunda yapısal kalp hastalığı olmadan AF'si tespit edilen 40 hasta gönüllü ve rutin tetkikleri sonucunda patoloji saptanmayan 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapıldı. Yapısal kalp hastalığı olanlar dışında hipertansiyon, aktif enfeksiyon, herhangi bir tiroid hastalığı yada feokromasitoma gibi endokrin hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan iki grup arasında laboratuvar parametreleri, demografik özellikler ve 24 saatlik idrarda metanefrin düzeyleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: AF grubunda idrarda metanefrin değeri anlamlı düzeyde yüksek saptandı (AF grubu 97.50 ± 17.19 $\mu\text{gr/gün}$ vs Kontrol grubu 74.27 ± 15.55 $\mu\text{gr/gün}$; $p < 0,001$). AF grubunun vücut kitle indeksi (VKI), kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (AF grubu 27.26 ± 2.97 kg/m^2 vs Kontrol grubu 24.05 ± 2.24 kg/m^2 ; $p < 0,001$). Çok değişkenli lineer regresyon analizinde VKI (Beta: 0.266, $p = 0,02$) ve idrarda metanefrin düzeyinin (Beta: 0.522, $p = 0.002$) bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı. ROC analizine göre idrar metanefrin değeri (AUC=0.834, $p < 0.001$) ve VKI'nin (AUC=0.803, $p < 0.001$) AF gelişimini öngördüğü saptandı. 30 paroksimal ve 10 persistan AF hastası non parametrik testler ile karşılaştırıldığında VKI ($p = 0,014$) ve idrarda metanefrin düzeyi ($p = 0,002$) açısından persistan AF grubunda anlamlı düzeyde yükseklik saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastalarında idrarda metanefrin düzeyinin AF'si olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve metanefrin değerlerinin AF gelişimini öngördüğü saptanmıştır. Bu sonuç otonom sinir sistemi aktivitesinin AF fizyopatolojisinde rol oynadığını göstermektedir. AF

grubunda VKİ değerlerinin daha yüksek oluğu literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup, obezitenin AF için bağımsız bir risk faktörü olduğu gsterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, metanefrin, VKİ



ABSTRACT

COMPARISON OF URINE CATECHOLAMINS OF NORMAL POPULATION WITH ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: In this study, it was aimed to compare the sympathetic nervous system activity of atrial fibrillation (AF) patients without structural heart disease and the normal population in terms of urinary metanephrine levels.

MATERIAL AND METHOD: Our study was conducted with 40 volunteers who were between 18 and 75 years of age, who were found to have AF without structural heart disease as a result of the routine examinations before the study in our cardiology clinic, and 40 healthy people without pathology as a result of routine examinations. Except for those with structural heart disease, patients with endocrine disease such as hypertension, active infection, any thyroid disease or pheochromocytoma were not included in the study. Laboratory parameters, demographic characteristics and 24-hour urine metanephrine levels were compared between the two groups included in the study.

RESULT: Metanephrine value in urine was found to be significantly higher in the AF group. (AF group 97.50 ± 17.19 $\mu\text{gr} / \text{day}$ vs Control group 74.27 ± 15.55 $\mu\text{gr} / \text{day}$; $p < 0.001$). Body mass index (BMI) of the AF group was found to be significantly higher than the control group (AF group 27.26 ± 2.97 kg / m^2 vs. Control group 24.05 ± 2.24 kg / m^2 ; $p < 0.001$). In multivariate linear regression analysis, BMI (Beta: 0.266, $p = 0.02$) and urinary metanephrine level (Beta: 0.522, $p = 0.002$) were found to be independent risk factors. According to ROC analysis, it was determined that urinary metanephrine value (AUC = 0.834, $p < 0.001$) and BMI

(AUC = 0.803, $p < 0.001$) predicted the development of AF. When 30 paroxysmal and 10 persistent AF patients were compared with nonparametric tests, BMI ($p=0,014$) and urinary metanephrine levels($p=0,002$) were found to be significantly higher in the persistent AF group.

CONCLUSION: In our study, it was found that urinary metanephrine levels were higher in patients with AF without structural heart disease than those without AF, and metanephrine values predicted the development of AF. This result shows that autonomic nervous system activity plays a role in AF pathophysiology. The higher BMI values in the AF group are consistent with other studies in the literature, and obesity has been shown to be an independent risk factor for AF.

Keywords: Atrial fibrillation, metanephrine, BMI

1.GİRİŞ VE AMAÇ

AF bilinen en sık ritm bozukluğudur. Birçok yapısal kalp hastalığında görülebildiği gibi endokrin veya sistemik hastalıklarda da tabloya eşlik edebilmektedir. Çocuklarda ve erişkinlerde daha nadir olmasına rağmen yaşlı popülasyonda sıklığı %10'a kadar çıkmaktadır. Bununla birlikte AF'li hastaların %10'unda hiçbir yapısal kalp hastalığı bulunamaz (1). Bu grup özellikle paroksizmal AF hastalarının önemli bir bölümünü oluşturur. Özellikle genç popülasyonda görülen bu durum tedavi edilmediğinde taşikardiyomiyopati, serebrovasküler olaylar gibi ağır klinik tablolara neden olabilir (2).

Bu gruptaki AF mekanizma ve sebepleri ile ilgili değişik hipotezler öne sürülmüş olup hipotezlerden birisi de otonomik disfonksiyon olmuştur. Sempatik sistem aktivasyonu kardiyak aritmilerin sebeplerinden biri olarak son yıllarda öne çıkan bir sebep olarak düşünülmüştür (3). Ancak yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastalarında sempatik sistem aktivasyonu ile ilgili yeterince çalışma yapılmamış olup çalışmamız bu hastalarda sempatik sistem aktivasyonunu göstermek açısından ışık tutucu olacaktır. Literatürde yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastalarında paroksizmal ve permanent olan gruplar arasında kendi içinde plazma katekolamin seviyelerini karşılaştıran çalışma mevcuttur (4). Ancak yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastaları ile normal popülasyonun katekolaminlerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Atriyal Fibrilasyon Tanımı Ve Epidemiyolojisi

1902 yılında (AF) Thomas Lewis tarafından şöyle tanımlanmıştır: “Aurikuladan köken alan AF geliştiren kalplerin çoğu, bu özelliklerini hayatın sonuna dek sürdürmektedir. Bu durum esasında kronik ve terminal bir hastalıktır. Ancak zaman zaman, geçici ataklar görülebilmektedir ve bazı hastalarda paroksizmal fibrilasyon dönemleri ortaya çıkmaktadır. Bu kadar yarar sağlanabilen hiçbir kalp hastalığı olmadığı gibi, iyi tedavi edilen AF dışında, bu denli başarı sağlanabilecek hiçbir hastalık da mevcut değildir. Ölmek üzere olan insanlar yapılan tedaviler sayesinde düzelmekte ve ömürleri birkaç yıl daha uzamaktadır (5).”

Bu tanımlamadan geçen yıllar içinde AF özellikle yaşlı hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebi haline gelmiştir.

AF düzensiz ventriküler ritm, koordinesiz aktivasyon ve yetersiz atriyal kasılma ile karakterize bir supraventriküler aritmidir (6). R-R aralılarının düzensiz olması, belirgin P dalgasının olmaması, 300-600 vuru/dk hızında düzensiz şekil ve büyüklükte f dalgaları ve ventrikül hızının değişken olması ile tanınır. AV düğümün refrakter periyodu ve uyarıları iletebilme özelliği ventriküler hızı belirler.

Genel popülasyonda 60 yaş altında % 1, 70 yaşından sonra % 5 oranında görülmektedir ve erkeklerde daha sıktır. AF hakkındaki bilgilerimizin çoğu, Framingham kalp çalışmasından elde edilmiştir. AF insidansı ilerlemiş yaş ile belirgin olarak artar ve mortaliteyi artırmasının yanında inme riski 5 kat yüksektir (7). Yapılan çalışmalarda AF geçirilen inmelerin %20-%30 oranında sebebi olarak bulunmuştur ve AF'li hastaların her yıl %10 ile %40 arasında hastaneye yatış durumları olmaktadır (8,9,10).

2.2.Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırılması

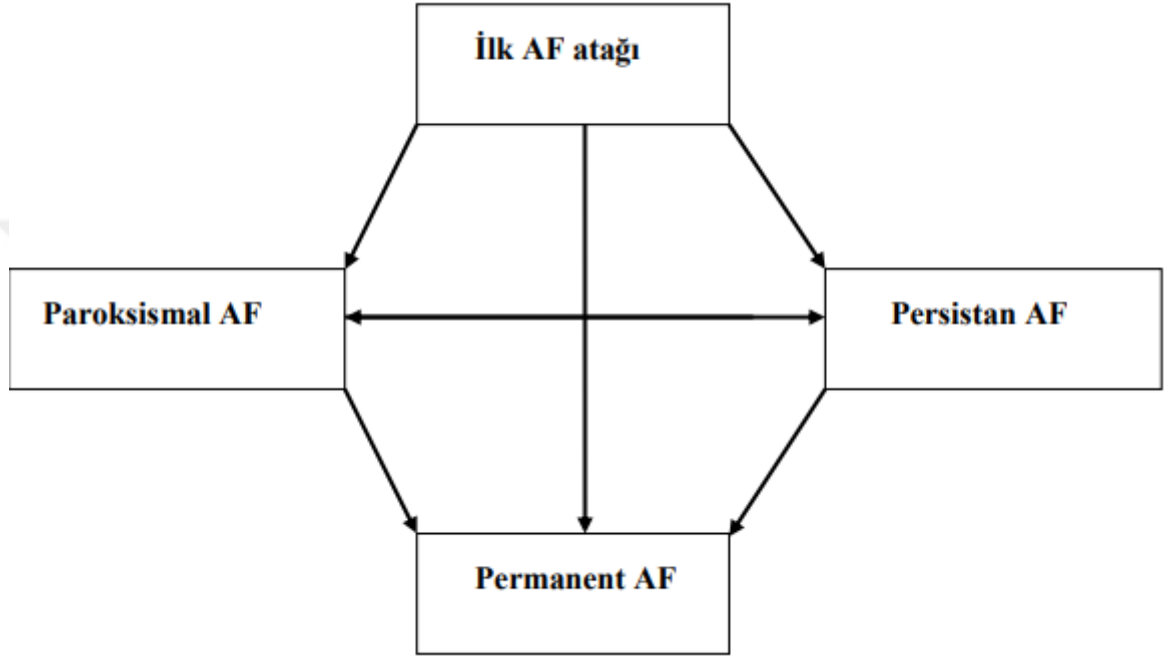
AF için çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur. Sınıflandırmalar genel olarak atriyal fibrilasyonun zamansal olarak sürekliliği üzerinden yapılmaktadır.(6)

Yeni tanı AF: Semptomların süresinden ve şiddetinden bağımsız olarak ilk kez tanı alan AF hastaları bu grupta yer alır.

Paroksizmal AF: Aralıklı ataklar tarzında seyreden ve 7 gün içinde sonlanan AF atağı olarak adlandırılır.

Persistan (ısrarlı) AF: 7 günden uzun süren, elektriksel kardiyoversiyon ya da antiaritmik ilaç ile sonlanabilen AF olarak tanımlanır. Eğer bu AF öyküsü bir yıldan uzun süreli ise ‘uzun süreli persistan AF’ olarak tanımlanır.

Permanant (kalıcı) AF: Tedaviye rağmen devam eden, sürekli olan ve elektriksel kardiyoversiyon ile düzelmeyen AF bu grupta yer alır. AF artık hekim tarafından kabul edilmiş olup hız kontrolü stratejisi ile takip edilecektir.



Şekil 1: Af Çeşitleri

2.3.Atriyal Fibrilasyon Etiyolojisi

AF hemen hemen tüm kardiyovasküler hastalıklarda görülebilmektedir. 80 yaş üstünde sıklığı %10'lara varmaktadır. En sık beraber görüldüğü patolojilerden hipertansiyon için çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktifleşmesi, sol ventrikül hipertrofisi ve bunlara bağlı sol atriyum genişlemesi ve fibrozisi, hipertansiyona bağlı AF gelişiminde temel rol oynamaktadır (11,12).

Obezite ve obstrüktif uyku apnesi AF ile ilişkili patolojiler olup AF gelişme riskini artırmaktadırlar. Bunların sonucu gelişen sistemik inflamatuvar yanıtta artış, hipoksi, hipertansiyon ve otonom sinir sistemindeki dalgalanmalar sonucu aritmi gelişimi tetiklenir (13,14,15,16).

