

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

**DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**



**ATRİAL FİBRİLASYON HASTALARINDA KAN
RESİSTİN DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Gülşah Tayyareci

Dr. Kazım Serhan Özcan

İSTANBUL – 2013

TEŞEKKÜR

Türkiye’de Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisinin kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, merhum Prof. Dr. Siyami Ersek Hocamızı saygıyla anıyorum.

Sayın Hastane yöneticimiz Prof. Dr. İbrahim Yekeler’e,

Başhekimimiz ve klinik şefim Doç.Dr. Aydın Yıldırım’a,

Tez çalışmamda ve ihtisasım boyunca bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yardımcı olan tez hocam Doç. Dr. Gülşah TAYYARECİ’ye

Aynı şekilde beraber çalıştığım kardiyoloji klinik şefleri Doç. Dr. Kadir Gürkan, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Osman Bolca, Doç.Dr. Neşe Çam, Doç. Dr. Kemal Yeşilçimen’e,

Kardiyoloji eğitmenlerimiz Doç.Dr. Sait Terzi, Doç.Dr. Nurten Sayar, Doç.Dr. Haldun Akgöz, Doç. Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Dr. Öner Engin, Dr. Hasan Sunay, Dr. Recep Öztürk, Doç.Dr. Zekeriya Nurkalem, Doç.Dr. Ahmet Taha Alper, Doç.Dr. Nazmiye Çakmak, Doç. Dr. Şennur Ünal, Doç. Dr. Ayşe Emre’ye,

Kalp Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Radyoloji Şef ve Şef Yardımcılarına, başasistan, uzman ve asistanlarına

Asistanlığım boyunca büyük destek ve yardımlarını gördüğüm örnek aldığım hocam Doç.Dr. İzzet Erdinler’e, eğitimime çok büyük katkısı olan Doç.Dr. Nihat Özer’e, Tez çalışmasında yardım ve destek aldığım Dr.Barış Güngör, Dr. Damirbek Osmonov ve Dr. Ahmet Ekmekçi’ye,

Tüm başasistan ve uzmanlarımız ile başta Dr Ercan Toprak, Dr. Servet Altay , Dr. Tufan Çınar, Dr. Nazmi Çalık olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

Tüm hastane hemşire, personel ve çalışanlarına

Bugünlere gelmemi sağlayan Annem, Babam ve Kardeşim ile bana her zaman destek olan

Gamze Eren’e ve tüm dostlarıma

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa Numarası
Önsöz.....	2
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	4
1.GİRİŞ VE ÖZET.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 Atrial fibrilasyon tanım ve klinik önemi	
2.2 Atrial fibrilasyon epidemiyoloji ve prevelans	
2.3 Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olay ve komplikasyonlar	
2.4 Atriyal fibrilasyon ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar	
2.5 Atriyal fibrilasyonun mekanizmaları	
2.6 Atrial Fibrilasyon ile ilişkili klinik durumlar	
2.7. A.fibrilasyon Tanı, “doğal” öykü, tipleri ve akut tedavi	
2.8. Tedavi	
3. Yağ Dokusu.....	48
3.1 Yağ dokusu ve fonksiyonları	
3.2 Yağ hücresi salgı ürünleri (ADİPOİTOKİNLER)	
4. ÇALIŞMA	59
4.1 Giriş ve amaç	
4.2. Materyal ve metod	
4.3. Bulgular	
4.4. Tartışma	
5..KAYNAKLAR.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF : Atrial fibrilasyon

LV: Sol ventrikül

VKA: Vitamin K antagonisti

OAK: Oral antikoagülan

AKS: Akut koroner sendrom

CRP: C-reaktif Protein

CCS-SAF: Kanada kardiyovasküler

AF değerlendirme skalası

EHRA: Avrupa kalp Ritm Birliği

AKS: Akut koroner sendrom

VKİ: Vücut kitle indeksi

CABG: Koroner arter by-pass grefti
operasyonu

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

KKY: Konjestif Kalp yetmezliği

DCC: Doğru akım Kardiyoversiyon

GİA: Geçici İskemik Atak

BT: Bilgisayarlı Tomografi

LAA: Sol atriyal appendiks

PAH: Periferik arter hastalığı

1. GİRİŞ ve ÖZET

Arka plan ve amaç:

Atrial fibrilasyon klinik pratikte en sık karşılaşılan ve tedavi edilen ritm bozukluğudur. Genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın rastlanan sürekli kardiyak aritmidir. Framingham çalışması AF'nin selim bir aritmi olmadığını, mortalite ve morbiditeye olumsuz etkiler yaptığını ortaya koymuştur.

Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan bir peptid hormon olup obezite ve tip 2 diyabet ile bağlantılıdır. Obezitenin yanında inflamasyon ile yakından ilişkilidir. Önemli bir adipositokin olan Resistin'in kardiyovasküler hastalık sürecinde önemli rol oynadığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Obezite ve obezite ile ilişkili bozukluklar; AF için önemli birer risk faktörüdür; bunun yanında klinik çalışmalarda gösterildiği üzere resistin AF gelişimi için risk faktörü olan inflamasyon, diyabet, obezite, miyokart infarktüsü ve kalp yetersizliği ile yakından ilişkilidir.

Biz bu çalışmamızda, atrial fibrilasyon olan ve olmayan hastalarda plazma resistin düzeylerini karşılaştırarak resistin'in patogenez ile olan ilişkisini göstermek istedik.

Yöntem: Atrial fibrilasyonlu 100 hasta ve yaş, cinsiyet ve risk faktörleri olarak eşleşen 58 kontrol hastası çalışmaya dahil edilerek klinik risk faktörleri, biyometrik ölçümler, ekokardiyografik ölçümler, plazma resistin düzeyi ve diğer biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm AF'li hasta grubunda plazma resistin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ancak AF'li hastalar alt sınıflamaya tabi tutulduğunda Paroksizmal ve persistan AF olan hastalarda resistin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, permenant AF ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Çoklu varians analizinde, CRP ve resistin AF için bağımsız prediktör olarak bulundu.

Sonuç: Tüm AF hastaları birlikte alındığında plazma resistin düzeyleri AF hastalarında belirgin olarak yüksektir. Paroksizmal ve persistan AF olan hastalarda kontrol grubuna göre resistin anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgu da resistin'in AF patofizyolojisinde rol oynadığı konusundaki verileri desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Atrial fibrilasyon, inflamasyon, obezite, adipositokinler, resistin

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ATRİYAL FİBRİLASYON (AF) Tanım ve Klinik Önemi

Atrial fibrilasyon(AF), EKG’de düzenli P dalgaları yerine düşük amplitüdlü ve düzensiz, 300-600/dk olan fibrilasyon dalgaları ile beraber , değişken R-R mesafelerinin ve R amplitüdlerinin izlendiği, ventriküler hızın genelde 120-180/dk olduğu sık rastlanan supraventriküler bir taşiaritmi çeşididir. Genel popülasyonun %1-2’sinde görülen, en yaygın rastlanan sürekli kardiyak aritmidir (2,3). Framingham çalışması ile AF’nin selim bir aritmi olmadığı mortalite ve morbiditeye olumsuz etkiler yaptığı ortaya çıkmış ve böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır (3,4). Altı milyondan fazla Avrupalı bu aritmiden şikayetçidir ve hastalığın prevalansının popülasyonun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir . AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmakta ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmiye atfedilmektedir. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür. Sağ kalanlarda başka inme nedenleri olan hastalara göre sekel daha fazla, nüks daha sıktır. Sonuç olarak, AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır (2,3,5,6).