Kalp kapak hastalıklarında, özellikle romatizmal mitral kapak hastalarında AF gelişim riski çok yüksektir. Sol atriyal büyüme ve gerilmeye bağlı olarak mitral kapak hastalıklarının erken evresinde, aort kapak hastalıklarında ise geç evrede AF gelişmektedir (17).

Hipertroidiye bağlı gelişen AF, tedavi sonrası düzelmektedir. Hipertiroidi en sık görülen geri döndürülebilir nedenlerden biridir. Altta yatan mekanizmanın otonom sinir sisteminin aktivasyonu, sağ ve sol atriyum arasında iyonlara bağlı repolarizasyondaki değişimlerinin olduğu olarak düşünülmektedir (18,19).

Kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar ile yakından ilişkilidir. AF gelişiminde rol alan birçok faktör böbrek yetmezliği gelişiminde de rol alır. Kronik böbrek yetmezliğinin otonom sinir sistemi üzerindeki etkilerinin AF gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir(20) Dolayısıyla bu hastalarda AF gelişim riski yüksektir (21).

Konjenital kalp hastalıklarında mevcut anatominin bozukluğu ve bu sebeple geçirilen operasyonlar AF için öncül olabilmektedir (22). Miyokardit, perikardit, kardiyomyopatiler (depo hastalıkları, herediter), iyon kanallarındaki patolojilerde AF gelişimine sebep olabilir (23,24,25).

Sistemik hipoksi, hiperkapni ve asidoz gibi metabolik bozuklukların sıklıkla gelişebildiği kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi pulmoner hastalıklar atriyal fibrilasyonun nadir olmayan sebeplerindendir (26).

Toksik sebeplerin başında ise alkol alımı gelmektedir (27). Hasta sinüs sendromunun bir komponenti olarak da AF sıklıkla izlenebilir (28).

Koroner arter hastalığı yarattığı iskemi ile önemli bir AF sebebi olup mortalite ve morbiditenin katlanmasına yol açar (29,30). Kalp yetmezliğinde gelişen nörohormonal aktivasyon atriyal remodelinge katkı sağlar. Bu da AF gelişimini presipite eder (31).

Hastaların yaklaşık % 30'lara kadar varan kısmında ise AF herhangi bir kalp veya sistemik hastalık bulunmadan oluşabilmektedir (32). Çalışma popülasyonumuzdaki AF hastaları da bu gruptan oluşacaktır.

Tablo 1. Af Nedenleri

Elektrofizyolojik anormallikler
Otomasite artışı (fokal AF)
İleti anormalliği
Atriyum basıncında artış
Mitral veya triküspid kapak hastalığı
Sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açan miyokard hastalığı
Ventrikül hipertrofisine yol açan aort ve pulmoner kapak hastalığı
Sistemik veya pulmoner hipertansiyon
İntrakardiyak tümörler veya trombüsler
İskemi
Koroner arter hastalığı
Atriyumu tutan inflamatuvar veya infiltratif hastalıklar
Perikardit
Myokardit
Amiloidoz
Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler
Toksik maddeler
Alkol
Karbonmonoksit
Endokrin Bozukluklar
Hipertiroidi
Feokromasitoma
Otonom Tonus değişiklikleri
Parasempatik aktivite artışı
Sempatik aktivite artışı
Post operatif
Kardiyak
Pulmoner veya özafagus cerrahisi
Nörojenik
Subaraknoid hemoraji
Non- hemorajik major inme
Konjenital kalp hastalığı
İdiyopatik

2.4 Atriyal Fibrilasyonda Klinik Belirtiler ve Seyir

AF hastalarında semptomlar çarpıntı, anksiyete, nefes darlığı, göğüste bası ve ağrı, yorgunluk ve baş dönmesidir. Bu semptomlar altta yatan nedene ve ventrikül hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir (33,34).

Ventrikül hızı yüksek olan hastalarda koroner akımının azalması ile göğüste anjina, atım hacminin azalmasına bağlı senkop ve eşlik eden kapak hastalıkları da varsa erken dönemde akciğer ödemi tablosu gelişebilir. AF'ye eşlik eden periferik ödem, 3.kalp sesi,

juguler venöz dolgunluk ve akciğerde yüklenme bulgularının olması yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (35).

AF ölüm, inme ve tromboembolik olaylarda, dekompanse kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarında artış ile seyretmektedir. AF'si olan hastalarda normal popülasyona göre inme riski 2-7 kat daha yüksektir. Bu riskler nedeniyle semptomatik olsun olmasın tespiti büyük önem taşımaktadır (36). Bu sebeple saatlerden akıllı telefonlara kadar bir çok geliştirilen uygulama ile asemptomatik hastalarda dahi AF tespiti umut vadetmektedir (37,38).

2.5.Atriyal Fibrilasyonun Fizyopatolojisi

AF mekanizması anlaşılması zor bir aritmi olsa da temelde iki mekanizma üzerine kuruludur: Fokal odaklar ve çoklu re-entry dalgaları (multiple dalga hipotezi). Bu mekanizmalar birbirini dışlamaz ve birlikte bulunabilir (39,40).

2.5.1. Fokal İndükleyiciler

AF gelişiminde rol alan fokal indükleyiciler en sık PV'den, daha nadir olarak vena cava süperiordan (41) ve marshall ligamanından (42) kaynaklanmaktadır. Sol atriyumun posteriorundan ve sağ atriyumda krista terminalisten fokal tetikleyiciler köken alabilir (43).

Haissaguerre ve arkadaşlarının pulmoner venlerdeki odaklardan ektopik uyarıların AF'yi tetiklediğini ve bu odakların ablasyonunun AF tedavisinde etkili olabileceğini göstermesi, AF fizyopatolojisini aydınlatma konusunda dönüm noktalarından biri olmuştur (44).

PV'lerdeki atriyal dokunun refrakter döneminin kısa olması, spontan uyarıların varlığı re-enrty ile sonuçlanır. PV ile sol atriyum arasında elektriksel heterojenlik AF gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu durumun sadece AF'yi başlatıcı değil aynı zamanda süreklilik kazandırıcı bir rol oynadığı önemli bir görüş olarak varlığı sürdürmekte, kronikleşmiş AF hastalarında PV izolasyonunun getirdiği iyileşme bu görüşü desteklemektedir (45,46).

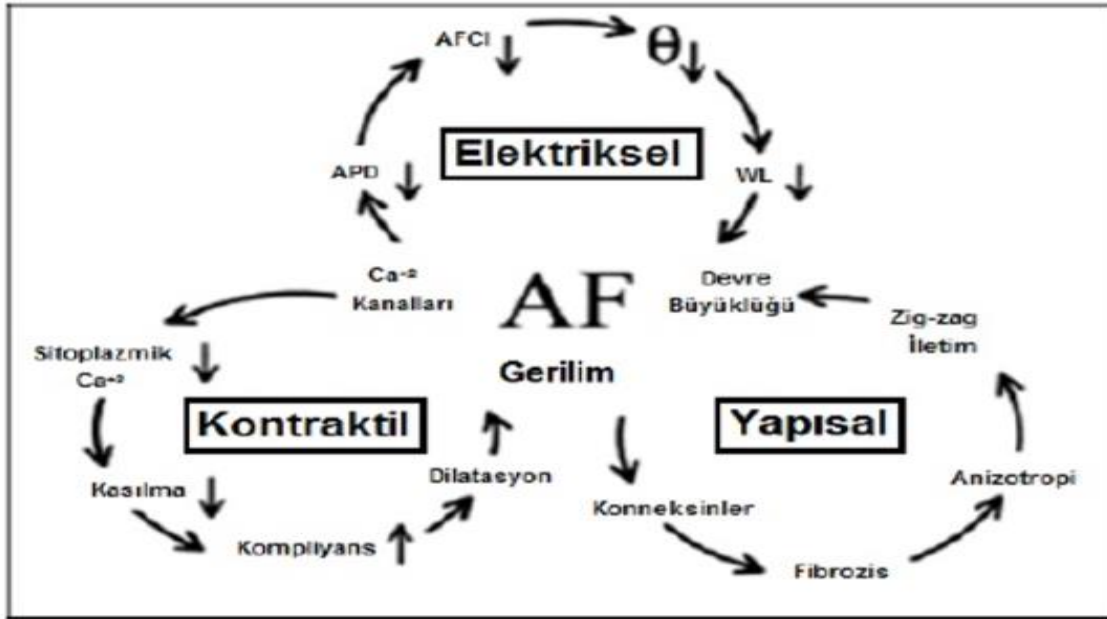
2.5.2. Multiple Dalga Hipotezi

Multiple dalga hipotezinin temelini çoklu re-entry dalgaları oluşturur. Bir bölgede ortaya çıkan ve diğer bölgeleri uyararak ilerleyen impuls bir şekilde ilk ortaya çıktığı dokuya tekrar ulaşır ve onu refrakter dönemden kısmen ya da tamamen çıkmış olarak bulursa ikinci kez uyarılmasına neden olacaktır. Çoklu re-entran dalgacık modelinde kritik sayıda dalgacık atriyal doku içerisinde ilerleyerek birbiriyle karşılaşmakta, çarpışmakta, birbirine eklenerek

bölünmekte ve yeni yavru dalgacıklar oluşturmaktadır. Böylece AF devamlılık kazanır (40). Atriyal boyutları büyüten ya da dalga boyunu kısaltan (ileti hızını, refrakter periyodu veya her ikisini de kısaltmak yoluyla) etmenler farklı yönlerde doğru ilerleyen çoklu dalgacıkların oluşumunu kolaylaştırır ve AF'ye neden olur. Refrakter periyodun atriyum miyokardı boyunca değişkenlik göstermesi de (değişken dispersiyon), çoklu re-entry için kolaylaştırıcı etmenddir (47). Çoklu dalga hipotezinin varlığı, AF'nin bölgesel kaynaklarıyla birlikte olabileceğini dışlamaz. Bazı belirli substratlarda kararlı rotorlar çoklu dalgacıkların kaynağı olabilirler (41).

2.5.3. Atriyal Fibrilasyonun Devam Etme Mekanizması

AF hastalığının başlangıç ve devamında fokal indükleyiciler ve multiple dalgalar önemli olsa da, atriyumda zamanla gelişen elektriksel ve yapısal remodelling AF'yi devamlı hale getirmektedir. Atriyumlarda kısmen depolarize olmuş hücreler, fibrozis, iletim anormallikleri, refrakterliğin kısalması ve refrakterlik dispersiyonun artması gibi yapısal ve elektrofizyolojik değişiklikler AF başlamadan önce oluşur. Bütün bu değişimler re-entry devrelerine izin veren substratların oluşmasına neden olur (48).



Şekil 2:Atriyal Remodelling

Elektriksel yeniden şekillenme

Atriyumda taşikardiyle birlikte elektriksel yeniden biçimlenme olduğunu göstermek için yapılan bir deneysel çalışmada köpek modeline uygulanan yüksek hızlı atriyal pacing sonucu refrakter periyodun %15 azaldığı görülmüştür. Değişimlerin iyon kanallarının değişimlerden kaynaklandığı görülmüş ve bunlar elektriksel yeniden şekillenme olarak ifade edilmiştir.(49)

Remodeling olayının erken döneminde, kalsiyum girişinden sorumlu membran kanalları pasifleşir. Sonunda kanal "down regülasyonu" oluşur (50). Bu değişiklikler hücreye kalsiyum girişini sonunda azaltır ve aksiyon potansiyel süresi kısalır. Aksiyon potansiyeli süresi kısalırsa refrakter periyotta kısalır ve hücre reaktivasyon için daha erken hazır olur. Böylece intraselüler kalsiyum yüküne cevap olarak gelişen adaptif mekanizmalar sonunda atriyal refrakter periyodu kısaltır, fonksiyonel re-entry hızlanır. Elektriksel remodelling sıklıkla 2-3 gün içinde tamamlanmaktadır.

AF ile takip edilen hastalar sinüs ritmine döndürüldüğünde uzun dönemlerden sonra dahi elektriksel yeniden şekillenmenin geri düzelebildiği gösterilmiştir (51).

Yapısal yeniden şekillenme

AF hastalarında en sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyal fibrozis ve atriyal kas kitlesi kaybıdır. AF'si olan hastaların normal atriyum lifleri arasında yama tarzında fibrozis bölgeleri saptanmıştır. Bu bölgeler heterojen elektrofizyolojiden sorumludur (52).

Bu histopatolojik değişiklikler ve gelişen atriyum dilatasyonu ile bozulmuş yapının kombinasyonu potansiyel olarak iletim yavaşlamasına ve kompleks döngülerin gelişmesine zemin hazırlar (53). Gelişen fibrozisin derecesi sıklıkla AF'nin kalıcılığını da belirler.

Atriyumların dilatasyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde aralarında bulunduğu bazı yolları aktive eder. Gerilime yanıt olarak anjiyotensin II üretiminin arttığı ve atriyum dokusunda anjiyotensin dönüştürücü enzim ekspresyonunun yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu sistemin inhibisyonu AF gelişimini önlemek açısından önemli görülmektedir.

Kontraktıl Yeniden Şekillenme

AF sonrası hücre içinde gelişen kalsiyum metabolizma bozuklukları sıklıkla atriyal kontraksiyon kaybının sorumlusudur. Elektriksel yeniden şekillenmenin aksine atriyal kontraksiyon gücü kaybı hasta sinüs ritmine dönse dahi devam etmektedir (54). Taşikardiye bağlı gelişen miyopati ve kronik atriyal hibernasyonun da atriyal kontraksiyon kaybından sorumlu olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (55).

Tablo 2: Atriyal Yeniden Şekillenme Süreci

<p>İlk dakikalar: Elektriksel yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none">• Atriyal refrakter periyod, iletim hızı ve iyon konsantrasyonlarında yeni kararlı durum◦ Aksiyon potansiyelinde ve refrakter periyodda kısalma◦ İletim hızında yavaşlama
<hr/> <p>İlk günler: Elektriksel ve kontraktıl yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none">• Atriyal refrakter periyod ve kontraktılite de 3-5 gün süren kararlı durum◦ Refrakter periyoda ilerleyici kısalma◦ Kontraktılitede ilerleyici azalma
<hr/> <p>İlk aylar: Elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none">• AF'un birkaç hafta içinde süregelenleşmesi ve ikincil faktörler ve reentri altyapısı◦ Atriyal miyositlerde yapısal değişiklikler ve dediferansiyasyon◦ Konneksin dağılımında anormallikler ve gap-junction'larda yeniden biçimlenme◦ Bağ doku artışı, fibrozis ve intra-atrilyal iletim anormallikleri

2.5.4 Atriyal Fibrilasyonda Otonom Sinir Sisteminin Rolü

AF başlamasında otonom sinir sisteminin rolü önemlidir. Yapısal açıdan kalbi normal olan bazı hastalarda AF başlangıcından önceki dakikalarda vagal tonusun ağır bastığı, diğer bazı hastalarda ise sempatik tonusun baskın olması yönünde bir kayma olduğu gözlemlenmiştir (56,57).

Bir çok çalışma paroksizmal SVT(supraventriküler taşikardi) ataklarının sirkadiyen bir ritm gösterdiğini ortaya koymuştur (58). En sık sabahın erken saatlerinde gelişen SVT ataklarının sıklığını geç akşam saatleri takip eder. Özellikle paroksizmal AF ataklarının izlediği sirkadiyen ritm fark edilmiş, bu da artmış sempatik aktivite nedeni ile olmuş olabileceği düşünülmüştür (59,60).

Vagal mekanizmalar atriyumun refrakter periyodunu etkileyerek AF'nin başlamasına katkıda bulunur. Vagal uyarılar bu etkisini asetil kolin bağımlı K⁺ akımını tetiklerken, aksiyon potansiyel zamanını kısaltarak yapar (61). Adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise diyastolik Ca²⁺ sızıntısını artırır ve ryanodin reseptör-2'nin hiperfosforilasyonu nedeniyle oluşan gecikmiş after depolarizasyon bağımlı ektopik uyarıları indükler. Sempatik aktivasyonun böylece atriyal otomasiteyi arttırması proaritmik etkisini güçlendirir (62). Bu aktivite artışı sadece yüzey EKG'sinde ektopik atriyal aktivitede artışla değil, aynı zamanda pulmoner ven ile atriyum arasındaki birleşme noktalarında bulunan ektopik odakların spontan aktivitelerini arttırarak da kendini gösterir. Yapılan çalışmalarda PAF ataklarının genellikle erken atriyal atımlar tarafından tetiklendiği, bu atımların vakaların 2/3'ünde sol atriyumdan kaynaklandığı belirtilmiştir (63).

Scherlag ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pulmoner ven üzerinden oluşturdukları ardışık uyarıların, pulmoner vene bitişik ganglion pleksuslarında simultan aktivasyon olmadığı durumlarda atriyal fibrilasyona neden olmadığını izlemiştir (64). Bu otonom sinir sisteminin AF gelişimine katkısının sanılandan daha büyük olabileceğini düşündürmektedir.

Lombardi ve arkadaşları elektriksel kardiyoversiyon sonrası AF ataklarının tekrar etmesinde otonomik sinir sisteminin rolünü araştırmışlar ve erken nüks görülen vakalarda artmış sempatik tonus ve azalmış vagal aktivite saptamışlardır (65). Tomita ve arkadaşları PAF ataklarından hemen önce sempatik tonusta belirgin bir artış olduğunu daha sonra bu artışın kademeli olarak bazal seviyelere döndüğünü saptamışlardır (66).

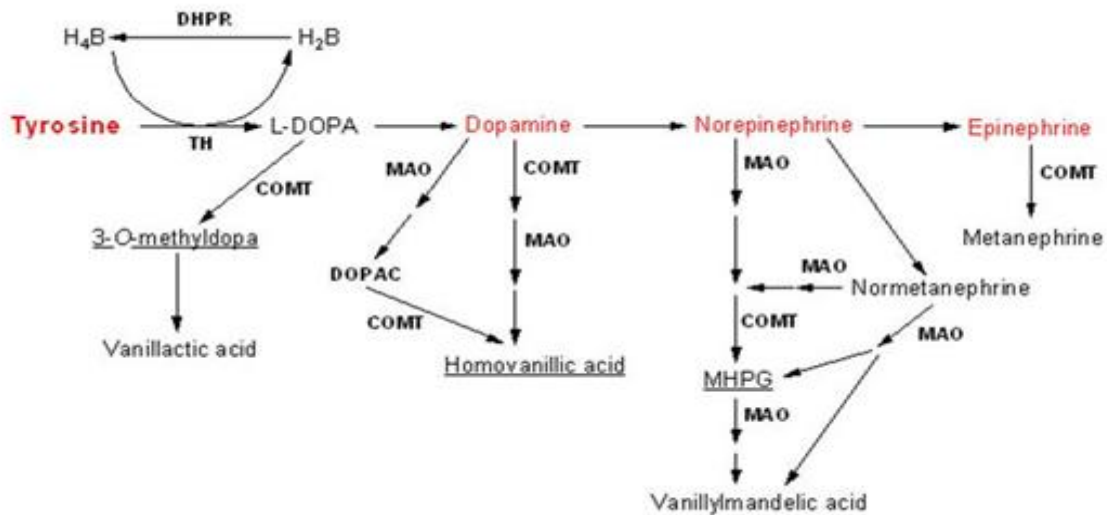
2.5.5 Katekolaminler

Katekolaminler sempatik sinir sisteminin biyokimyasal ayağını oluşturur. Artan varlıkları sempatik sistemin artmış aktivitesi ile ilişkili olup ilk belirgin etkileri hemodinamide gözlenmek üzere bir çok sempatik sistem etkisinin gerçekleşmesinde anahtar rol oynarlar.

Katekolaminler; adrenal medullanın kromafin hücrelerinde tirozin aminoasidinden sentezlenen adrenalin, norepinefrin ve dopamindir. Etkilerini alfa ve beta resöptörlerini uyararak cAMP aracılığı ile ortaya çıkarırlar.

Tirozin, tirozin hidroksilaz enzimi ile L-3,4-dihidroksifenilalanine (DOPA) hidroksile edilir, daha sonra dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamin oluşur. Dopamin aktif transportla vezikül içine alınır ve dopamin beta hidroksilaz enzimi ile norepinefrin oluşur. Bu reaksiyonlar santral ve periferik sinir sisteminin kromaffin hücrelerinde ve adrenal medullada ortaya çıkar. Adrenal medullada sitozolik bir enzim olan feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) norepinefrinden epinefrin oluşturur (67).

Katekolamin yıkım metabolizmasında ise 2 yol vardır. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) epinefrini metanefrine, norepinefrini normetanefrine dönüştürür. Metanefrin ve normetanefrin monoaminooksidaz enzimi ile (MAO) vanillylmandelik asite okside edilir (şekil 3).



Şekil 3: Katekolamin Üretim ve Yıkım Mekanizması

Artmış plazma ve / veya idrar katekolamin seviyeleri feokromositoma gibi spesifik hastalıklara tanı koymak için kullanılırken; yapılan birçok çalışma da genç yaşta hipertansiyon, akut miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve mitral kapak prolapsusu olgularında yüksek katekolamin düzeyleri tespit edilmiştir. Yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi, hipertansif hastalık ve diyetle alınan gıdalar da katekolamin seviyelerini etkilemektedir (68,69,70).

Artmış plazma ve / veya idrar katekolamin seviyeleri otonom sinir sistemi aktivitesini ve bunun kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet de dahil olmak üzere diğer hastalıklar üzerindeki etkisini tahmin etmek için kullanılır (71,72,73). Ayrıca yüksek plazma katekolamin düzeylerinin konjestif kalp yetersizliğinde (73, 74) ve bilişsel düşüşte artmış mortaliteyi, yaşlanmış bir popülasyonda sağkalımı azalttığını öngördüğü gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (VKI), hipertansif hastalık ve diyetteki sodyum gibi birçok faktörün katekolamin düzeylerini potansiyel olarak etkilediği gösterilmiştir (75,76). Post op AF gelişimini de yüksek seviyedeki endojen katekolaminlerin tetiklediğine dair yayınlar mevcuttur (77,78).

Katekolaminlerin AF üstüne etkisi ile ilgili yeterince çalışma yapılmamış olup AF tiplerine göre plazma katekolaminlerinin seviyeleri ile alakalı çalışmalar mevcuttur (4). Yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalardaki AF ile alakalı olarak normal popülasyon ile idrar katekolamin seviyelerinin karşılaştırma çalışması ise hiç yapılmamış olup bu tez çalışmasında yapılacaktır.

Katekolamin metabolizmasını değerlendirmek için kılavuzlarca önerilen tarama testi idrarda metanefrin düzeyidir. Ayrıca beslenen gıdalardan en az etkilenen katekolamin taraması da idrarda metanefrin düzeyidir. Bu tez çalışmasında da katekolamin metabolizması idrarda metanefrin düzeyi ile değerlendirilecektir.

2.6. ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ

AF tedavisinde antikoagulan tedavi ile tromboembolik olaylar ve stroke gelişiminin önlenmesi, semptomların kontrolü ve eşlik eden komorbid hastalıkların tedavisi esas hale gelmiştir (79,80,81).

2.6.1 Antikoagülan tedavi

Kuşkusuz AF tedavisinde mortalite ve morbidite üzerine en etkili tedavi antikoagülan tedavi ile sağlanmıştır. Antikoagülan tedavi için en önemli kısım ise inme ve kanama riskinin belirlenmesidir. Mekanik prostetik kapaklar ve orta- ileri mitral darlık ile birlikte seyreden AF her daim warfarin ile tedavi edilirken bu grup dışında kalan AF için tedavi algoritmaları geliştirilmiştir.

İnme riskinin belirlenmesi için GARFIELD-AF, ATRIA gibi kompleks skorlama sistemleri olsa da rutin olarak uygulanan CHA2DS2-VASc skorlama sistemidir (82,83,84). Sigara, obezite, kronik renal yetmezlik, obstruktif uyku apnesi gibi risk faktörleri bu skorlama sistemi içinde yer almamakla birlikte bu faktörler CHA2DS2-VASc komponentleri ile yakın ilişkili olup eklenmeleri skorlamanın prediktif değerini arttırmamaktadır (85).

Tablo 3: CHA2DS2-VASc Skorlaması

CHA2DS2-VASc	Skor
Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş \geq 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/GİA/TE	2
Damar hastalığı (Geçirilmiş Mİ, PAH ya da aortik plak)	1
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor	9

GİA: Geçici iskemik atak, TE: Tromboemboli,
Mİ: Miyokart infarktüsü, PAH: Periferik arter hastalığı.

Konjestif kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak)1 puan, kontrolsüz hipertansiyon yada antihipertansif tedavi alıyor olmak 1 puan, 65-75 arası olmak 1 puan, diyabete sahip olmak 1 puan, koroner arter yada periferik arter hastalığı 1 puan, kadın cinsiyet 1 puan, stroke öyküsü ve 75 yaşı üstü olmak 2'şer puan olarak hesaplanır (86).Kadınlar için 2 puan ve erkekler için 1 puan üstü skor antikoagölasyon için endikasyon oluşturur. Hipertrofik kardiyomyopatiye eşlik eden AF yüksek embolik olay riski nedeniyle doğrudan antikoagölasyon endikasyonu oluşturur (87).

Kanama risk tayini için HAS-BLED skorumlama sistemi kullanılır. Bu sistem antikoagölün verip vermeme kararı için değil, antikoagölün tedaviyi gerektiğinde optimize etmek ve kanama riskini arttırıcı değiştirilebilir risk faktörlerini ortadan kaldırmak için kullanılır (88). Üç ve daha yüksek skorlar yüksek kanama riski ile ilişkilidir.

TABLO 4: HASBLED Skorumlaması

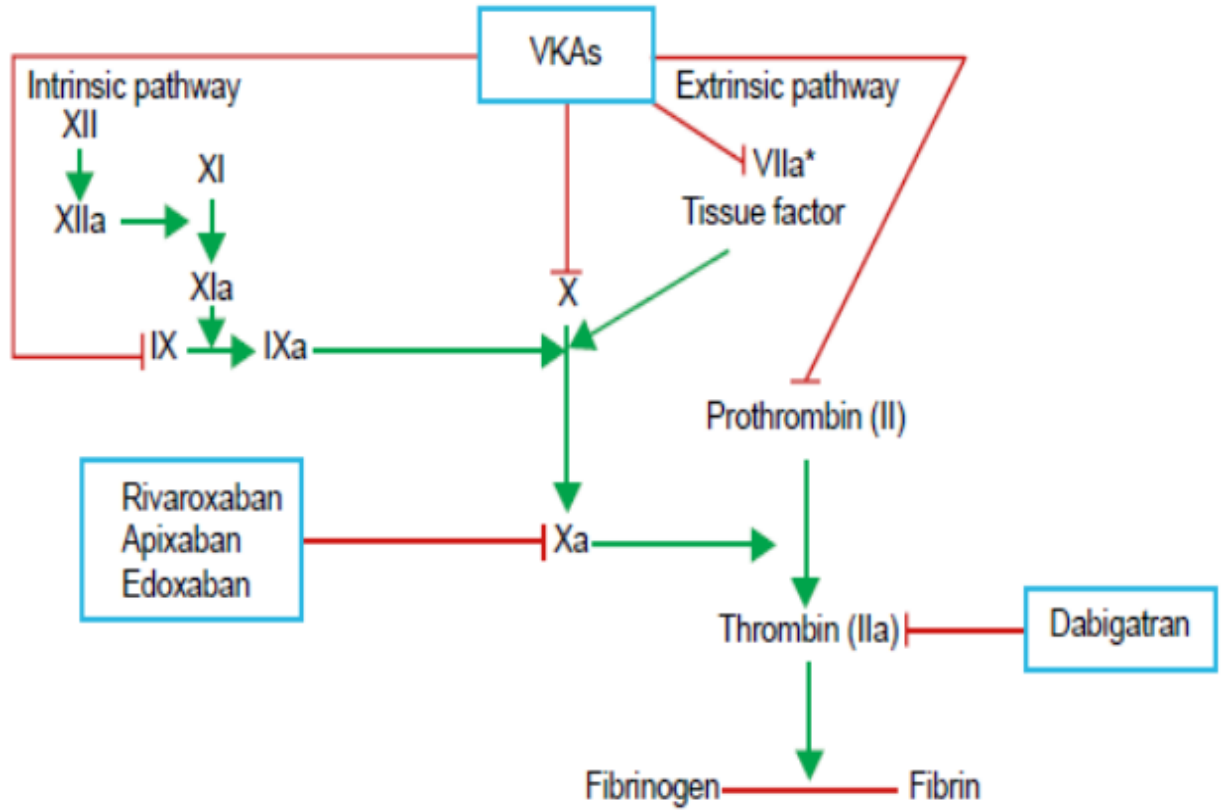
	HAS-BLED (kanama) Risk Skoru	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Böbrek veya karaciğer hastalığı (her biri için1 puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama öyküsü veya yatkınlık	1
L	Labil INR	1
E	Yaşlı hasta (yaş>65 yıl)	1
D	İlaç veya alkol kullanımı (her biri için1 puan)	1 veya 2

Warfarin oral antikoagölün olarak uzun yıllar kullanılmıő önemli bir ilaçtır. Romatizmal mitral kapaklarda ve metalik prostetik kapaklarda hala tek antikoagölün olarak kullanılmakta olmakla beraber, warfarin tedavisinin bazı handikapları mevcuttur. Warfarin dar bir terapötik aralığı olan bir ilaçtır ve INR (İnternational Normalized Ratio) düzeyi ile dozu ayarlanır. TTR (Time in Therapeutic Range) >70 olduğunda warfarin etkili ve güvenli bir ilaçtır (89).

Ancak etkin dar aralığı ve hedeflenen INR düzeyini devam ettirmenin zor oluşu, bir çok ilaç ile etkileşimi olması, warfarini kullanımı ve takibi zor bir ilaç haline getirmiştir. Bu

nedenle NOAC (Non vitamin K antagonist oral antikoagulants) grubu ilaçlar en az warfarin kadar etkinliği, daha düşük kanama oranları ve kanda stabil ilaç düzeyleri ile ön plana çıkmış olup artık bir çok AF hastasının antikoagulan tedavisinin temeli olmuştur (90,91). Dabigatran, rivaroxaban, apixaban ve edoxaban NOAC grubu ilaçları oluşturur.

Ciddi hayatı tehdit eden kanamaları olan hastalarda sol atriyal apendiks kapama cihazları alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir (92). Wahtcman kapama cihazları ile uzun süreli warfarin tedavisi karşılaştırılmış ve Watchman kapama cihazları warfarin kadar etkin bulunmuştur (93,94).



Şekil 4: Warfarin Ve Noac Etki Mekanizmaları

Tablo 5: Noac Grubu İlaçlar Ve Dozları

	RİVAROKSABAN	DABİGATRAN	APİKSABAN	EDOKSABAN
STANDART DOZ	20mg 1x1	150mg 2x1	5mg 2x1	60mg 1x1
DÜŞÜK DOZ	15 mg 1x1	110mg 2x1	2.5mg 2x1	30mg 1x1
DOZ DÜŞÜRME KRİTERLERİ	CrCl 15-49 mL\min	>80 yaş	>80 yaş	<60kg
		Artmış kanama riski ilaç etkileşimi	kreatin>1.5mg\dl <60kg	CrCl 15-49mL\min ilaç etkileşimi

CrCl: Kreatin klirensi

2.6.2 Hız kontrolü

AF de diyastolün son safhası olan atriyal kontraksiyon olmadığı için, kalp debisinde % 10- 15' lik bir düşüş olur. Ventrikül yanıtının hızlı olması durumunda bu kayıp % 20-25'lere ulaşır. Kalp debisi düşmesine bağlı semptomlar görülebilir (95).

AF de hız kontrolü için beta-blokerler, digital veya non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil) aksesuar yol üzerinden iletisi olmayan hastalarda kullanılabilir. Wolf Parkinson-White sendromu olan kişilerde bu ilaçların kullanımı kontrendikedir. Hız kontrolü ile istirahatta hedef kalp hızı 80 ve altı, hafif orta egzersizde ise 110 ve altı olarak hedeflenmelidir (96).

Beta blokör ilaçlar çoğunlukla hız kontrolü için ilk tercih edilen ilaçlar olurken, özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu AF hastalarında prognoza belirgin katkı sağlamaktadır (97). Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri ise düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu grup kalsiyum kanal blokörleri beta blokörlere göre AF ile ilişkili semptomlarda daha etkili bir iyileşme sağlayabilmektedir (98).

Digoksin de hız kontrolü için kullanılabilen bir ilaç olmakla beraber en sık kullanım alanı düşük ejeksiyon fraksiyonlu ve atriyal fibrilasyonu olan hastalardır. Digoksin dar bir terapötik aralığa sahip olmakla beraber uygun olmayan popülasyonda kullanımı mortalite artışı ve prognozda kötüleşme ile sonuçlanabilir (99).

Amiodaron, sotalol gibi antiaritmik ilaçların hız kontrolü sağlayabilme özellikleri olsa da sıklıkla antiaritmik ilaçların hız kontrolü için kullanılması önerilmez. Ancak akut hız kontrolü gereken durumlarda iv amiodaron bir seçenek olarak değerlendirilebilir (100).

AF de hız kontrolünün sağlanamadığı durumlarda AV nod ablasyonu ve pacemaker implantasyonu bir seçenek olarak değerlendirilebilir (101,102). Düşük ejeksiyon fraksiyonu ve AF birlikteliğinde AV nod ablasyonu ile beraber CRT(Cardiac Resynchronization Therapy) implantasyonunun çok daha iyi bir semptom kontrolü sağladığına dair çalışmalar mevcuttur (103,104).

2.6.3 Ritm kontrolü

Olumsuz hemodinamik etkileri göz önüne alındığında sinüs ritminin sağlanması AF tedavisinde sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Bununla birlikte birçok çalışmadan elde edilen

tecrübe antiaritmik ilaç kullanılsa dahi hastaların yaklaşık yarısının bir yılın sonunda sinüs ritminde kalabildiğini göstermektedir (105).

Ritim ve hız kontrolünün kıyaslandığı geniş bir çalışma olan AFFIRM (“Atrial Fibrillation Follow-up Investigation on Rhythm Management”) çalışmasında gerek primer (tüm sebeblere bağlı ölüm) gerekse de sekonder (ölüm, inme, major kanama, kardiyak arrest) son noktalarda iki tedavi stratejisi arasında bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte bu çalışmanın verileri “on-treatment” analiz ile yeniden değerlendirildiğinde, sinüs ritminde olmak düşük mortalite için bağımsız bir risk faktörü iken, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, diyabet, inme ve antiaritmik ilaç kullanımı yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Sinüs ritminin devamı için verilen antiaritmiklerin olumsuz etkileri sinüs ritmin sağladığı olumlu etkileri nötralize ettiği bu çalışmadan çıkarılabilecek bir sonuçtur (106,107).

Genç yaş, yeni gelişmiş AF, taşikardi sebebiyle oluşmuş kardiyomiyopati, komorbid ek hastalık yokluğu veya azlığı, geçici bir olay sebebiyle gelişen akut AF atakları çoğunlukla ritm kontrol stratejisinin ön plana alınması gereken durumlardır (108,109). Birçok çalışma ile ritm kontrolü uygulanan AF hastalarında hız kontrolü uygulananlara göre progresyonun yavaş olduğu, semptomlarda belirgin azalma izlendiği gözlenmiştir (110,111).

Ritm kontrolü için farmakolojik kardiyoversiyon, elektriksel kardiyoversiyon ve kateter ablasyonu antiaritmik ilaçlarla beraber uygulanabilir.

2.6.3.1 Elektriksel kardiyoversiyon:

Hemodinamiyi etkileyen AF olduğunda sıklıkla elektriksel kardiyoversiyon tercih edilerek sinüs ritmi sağlanır (112). Hemodinamik olarak stabil hastalarda farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon tercih edilebilmekle beraber elektriksel kardiyoversiyon daha etkilidir. Elektriksel kardiyoversiyon öncesi antiaritmik ilaç verilmesinin çoğunlukla kardiyoversiyon başarısını arttırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (113). İleri yaş, bayan cinsiyet, yapısal kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı ya da renal yetmezlik varlığı, sol atriyum volümünün artmış olması elektriksel kardiyoversiyon başarısını olumsuz yönde etkiler (114). Kardiyoversiyon yapılacak AF hastasında AF başlangıcı 48 saatten fazlaysa TÖE eşliğinde trombüs varlığı dışlanmalı veya 3 hafta efektif antikoagülan kullanımı sonrası işlem planlanmalıdır.

2.6.3.2 Farmakolojik kardioversiyon:

Farmakolojik kardioversiyon için önerilen ilaçlar flekainid, dofetilid, propafenon, ibutilid ve amiodaron'dur. Ayrıca hastane dışında propafenon veya flekainidin oral tek doz bolus alınmasının ("pill in the pocket") paroksizmal AF görülen hastalarda güvenli ve başarılı olduğu gösterilmiştir.

18 çalışmanın bir meta analizinde amiodaronun sinüs ritmini sağlama oranı % 55-%95 arasında bulunmuştur (115). AF süresinin kısa olması, daha küçük sol atriyum ve daha yüksek amiodaron dozları başarının öngörücüleri olarak bildirilmektedir. Sınıf 3 grubunda bir antiaritmik olan amiodaron yapısal kalp hastalıklarında güvenle kullanılabilir. QT uzaması, flebit nadir görülmeyen yan etkilerindedir. Oldukça uzun olan yarı ömrü nedeniyle gelişebilecek bradikardilere karşı dikkatli olunmalı, tiroid ve akciğer gibi bir çok organ üzerinde toksik etkiler oluşturabileceği unutulmamalıdır (116,117,118). Warfarin ve digoksin ile kullanıldığında bu ilaçların etkilerini arttırdığından doz azaltımı uygulanmalıdır.

Yeni başlamış AF'de oral veya intravenöz flekainid kardioversiyon için oldukça etkili bir ajandır. Oral tek doz bolus alımıyla 2-4 saatte % 57-68, 8 saat sonra ise % 75-91 oranında sinüse döndürücü etkiye sahiptir (119). 1c sınıfı bir antiaritmik olduğundan propafenon gibi yapısal kalp hastalığı olan vakalarda kullanımı yoktur. Propafenon ve flekainid 1:1 atriyoventriküler geçişe sebep olarak AF hastalarında hızlı bir hemodinamik bozulmaya sebep olabildiğinden dolayı genellikle AV blok yapan beta blokör yada nondihidropidin grubu bir kalsiyum kanal blokörü ile kombinasyonu uygun olacaktır (120).

Intravenöz ibutilid son birkaç hafta içinde başlamış AF'de etkili bir ilaçtır. Propafenon veya flekainid etkisiz olduğunda kullanılabilir (121). Yaklaşık % 4 oranında "torsades de pointes" riski mevcuttur.

Farmakolojik kardioversiyonda sıkça kullanılan hızlı etkili ilaçlardan biri olan propafenon oral alımından 2-6 saat sonra, intravenöz uygulamada ise yaklaşık 1 saatte etkisini göstermektedir. Yeni başlamış AF'yi % 56-83 oranında sinüs ritmine geri döndürebilmektedir (122). Warfarin ve digoksin ile beraber kullanıldığında bu ilaçlarda doz azaltımı uygun olabilir.

Dronedarone ise bir amiodaron analogu olup amiodarona göre daha az etkili ancak daha az ekstrakardiyak yan etki profiline sahiptir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan bu grupta kullanılmamalıdır (123).

Sotalol sınıf 3 bir antiaritmik olarak sinüs ritminin idamesinde etkili bir ilaç olup diğer antiaritmiklere uyum ya da başarı sağlanamayan, yan etki yaşanmış hastalarda tercih edilebilir. QT süresi üzerine uzatıcı etkisi unutulmamalıdır. Uzun dönem kullanımında mortalite artışına sebep olduğuna dair veriler mevcuttur (124).

Disopiramid sınıf 1a bir antiaritmik olarak AF ritm kontrolünde nadiren kullanılır, mortalite artışı ile ilişkilidir. Spesifik bir endikasyon olarak hipertrofik kardiyomyopati de sol ventrikül çıkış yolunda obstruksiyon ve semptomları azaltıcı etkisi ile kullanılabilir (125).

2.6.3.3 Kateter ablasyonu:

Kateter ablasyonu genelde semptomatik, kontrol altına alınamayan ve antiaritmik ilaçları tolere edemeyen AF hastalarına uygulanmaktadır. LA boyutu, AF tipi, altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı, hız veya ritm kontrolü sağlamada diğer yolların etkinliği ablasyon kararını vermede önemli rol oynar. Asemptomatik hastalarda ise ablasyonun yararı gösterilmemiştir (126).

Kateter ablasyonu sıklıkla antiaritmik ilaçlara dirençli paroksizmal AF hastalarında uygulanır ve nüks oranları anlamlı derecede diğer ritm kontrolü yollarına göre düşüktür.(127)

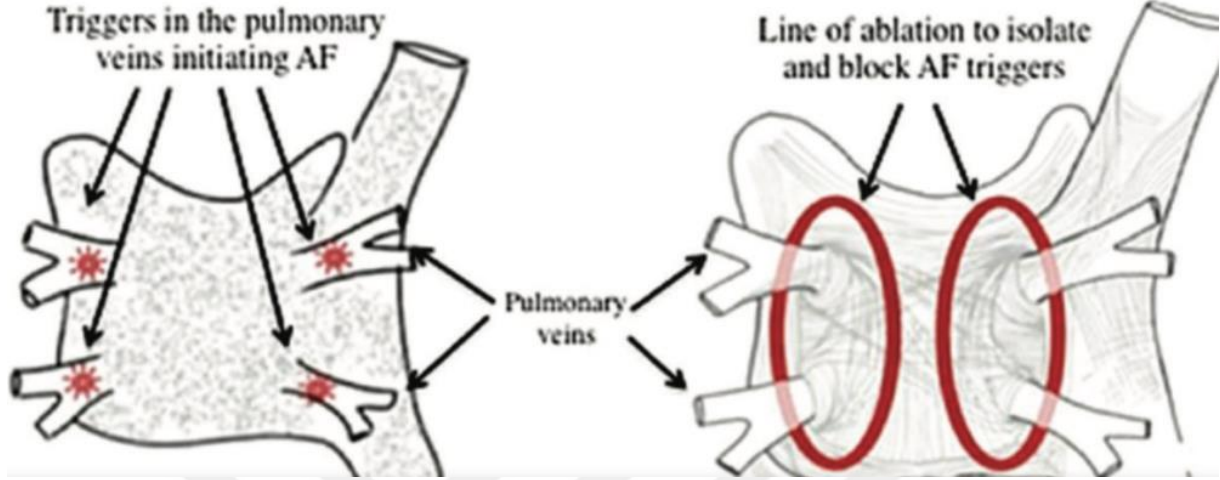
Thermo Cool çalışmasında en az bir antiaritmik tedaviyle semptomlarında iyileşme olmayan paroksizmal AF hastalarına RF kateter ablasyon ile PVI, ikinci antiaritmik ilaç eklenmesiyle karşılaştırıldığında, AF nüksünde belirgin azalma gözlenmiştir (128). Dokuz aylık izlemde kateter ablasyonu grubunda hastaların %34'ünde AF tekrarı varken, ilaçla tedavi edilenlerin %84'ünde AF tekrarı olmuştur.

Bunch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çok geç nüks insidansına bakmış (12 aydan uzun süre) ve nüksün %52 olduğunu ve yıllık nüks oranının %7,6 olduğunu belirlemişlerdir. 5 yıllık takiplerde antiaritmik tedavi olmadan başarı oranının %41,3 olduğu saptanmıştır.(129)

Yapılan bazı çalışmalarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda kateter ablasyonunun daha yüksek oranlarda sinüs ritmi sağladığı, hospitalizasyonu azalttığı, hayat kalitesini arttırdığı izlenmiştir. Özellikle taşikardiye bağlı kardiyomyopati başta olmak üzere kateter ablasyonunun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düzeltmesi dramatik düzeylerde olabilmektedir (130,131).

AF hastalığının kateter ablasyonu ile tedavisinde temel nokta PVI (pulmoner ven izolasyonu) olsa da kompleks anotomilerde sıklıkla ek prosedürler gerekir. Sol atriyal

apendiks izolasyonu, LA'da lineer ablasyon, superior vena kava bölgesinde ablasyon, LA posterior duvara girişimler PVI'na ilava olarak eklenen sık prosedürlerdendir (132,133,134).



Şekil 5: Af Ablasyonunda Pulmoner Ven İzolasyonu

AF alanında kateter ablasyon teknolojisinde radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon yöntemleri kullanılır. Kriyoablasyon yönteminde kateter önce -30 derece gibi bir değer ile soğutulur, hedef dokuya ulaşıldığında kalıcı etki sağlamak için -60 dereceye kadar soğutma yapılır. Nispeten daha az endotelial hasar, daha az tromboembolik komplikasyon ile seyreder (135).

Radyofrekans yönteminde ise 45-50 derecede maximum 60 sn olacak şekilde ısı enerjisi oluşturularak dokuda nekroz yaratılır. Kriyoablasyon yöntemine göre daha çok endotel hasarı, daha yüksek tromboembolik olay görülür. Pulmoner stenoz gelişme riski daha yüksektir (136).

Radyofrekans yöntemi oldukça karmaşık olup sıklıkla haritalama gerektirir, atriyoözefajiyel fistül ve miyokard rüptürüne bağlı tamponad gibi mekanik komplikasyonlar daha sıktır. Buna karşın kriyobalonun antiaritmik tedavi olmaksızın 1 yıllık başarı oranı yaklaşık %70'tir ve RF ablasyon sonuçlarıyla benzerdir (137). Kriyobalon ile ablasyonun nadir olmayan komplikasyonu ise geçici frenik sinir paralizisi olup benign bir seyre sahiptir. Hangi teknikle AF ablasyonu yapılırsa yapılsın CHA2DS2-VASc skorundan bağımsız olarak ablasyon sonrası 2 ay antikoagulan tedavi vermek tromboembolik olayları önlenmesinde oldukça önemlidir (138).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Yapıldığı Yer Ve Hasta Seçimi

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra 1 Haziran 2020 - 1 Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş, kardiyoloji polikliniğinde çalışma öncesindeki rutin tetkikleri sonucunda yapısal kalp hastalığı olmadan atriyal fibrilasyonu tespit edilen 40 hasta gönüllü ve rutin tetkikleri sonucunda patoloji saptanmayan 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra gönüllü olur formu imzalatılarak çalışmaya alındı.

Rutin tetkikler olgu onam formundaki tetkikleri içerecek şekilde transtorasik ekokardiyografi (TTE), 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), hemogram, karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri ve enfeksiyon parametreleri olarak uygulandı. Demografik ve klinik veriler prospektif olarak kaydedildi.Boy,kilo ölçümleri yapıldı ve VKİ'leri hesaplandı.

AF grubuna hasta alımı için EKG çekimi,ritm holter kaydı yada monitörizasyonda en az 30 saniye süren AF şartı arandı.

3.2 Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1- 18 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar
- 2- Hipertansiyonu olanlar
- 3-Diyabeti olanlar
- 4- Koroner arter hastalığı olanlar
- 5- Yapısal kalp hastalığı olanlar
- 6- Kalp kapak hastalığı olanlar
- 7- Feokromasitoma veya hipertiroidi hastalığı olanlar
- 8- Aktif enfeksiyonu olanlar
- 9- Sürekli alkol tüketimi olanlar

10-SSRI ve\veya MAO inhibitörü ve\veya trisiklik antideprasan kullananlar

3.3 Çalışmaya alınma kriterleri:

Sağlıklı gönüllüler için:

1-Kardiyoloji polikliniğinde çalışma öncesi rutin yapılan TTE, EKG ve laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmaması

2-Çalışmadan dışlama kriterlerine sahip olmamak

Hasta gönüllüler için:

1-Kardiyoloji polikliniğinde çalışma öncesi rutin yapılan TTE, EKG ve laboratuvar tetkiklerinde yapısal kalp hastalığı olmayan atriyal fibrilasyon varlığı

2- Çalışmadan dışlama kriterlerine sahip olmamak

Hastalar seçilirken en az 2 ölçümünde 140\90 mmHg basıncın altında tansiyonu olan ve antihipertansif ilaç kullanmayan hastalar normotansif kabul edilerek çalışmaya alındı. Daha önce koroner anjiyografi öyküsü olup koroner arter hastalığı olanlar, orta ve üzeri kapak darlığı\yetmezliği olanlar, ejeksiyon fraksiyonu düşük veya sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar, enfeksiyon bulguları ile birlikte CRP ve WBC düzeyleri yüksek hastalar, test sonucunu etkileyecek sempatolitik veya sempatomimetik ilaç kullananlar, 10gr\gün'den daha fazla alkol tüketimi olanlar, anormal tiroid fonksiyon testine sahip olanlar çalışmaya alınmamıştır.

AF nedeniyle beta blokör veya beta blokör etkili antiaritmik kullanan hastaların ilaçları 5 günlüğüne kesildikten sonra idrarları toplanmıştır. Beta blokör etkili antiaritmik olarak amiodaron kullanan hastalar ise amiodaronun uzun yarı ömrü sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir. AF grubu ve kontrol grubunda kadın\erkek oranı eşit seçilmiştir. AF grubuna alınan hastaların 30 tanesi paroksizmal 10 tanesi persistan AF'ye sahiptir.

3.4. İdrarda Metanefrin Düzeyi İçin Numune Toplanması

Çalışmaya dahil edilenler testten 3 gün öncesinde alkol, kahve, çay, çikolata, vanilyalı gıda alımı kesilerek test için uygun diyet uygulandı. 1 gün öncesinden sigara yasaklandı. İdrar numuneleri toplanmadan önce her idrar biriktirme kabına 10ml koruyucu asit (6N HCl) eklendi. İdrar numunelerinin toplanacağı kap siyah ışık geçirmeyen bir poşet ile sarılarak numunenin ışık görmeyeceği şekilde çalışmaya katılanlara verildi. Sabah kalktıktan sonra yapılan ilk idrar dışarı yapıldıktan sonra, ertesi sabaha kadar yapılan idrarlar 24 saatlik

toplandı. İdrar numunelerinde katekolamin metaboliti metanefrin (ELİSA yöntemiyle) bakıldı. İdrar metanefrin düzeyi için kullanılan kitin sağlıklı popülasyon için üst sınırı 312 µg/d olup bu metanefrin düzeyleri AF grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

Metanefrin

Metanefrin, epinefrinin COMT enzimi ile yıkımı ile oluşur. Metanefrin düzeyleri adrenal medulla aktivitesini en iyi gösteren yıkım ürünü olup feokromasitoma gibi hastalıklarda tarama testi olarak kullanılmaktadır. Otonom sinir sistemi aktivitelerinin AF hastalığında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastalarında sempatik sinir sistemi aktivitesini ölçebilmek adına bu çalışmada idrarda metanefrin düzeyleri bakılmıştır.

Örnekler hastalardan toplandıktan sonra idrar hacimleri de kaydedilerek -80 derecede saklandı. Örneklerin çalışılmadan önce oda ısısında çözümleri beklenmiş ardından IBL RE59181 ÜRÜN KODLU METANEPHRİN URINE 96 kiti ile idrarda metanefrin düzeyleri ölçüldü. İdrarda metanefrin total düzeyi bakılacağından öncelikle hidrolizasyon aşaması uygulandı.

Hidrolizasyon tüplerine standart ve idrar numunelerinden 10 µL konulduktan sonra 40 µL 0.1 M HCL eklendi. Tüpler kapatılıp 90 derecede 1 saat hidrolize edildikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. 100 µL indikatör buffer eklendikten sonra 20 µL Acylation Reagent eklendi. Tüplerin ağzı kapatılıp oda sıcaklığında 15 dakika beklendikten sonra her tüpe 1ml Assay Buffer eklendi.

50 µL asile edilmiş standart ve idrar örnekleri 96 kuyucuklu plağa konuldu. 50 µL metanefrin biotin ve metanefrin antiserum kuyucuklara pipetlendi. Plak yapışkan folyo ile kaplanıp orbital sheaker (dairesel çalkalayıcı) cihazında 500 rpm hızında 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Sonrasında her bir kuyucuk 6 kere yıkama solusyonu ile yıkandı. 150 µL enzim konjugatı her pipete eklendi. Plak sonrasında gene folyo ile kaplanıp orbital shaker cihazı ile 500 rpm hızında 30 dakika inkübe edildi. Folyo çıkarılıp 6 kez daha yıkama solusyonu ile yıkandıktan sonra 100 µL PNPP(p-Nitrophenyl Phosphate) Substrat solusyonu eklenip oda sıcaklığında 40 dakika orbital shaker ile 500rpmde inkübe edildi. Sonrasında 100 µL PNPP Stop solusyonu eklendi.

Plaklardaki optik yoğunluk 405 nm dalga boyundaki ELISA okuyucusunda okundu.

3.5 İstatiksel Analiz

İstatiksel çalışma SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago,IL, United States) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırma normal dağılım gösteren sayısal değişkenler de Student's t testi ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare yada Fisher's-Exact testleri kullanıldı. Bağımsız AF öngördürücülerinin saptanmasında çok değişkenli lineer regresyon analizi kullanıldı. AF öngördürücülerinin sensitivite ve spesifite değerlerinin saptanması ROC analizi ile yapıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 40 adet yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastası ile 40 adet kontrol sağlıklı vaka alınmış olup hastaların demografik verileri izlenmektedir.(tablo 6) AF ve kontrol gruplarındaki erkek ve kadın oranı eşittir. Kontrol grubundaki yaşlar (25-65) ile AF grubundaki yaşlar (27-63) birbirine yakın seyretmektedir. AF hastaları ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametreleri benzerdir (tablo 6). TTE da değerlendirilen EF, hesaplanan GFR değerleri açısından gruplar arasında fark yoktur (tablo 6). İdrarda metanefrin seviyesi AF grubunda (97.50±17.19) kontrol grubuna göre (74.27±15.55) istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksektir (p<0.001). Yine VKİ (AF grubu: 27.26±2.97) vs (Kontrol grubu: 24.05±2.24) ve WBC (white blood cell) (AF grubu: 6716.50±1532.34) vs (Kontrol grubu: 7931.50±1176.41) değerleri AF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek tespit edilmiştir (p<0.001). AF grubu içindeki 30 paroksizmal ve 10 persistan AF hastası non parametrik testler ile karşılaştırıldığında idrarda metanefrin ve VKİ açısından anlamlı fark izlendi.(idrarda metanefrin için p=0,002 VKİ için p=0,014)

Cinsiyet, hemoglobin, platelet sayısı, sodyum, potasyum, kreatin ve GFR için yaptığımız istatistiksel analizlerde iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p>0.05) (tablo 6).

Tablo 6: Grupların Demografik Ve Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	AF Grubu	P Değeri
Yaş	40.20±11.03	44.95±10.76	0.04
Cinsiyet Kadın Erkek	20 (%50) 20 (%50)	20 (%50) 20 (%50)	1
VKİ (kg/m ²)	24.05±2.24	27.26±2.97	<0.001
EF (%)	59.80±2.46	59.60±2.67	0.97
Hemoglobin(g\dl)	13.56±2.02	13.66±2.80	0.93
WBC(mcl)	6716.50±1532.34	7931.50±1176.41	<0.001
Platelet (mcl)	277.87±79.33	287.27±92.83	0.62
Na(mmol\L)	139.35±3.19	139.45±3.23	0.91
K(mEq\L)	4.20±0.50	4.14±0.50	0.64
Kreatinin(mg\dl)	0.62±0.09	0.64±0.10	0.31
GFR(ml\dk)	142.45±45.36	136.65±46.62	0.46
Metanefrin (µg\d)	74.27±15.55	97.50±17.19	<0.001

İki grup arasında anlamlı olarak farklı saptanan parametreler AF varlığını gösterme açısından çok değişkenli lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda VKİ ve idrar metanefrinin düzeylerinin risk faktörü olmayan hastalarda AF varlığını gösterme açısından bağımsız parametreler olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Yaş ve WBC düzeyleri iki grup arasında anlamlı derecede fark oluştursa da çok değişkenli lineer regresyon analizinde risk faktörü olmayan hastalarda AF varlığını gösterme açısından bağımsız parametreler olarak bulunmamıştır (tablo 7).

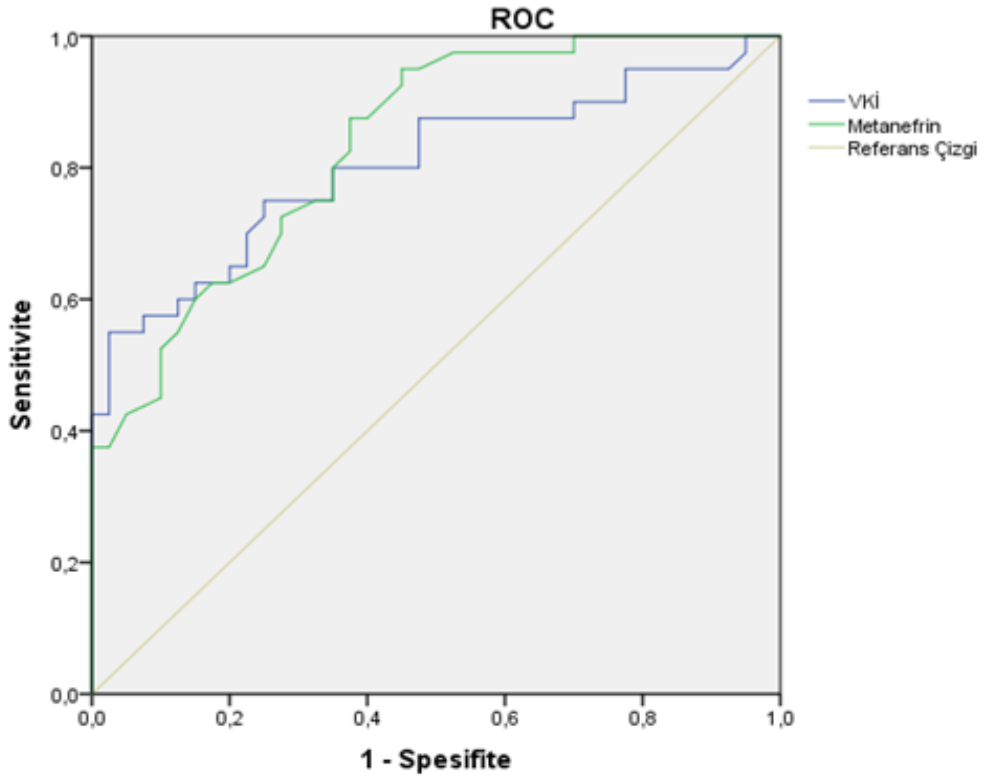
Tablo 7:Gruplar Arası Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi

Değişken	Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi			
	Unstandartize Coefient B	Standartize Coefient Beta	t değeri	P değeri
Sabit	- 0.519			
Yaş	0.003	0.074	0.804	0.42
VKİ(kg/m ²)	0.044	0.266	2.334	0.02
WBC(mcl)	0.00005	- 0.148	-0.983	0.32
Metanefrin(µg/d)	0.013	0.522	3.152	0.002

AF olasılığını gösterme açısından çok değişkenli analiz sonucu şu şekilde formülüle edilmektedir. AF gelişme riski = (0.013 x Metanefrin değeri) + (0.044 x VKİ) – 0.519.

AF olasılığını gösterme açısından yapılan ROC analizine göre metanefrin kestirim değeri 0.86 ugr/gün olarak alındığında %73 sensitivite, %73 spesifiteye (AUC = 0.834, p<0.001) ve VKİ kestirim değeri 26 kg/m² olarak alındığında ise %70 sensitivite %77 spesifiteye (AUC = 0.803, p<0.001) sahip olduğu görüldü (şekil 6).

AF grubu içindeki 30 paroksizmal ve 10 persistan AF hastası non parametrik testler uygulanarak karşılaştırıldı. Bu gruplar arasında idrarda metanefrin ve VKİ açısından anlamlı fark izlendi. (İdrarda metanefrin için p=0,002 VKİ için p=0,014) (tablo 8) Paroksizmal ve persistan AF grubu arasında diğer parametreler açısından anlamlı bir fark izlenmedi.



Değişken	AUC	%95 Güven Aralığı	P Değeri
Metanefrin	0.834	0.749 – 0.919	< 0.001
VKİ	0.803	0.705 – 0.902	< 0.001

Şekil 6: İdrarda Metanefrin Ve Vki İçin Roc Curve Analizi

Tablo 8:Paroksizmal Ve Persistan Af Grubunun Karşılaştırılması

Paroksizmal ve Persistan AF Hastalarının Karşılaştırılması									
	METANEFİRİN	WBC	HEMOGLOBİN	PLATELET	SODYUM	POTASYUM	VKİ	GFR	KREATİN
Mann-Whitney U	49	130,5	138,5	129	113,5	134,5	71	149	106
Wilcoxon W	514	595,5	193,5	184	168,5	189,5	536	204	571
p değeri	0,002	0,542	0,719	0,512	0,252	0,628	0,014	0,975	0,098

5. TARTIŞMA

Yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastaları ile normal popülasyonun sempatik sinir sistemi aktivitesinin idrardaki metanefrin düzeyleri üzerinden karşılaştırılmasının amaçlandığı çalışmamızda; i) AF hastalarının metanefrin değerlerinin normal popülasyona göre yüksek olduğu, ii) idrar metanefrin değerlerinin ve VKİ'nin AF olasılığını gösterme açısından bağımsız parametreler olduğu, iii) bu iki parametrenin AF olasılığını gösterme açısından iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu görülmüştür.

AF özellikle yaşla görülme sıklığı artan ve çoğunlukla altında yapısal bir kalp hastalığı barındıran bir aritmidir. Ancak değişik çalışmalarda %2-%30 arasında değişen oranlarda belirli grup AF hastasında altta yatan yapısal bir kardiyak patoloji,pulmoner hastalık,hipertansiyon yada tiroid patolojisi gibi bir endokrin bozukluk saptanamamıştır. (139,140,141) Genellikle daha genç bir popülasyondan oluşan bu grup,daha az permanent AF gelişimi riski ve komorbid hastalıklarının olmayışına rağmen; normal popülasyona göre artmış tromboembolik olay ve kalp yetmezliği riski ile karşı karşıyadır.Bu nedenle bu hastalarda AF mekanizmalarını anlamak büyük önem taşımakta olup, çalışmamız bu hastalardaki fizyopatolojiyi ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmanın sonucunda elde edilen önemli sonuçlar şunlardır:

1) AF grubu ve kontrol grubu arasında idrarda metanefrin düzeyleri arasında anlamlı sonuç çıkmakla beraber alınan örneklerin hiç birinde idrarda metanefrin düzeyi normal popülasyon için patolojik seviye olarak belirtilen üst sınır olan 312 µg/d nin üstünde çıkmamıştır. Patolojik seviyede olmasa dahi artmış katekolamin seviyeleri AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak çalışmamızda izlenmektedir.

Otonom sinir sistemi ve AF ilişkisini inceleyerek AF mekanizmalarını ortaya koyan sınırlı sayıda çalışmada artmış vagal yada sempatik uyarının AF tetiklenmesine yol açabildiği gösterilmiştir.(142,143,144) Otonom sinir sistemi aktivitesini değerlendirmek için altın standart bir yöntemin olmayışı ve ölçüm zorlukları, araştırmacıları otonom sinir sisteminin kalp üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha basit ve etkili bir ölçüm yolu arayışına itmiştir. Kalp hızı değişkenliği otonom sinir aktivitesini ölçmek için ideal bir yöntem olarak karşımıza çıkarmakta olup(145), kalp hızı değişkenliği üzerinden otonom sinir sistemi aktivitesi ve AF arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar yapılmıştır. (59,60,146,147,148)

Kalp hızı değişkenliğinin azalması sempatik aktivite artışı ile ilişkili bulunmuş ve mortaliteyi arttıran bir faktör olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun en yüksek seviyelerde olduğu sabah saatlerinin AF ve diğer aritmiler ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda azalmış kalp hızı değişkenliğinin olduğu gösterilmiştir. Gün içinde otonomik tonusta gelişen dalgalanmaların dahi AF gelişimini tetikleyebildiğini göstermesi açısından bu çalışmalar önemli olup bizim elde ettiğimiz sonuçlarla uyumludur.

2) VKİ, AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görüldü. VKİ ile AF arasındaki ilişki daha önce çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş olup çalışmamızda elde ettiğimiz VKİ'nin AF için bağımsız bir risk faktörü olması genel literatür ile örtüşmektedir

Yapılmış bir çok çalışmada obezitenin AF için bir risk faktörü olduğu görülmüş, özellikle abdominal obeziteye sahip olan hastalarda AF'nin yanında diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığının sıklılığının arttığı görülmüştür.(149,150) VKİ için bir birim artışın AF riskini %5 oranında yükselttiği artık bilinen bir gerçektir.(151) Danimarka'da yapılmış 271.203 genç kadının(ortalama yaş 30.7) 4.5 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada AF insidansı özellikle obez bireylerde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki AF hastalarının büyük bir çoğunluğunun yapısal kalp hastalığı olmayan grup olması oldukça dikkat çekici bir bulgu olup çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşür niteliktedir.(152)

Obezitenin AF mekanizmalarında oynadığı en önemli rollerden biri epikardiyal yağ dokusunun artışı ile karakterizedir.(153,154) Epikardiyal yağ dokusu biyolojik olarak oldukça aktif bir dokudur. Adipositokinlerin,interlokinlerin ve anjiyogenez sağlayan faktörlerin salınımını gerçekleştiren epikardiyal yağ dokusu,otonom sinir sistemi ileti yol ve gangliyonları açısından da zengindir.(155,156) Epikardiyal yağ dokusunun artışının %28'lere varan oranlarda AF riskini ve ablasyon sonrası nüks ihtimalini arttırdığını gösteren yayınlar mevcuttur. (157,158) Epikardiyal yağ dokusunun artmış aktivitesi sonucu salgılanan sitokinlerin oluşturduğu fibrozis ve artan sempatik tonus AF gelişiminde muhtemel mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür.(159,160) Kilo artışı ile artan sempatik tonus, obezitenin AF gelişiminde otonom sinir sistemi üzerinden oynadığı rol ile paraleldir.(161,162,163) Bu durum çalışmamızda VKİ ile idrarda metanefrin düzeyinin AF için bağımsız bir risk faktörü olmasını açıklar.

Öte yandan obez AF hastalarında kilo kaybının AF prognozunda iyileşme sağladığı, nüksleri ve semptomları azalttığını saptayan çalışmalar mevcut olup obezitenin AF için modifiye edilebilir risk faktörü olduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir(164,165)

3) AF grubunda lökosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı izlenmiş olmakla birlikte hiçbir hastanın lökosit sayısı patolojik seviyede yüksek değildi. Lökosit sayısı AF için bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmedi.

Lökosit sayısı ile AF arasında bir çok çalışmada gösterilmiş bir ilişki vardır. İnflamatuvar süreçler AF gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmekte olup CRP, Tümör nekrozis faktör-alfa, İnterlökin-2 seviyeleri AF hastalarında yüksek saptanmıştır.(166,167) Kardiyak cerrahi(168), akut enfeksiyon(169), koroner arter hastalığı(170), hipertansiyon(171), kalp yetmezliği(172) gibi sebepler nedeniyle AF gelişen hastalarda inflamatuvar göstergelerin ve lökosit sayısının arttığı bilinmektedir. Ancak yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastalarında lökosit sayısının arttığına dair yeterli data mevcut değildir. Çalışmamıza 10500\mcl üzerinde lökosit görülen veya CRP'si yüksek olan hastaların alınmamış olması, ayrıca hastalarımızda yapısal kalp hastalığı olmaması sebebiyle lökosit sayılarının AF grubunda daha yüksek çıkmasına rağmen bağımsız bir risk faktörü olamamasına neden olmuş olabilir.

4) Yaş AF grubunda anlamlı olarak yüksek seyretmekle birlikte, bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmedi.

AF yaşla birlikte sıklığı artan,80 yaş üstünde görülme sıklığı %10'lara varan bir aritmidir. Yaşla beraber sıklığının artması, komorbid hastalıkların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin artışı sebebiyledir.(173) Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalpte kapak patolojilerinin yaşla birlikte artması AF sıklığını arttırsa da, bizim çalışmamızdaki AF popülasyonu yapısal kalp hastalığına sahip olmayan genç bir kesitten oluşmaktadır.(25-65 yaş arası) Bu nedenle AF grubunda yaş anlamlı olarak daha yüksek izlense de bağımsız bir risk faktörü olarak AF öngörücü bir kriter olamamıştır.

5) AF grubu içindeki 30 paroksizmal ve 10 persistan AF hastası nonparametrik testler ile karşılaştırıldığında VKİ ve idrarda metanefrin düzeyi açısından anlamlı derecede farklılık olup VKİ ve idrarda metanefrin düzeyi persistan AF grubunda yüksektir.

Yapısal kalp hastalığı olmayan persistan ve paroksizmal AF hastalarının katekolamin seviyesini karşılaştıran çok çalışma olmamakla birlikte 90 paroksizmal ve 47 persistan AF hastasının ANP,BNP ve plasma norepinefrin seviyesini inceleyen bir çalışmada(4) persistan AF grubunda ANP,BNP ve plasma norepinefrin düzeyi yüksek izlenmiştir. Ayrıca hastalarda sinüs ritminde ve AF ritmindeyken alınan ölçümler karşılaştırıldığında AF ritmindeyken alınan ANP,BNP ve plasma norepinefrin düzeyleri daha yüksek izlenmiştir.

Obezitenin AF gelişimini arttırdığı gibi paroksizmal AF hastalarında persistan ve permanent AF dönüşümünü de arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. İçlerinden en önemlisi 3248 paroksizmal AF hastasının katıldığı 21 yıllık bir kohort çalışmasıdır.(174) Bu çalışmada VKİ ile permanent AF gelişimi açısından anlamlı ilişki bulunmuş, VKİ>30 olduğunda permanent AF gelişimi riskinin 1.5 kat arttığı gösterilmiştir. Bu literatür sonuçlarıyla çalışmamızın sonuçları örtüşür niteliktedir.

AF bir kere oluşuktan sonra kullanılan antiaritmik ilaçlar,kateter ablasyonu ve antikoagulan tedavilere rağmen hala önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmakla beraber tekrar sinüs ritmi sağlansa dahi hastaların önemli bir kısmı tekrar AF'ye girmekte,önemli sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Bu nedenle bu hastalığın mekanizmalarını anlamak AF ile mücadelede önemli bir yer tutar. Çalışmamız sonucunda VKİ ve idrarda metanefrin düzeyinin AF grubunda anlamlı derecede yüksek çıkması sempatik sinir sisteminin AF fizyopatolojisindeki yerini ve obezitenin AF için önemli bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir

Çalışmamızın birinci sınırlılığı ,çalışmaya alınan hastaların AF grubunda yapısal kalp hastalığı olmayan persistan AF'li hasta popülasyonunun azlığı sebebiyle sadece 10 adet persistan olup geriye kalan 30 hastanın paroksizmal AF olmasıydı. Bu durum sebebiyle paroksizmal ve persistan AF'li hastalar non parametrik testlerle değerlendirilmiş olup daha çok persistan AF'li hastanın bulunduğu bir çalışma ilerde planlanarak iki grubun karşılaştırılması daha sağlıklı bir şekilde yapılabilir. Çalışmanın ikinci sınırlılığı ise AF'nin dinamik yapısı ve spontan başlayıp bitebilmesi nedeniyle, idrarda metanefrin düzeylerinin AF atağı ve sinüs ritminde olmak üzere karşılaştırmalı alınamaması,bu nedenle AF atağının sebebi yada sonucu olarak sempatik sinir sistemi sistemi aktivitesinin artıp artmadığının gözlenememesidir. AF ile gelen vakaların kardiyoversiyon\kateter ablasyonu öncesi ve sonrasında katekolamin düzeylerini karşılaştıran bir çalışma ilerde planlanabilir. Çalışmanın üçüncü sınırlılığı ise çalışma popülasyonunun nispeten küçüklüğüdür. Daha büyük hasta popülasyonunda yapılacak çalışmalar olayın fizyopatolojisi üzerine daha kesin sonuçlar vermeyi sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak yapısal kalp hastalığı olmadan AF gelişen hastalarda otonom sinir sistemi önemli bir rol oynamaktadır. AF grubunda artmış idrar metanefrin düzeyi bize sempatik sinir sistemi aktivitesinin AF tetiklenmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızdaki AF kolunda VKİ değerlerinin yüksekliği obezitenin AF için bir risk faktörü olduğunu doğrular nitelikte olup değiştirilebilir bir risk faktörü olduğundan zamanında müdahale etkili olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. D. George Wyse, Isabelle C. Van Gelder
Lone Atrial Fibrillation: Does It Exist?
2. Arshad Jahangir, Victor Lee, Paul A. Friedman Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients With Lone Atrial Fibrillation Circulation. 2007;115:3050–3056
3. T. S. Potpara ,Lone atrial fibrillation – an overview
4. Kentaro Yoshida, Takashi Kaneshiro, Yoko Ito Elevated plasma norepinephrine level and sick sinus syndrome in patients with lone atrial fibrillation *Heart* 2015;101:1133-1138.
5. Lewis T, Schleiter HG. The relation of regular tachycardias of auricular origin to auricular fibrillation. *Heart* 1912;3:173-193
6. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:e1-e76.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the FRAMINGHAM Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-1046
8. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
10. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
11. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006 ;48:854-906.
12. Lip GYH, Coca A, Kahan T et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-

Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE).*Europace* 2017;19:891911.

13. Wang TJ, Parise H, Levy D et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama* 2004;292:2471-2477.

14. Gami AS, Hodge DO, Herges RM et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:565-571.

15. Cadby G, McArdle N, Briffa T et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015;148:945952.

16. Ricci C, Gervasi F, Gaeta M et al. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:857866.

17. Diker E, Aydogdu S, Özdemir M et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *The American journal of cardiology* 1996;77:96-98.

18. Dewi WF, Yuniadi Y. Mechanisms of Atrial Fibrillation in Hyperthyroid. *Indonesian Journal of Cardiology* 2011:192-8.

19. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH et al. Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136:21002116.

20. Boriani G, Savelieva I, Dan GA et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:11691196.

21. Baber U, Howard VJ, Halperin JL et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2011;4:26-32.

22. Loomba RS, Buelow MW, Aggarwal S et al. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what are risk factors for specific arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:353361.

23. Olson TM, Michels VV, Ballew JD et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *Jama* 2005;293:447-454.

24. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *The American journal of cardiology* 1999;83:13-18.

- 25.** Chang SH, Kuo CF, Chou IJ et al. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study. *JAMA Cardiol* 2017;2:863870.
- 26.** Desai R, Patel U, Singh S et al. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2019;281:4955
- 27.** Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD et al. Alcohol and incident atrial fibrillation a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;246:4652.
- 28.** Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome, *J Am Coll Cardiol*, 2003, vol. 42 (pg. 614-23)
- 29.** Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease double trouble. *Adv Med Sci* 2018;63:3035.
- 30.** O'Neal WT, Efirid JT, Qureshi WT et al. Coronary artery calcium progression and atrial fibrillation: the Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:pii: e003786.
- 31.** Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American journal of cardiology* 2003;91:2-8.
- 32.** Doménech M, Berruezo A, Molina I et al. Nighttime ambulatory blood pressure is associated with atrial remodelling and neurohormonal activation in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2013;66:458-463.
- 33.** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2016;50:e1-e88.
- 34.** Dorian P, Guerra PG, Kerr CR et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2009;2:218-224.
- 35.** Caldentey G, Khairy P, Roy D et al. Prognostic value of the physical examination in patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from the AF-CHF trial (atrial fibrillation and chronic heart failure). *JACC: Heart Failure* 2014;2:15-23.
- 36.** Nattel S, Guasch E, Savelieva I et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *European heart journal* 2014;35:1448-1456.
- 37.** Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC et al. ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific

Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace* 2017;19:1589-1623.

38. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B et al. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol* 2018;3:409-416.

39. Şahbender K. pulmonary veins and atrial fibrillation

40. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases* 2005;48:153-168.

41. Higuchi K, Yamauchi Y, Hirao K et al. Superior vena cava as initiator of atrial fibrillation: factors related to its arrhythmogenicity. *Heart rhythm* 2010;7:1186-1191.

42. Hwang C, Wu T-J, Doshi RN et al. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:1503-1505.

43. Chen SA, Tai CT, Yu WC et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1999;10:328-335.

44. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine* 1998;339:659-666.

45. Ikeda T, Czer L, Trento A et al: Induction of meandering functional reentrant wavefront in isolated human atrial tissues. *Circulation* 1997;96: 3013-3020

46. Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC et al. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation* 1999;99:800-806.

47. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Cir Res* 1988;62(2):395-410

48. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews* 2011;91:265-325.

49. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-1595.

- 50.** Gaspo R, Bosch RF, Talajic M et al. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in chronic dog model. *Circulation* 1997;96(11):4027-4035
- 51.** Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
- 52.** Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1577-1586
- 53.** Boyden PA, Tilley LP, Pham TD et al. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *The American journal of cardiology* 1982;49:1896-1908.
- 54.** Falk R. Is pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation really preferable to electrical cardioversion? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1446-1447.
- 55.** Sun H, Gaspo R, Leblanc N et al. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 1998;98:719-727.
- 56.** Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743-9.
- 57.** Herweg B, Dalal P, Nagy B et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:869-74.
- 58.** Simantirakis EN, Chrysostomakis SI, Marketou ME, et al. Atrial and ventricular refractoriness in paced patients; circadian variation and its relationship to autonomic nervous system activity. *Eur Heart J* 2001;22:2192-200.
- 59.** Kupari M, Koskinen P, Lenonen H. Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1990;120:1364-9.
- 60.** Viskin S, Golovner M, Malov N, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10.000 episodes. *Eur Heart J* 1999;20:1429-34.
- 61.** Chen YJ, Chen S-A, Tai CT, et al. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:732-8.
- 62.** Waxman MB, Cameron DA, Wald RW. Interactions between the autonomic nervous system and supraventricular tachycardia in humans. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995. p.699-722.

- 63.** Vincenti A, Brambilla R, Fumagalli MG, et al . Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring. *Europace* 2006;8:204-10.
- 64.** Scherlag, B.J. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(11): p. 1878-86.
- 65)** Lombardi F, Colombo A, Basilio B, et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:157-62.
- 66.** Tomita T, Takei M, Saikawa Y, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:559-64.
- 67.** Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry, 5th Edition. Harvey RA, Ferrier DR. Chapter 21
- 68.** Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94: 690–697.
- 69.** Christensen NJ, Schultz-Larsen K. Resting venous plasma adrenalin in 70-year-old men correlated positively to survival in a population study: the significance of the physical working capacity. *J Intern Med* 1994; 235: 229–232. 38
- 70.** Taylor AA, Pool JL, Lake CR, et al. Plasma norepinephrine concentrations: no differences among normal volunteers and low, high or normal renin hypertensive patients. *Life Sci* 1978; 22: 1499–1510
- 71.** Goldstein DS. Plasma catecholamines in clinical studies of cardiovascular diseases. *Acta Physiol Scand Suppl* 1984; 527: 39–41. 80.
- 72.** Boldt J, Menges T, Kuhn D, et al. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill--a comparison between survivors and nonsurvivors. *Intensive Care Med* 1995; 21: 218–225. 81.
- 73.** Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *Circulation* 2003; 107: 1278–1283.
- 74.** Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94: 690–697.
- 75.** Gonzalez-Trapaga JL, Nelesen RA, Dimsdale JE, et al. Plasma epinephrine levels in hypertension and across gender and ethnicity. *Life Sci* 2000; 66: 2383–2392.
- 76.** Nicholls MG, Kiowski W, Zweifler AJ, et al. Plasma norepinephrine variations with dietary sodium intake. *Hypertension* 1980; 2: 29–32.

- 77.** Skippen PW, Sanatani S, Gow RM, et al. Diagnosis of postoperative arrhythmias following paediatric cardiac surgery. *Anaesthesia and Intensive Care* 2009; 37: 705-719
- 78.** Chung MK. Cardiac Surgery: Postoperative arrhythmias. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 136-1
- 79.** Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627-628.
- 80.** Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;131:1359-1366.e6.
- 81.** Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;19:1695-1703.
- 82.** Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, et al; GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open* 2017;7:e017157
- 83.** Zhu W, Fu L, Ding Y, et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;227:436-442.
- 84.** Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, et al. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc* 2017;6: pii: JAHA.117.006490.
- 85.** Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:640.e9-17
- 86.** Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
- 87.** Jung H, Sung JH, Yang PS, et al. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2409-2411.
- 88.** Chang G, Xie Q, Ma L, et al. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:791-801
- 89.** De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group

on thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:10871107.

90. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2018;167:113118.

91. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:150159.

92. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534542.

93. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:112.

94. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:25512556

95. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate and rhythm control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760773.

96. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935942

97. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:22352243.

98. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303312

99. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.

100. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594598.

- 101.** Lim KT, Davis MJ, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498505
- 102.** Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, et al. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003;89:10351038.
- 103.** Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;39:39994008.
- 104.** Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail* 2012;14:661667.
- 105.** Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and Natural History of Atrial Fibrillation: Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
- 106.** Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- 107.** Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation. The AFFIRM study experience. *Heart Rhythm* 2004;1:531-7.
- 108.** Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:44545
- 109.** Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, et al. The duration of the amplified sinus-p-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:531543.
- 110.** Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) United States cohort. *Am J Cardiol* 2013;112:7984.
- 111.** Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm* 2013;10:12571262.
- 112.** Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26:12921297.

- 113.** Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21:856863.
- 114.** Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. Nattel S. EHRA/ HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:14551490.
- 115.** Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;89:239-48.
- 116.** Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:381389
- 117.** Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, et al. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:143149.
- 118.** Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol* 2009;66:865869
- 119.** Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121-8.
- 120.** Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, et al. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2001;80:715.
- 121.** Hongo RH, Themistoclakis S, Raviele A, et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:864-8.
- 122.** Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542-7.
- 123.** Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al, Dronedaronone Study G. Increased mortality after dronedaronone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:26782687.
- 124.** Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Cardiac antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD005049.
- 125.** Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:12511258.
- 126.** January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the

Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:e1-e76.

127. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:10591068.

128. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303:333-340.

129. Bunch TJ, May HT, Bair TL et al. The impact of age on 5- year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2016;27:141-146.

130. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, et al. Mechanisms and clinical significance of arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;34:14491460.

131. Ma Y, Bai F, Qin F, et al. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:165.

132. Arbelo E, Guiu E, Ramos P, et al. Benefit of left atrial roof linear ablation in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000877.

133. Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, et al. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:163171.

134. Fink T, Schluter M, Heeger CH, et al. Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: the randomized Alster-Lost-AF trial (Ablation at St. Georg Hospital for longstanding persistent atrial fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.

135. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, et al; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;37:28582865

136. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:11511159.

- 137.** Andrade JG, Khairy P, Guerra PG et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart rhythm* 2011;8:1444-1451.
- 138.** Mardigyan V, Verma A, Birnie D, et al. Anticoagulation management preand post atrial fibrillation ablation: a survey of Canadian centres. *Can J Cardiol* 2013;29:219223.
- 139.** Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449–53.
- 140.** Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. *Eur Heart J* 1999; 20: 896–9.
- 141.** Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD et al. A 12-year follow-up study of patients with newly-diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest* 2012; 141: 339–47.
- 142.** Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325.
- 143.** Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 483–90.
- 144.** Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J. Apr* 1994;15 Suppl A:9-16.
- 145.** Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
- 146.** Huang JL, Wen ZC, Lee WL, et al. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1998; 66: 275–83.
- 147.** Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 285–91.
- 148.** T Yamashita, Y Murakawa, K Sezaki, et al. Variation of paroxysmal atrial fibrillation *Circulation* 1997 Sep 2;96(5):1537-41.
- 149.** Aune D, Sen A, Schlesinger S, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017;32:181192.

- 150.** Asad Z, Abbas M, Javed I, et al. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:725732.
- 151.** Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004 ; 292 : 2471 – 2477 .
- 152.** Karasoy D, Bo Jensen, T Hansen et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study . *Europace* 2013 ; 15 : 781 – 786 .
- 153.** Alpert M.A, Omran J. and Bostick B.: "Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function" . *Curr Obes Rep* 2016; 5: 424.
- 154.** Alpert M.A, Lavie C.J, Agrawal H, et al. "Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestation and management" . *Transl Res* 2014; 164: 345.
- 155.** Al-Rawahi M., Proletti R. and Thansoulis G.: "Pericardial fat and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and interventions" . *Int J Cardiol* 2015; 195: 98.
- 156.** Goudis C.A, Korantzopoulos P, Ntalas I.V, et al. "Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links" . *J Cardiol* 2015; 66: 361.
- 157.** Thanasoullis G., Massaro J.M. and O'Donnell C.J.: "Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Study" . *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010; 3: 345.
- 158.** Wong C.X., Sun M.T., Odutayo A. et al.: "Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation" . *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004378.
- 159.** Venteclef N., Guglielmi V., Balse E. et al.: "Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines" . *Eur Heart J* 2015; 36: 795.
- 160.** Guy E. Alvarez, Stacy D. Beske, Tasha P. Ballard, et al. 'Sympathetic Neural Activation in Visceral Obesity' *Circulation*. 2002;106:2533–2536
- 161.** Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, et al. Heart rate variability in obesity and the effects of weight loss. *Am J Cardiol*. 83: 1242–1247.
- 162.** Aronne J, Mackintosh R, Leibel R, et al. Cardiac autonomic nervous system activity in obese and never-obese young men. *Obes Res*. 5: 354–359.

- 163.** Peterson, H. R., Rothschild, M., Weinberg, C. R., et al (1988) Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med.* 318: 1077–1083.
- 164.** Abed H.S., Wittert G.A., Leong D.P. et al.: "Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial" . *JAMA*2013; 310: 2050.
- 165.** Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M. et al.: "Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY)" . *J Am Coll Cardiol*2015; 65: 2159.
- 166.** Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:2263-2270.
- 167.** Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *European heart journal* 2005;26:2083-2092.
- 168.** Bruins P, Te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation.* 1997;96:3542–3548.
- 169.** Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006–3010
- 170.** Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, et al. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in african-american and white men and women: Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:758–764.
- 171.** Shankar A, Klein BE, Klein R. Relationship between white blood cell count and incident hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:233–239.
- 172.** Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart study subjects. *Circulation.* 1993;88:107–115.
- 173.** Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, 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;114:119–125.
- 174.** Teresa S.M. Tsang, Marion E. Barnes, Yoko Miyasaka, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years *European Heart Journal* (2008) 29, 2227–2233