2.2 Epidemiyoloji ve Prevelans

AF klinik pratikte en sık karşılaşılan ve tedavi edilen ritm bozukluğudur. Hastanede yatan hastalarda da en sık görülen ritm bozukluğudur. Tüm aritmilere bağlı hastane yatışlarının %33’ünü AF oluşturmaktadır (1,7). Amerika’da 2.2 milyon, Avrupa’da 4.5 milyon AF lu hasta olduğu tahmin edilmektedir (8). Son yirmi yıl içerisinde popülasyonun yaş ortalamasının artması, kronik kalp hastalığı prevalansının artması, obezitede artış, gelişmiş tanı yöntemleri ile daha sık tanı konulması gibi nedenlerden dolayı AF ile hastaneye başvuru oranında %66 artış olduğu tespit edilmiştir (9,10) . 2050 yılı için öngörülen AF’lu hasta sayısı Avrupa’da 30 milyon , ABD’ de ise yaklaşık 16 milyondur. AF tanılı hasta sayısının hızla artmasının başlıca sebebi olarak yukarıda belirtildiği gibi, yaşlanan popülasyonun yanında MI ve KKY gibi kardiyovasküler hastalıklar sonucu artmış sağkalım oranları sorumlu tutulmaktadır (11,12).

AF’ nun genel popülasyondaki prevalansı %0.4 olup , 40-50 yaşlarında <%0.5 iken , 80 yaşında %5-15 olacak şekilde yaşla birlikte artmaktadır (2,3). Framingham çalışmasında AF prevalansının yaşla beraber arttığı ve 25-35 yaş arası bireylerde %0.05’ ten az iken 69 yaş üzerinde % 5.75 , 80 yaş üzerinde de %10 olduğu saptanmıştır. Yaş düzeltilmiş prevalansı ise erkeklerde daha sıktır (13,14). Toplum kaynaklı çalışmalarda , lone AF ‘u olan hastaların sıklığı tüm AF’lu vakaların %12’ sinden az olarak bulunmuştur (14,15,16).

Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 2000 yılı verilerine göre erişkinlerde AF sıklığı 1990 yılında binde 3.5 iken, 1998 yılında binde 7.1 olarak saptanmıştır (17).

AF insidansı yaşla birlikte artmaktadır. AF insidansı 50 yıl boyunca birbirini takip eden her on yılda iki kat artmaktadır ve 80 yaşına ulaşıldığında populasyonun yüzde %10'unda AF bulunmaktadır. AF gelişen kişiler genellikle yaşlı olup, beraberinde sıklıkla diabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi, ekokardiyografik bozukluklar, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği(KkY) ve inme bulunmaktadır (18,19). Kadınların üçte biri ve erkeklerin %20 'sinde valvuler kalp hastalığı , erkeklerin %28'i ve kadınların yarısında koroner arter hastalığı(KAH), her iki cinsin %25'inde KKY vardır. Yapılan analizler ortaya koymuştur ki; yaş, diabetes mellitus(DM), kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve hipertansiyon (HT) , AF gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (20).

2.3 Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olay ve komplikasyonlar

AF; ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranlarında artış, kalp yetersizliği ve hastaneye yatışlar, bozulmuş yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (6). Bkz: Tablo 1

Ölüm oranları diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile iki katına çıkmaktadır (21,22). Yalnızca antitrombotik tedavinin AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir (23).

AF'de inme çoğunlukla ağırdır ve uzun vadeli özürlülük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. İnmelerin yaklaşık beşte biri AF'ye bağlıdır; bunun da ötesinde, tanı koyulmamış “sessiz AF” olasılıkla bazı “kriptojenik” inmelerin nedenidir (21,24). Paroksizmal AF kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır (25).

AF'ye bağlı hastaneye yatışlar, kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların üçte birinden sorumludur. Akut koroner sendrom (AKS), kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi bu yatışların ana nedenlerdir.

Vasküler demans da dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğu AF'ye bağlı olabilir. Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir (24).

Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi AF'si olan hastalarda bozulmaktadır. AF'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere, genel popülasyona veya sinüs ritminde koroner kalp hastalığı olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir (26).

Sol ventrikül (LV) fonksiyonu çoğunlukla düzensiz yüksek ventrikül hızı, atriyal kontraktıl fonksiyon kaybı ve artmış diyastol sonu LV dolum basıncı ile bozulmaktadır. Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması, AF hastalarında LV fonksiyonunu iyileştirebilir (6).

A.Fibrilasyon ile ilişkili komplikasyonlar-sonlanımlar
Mortalitede artış
İnme
Geçici İskemik Atak
Sistemik Tromboemboli
Kalp yetersizliğinde kötüleşme
Taşikardi ile ilişkili kardiyomyopati
Yaşam Kalitesinde azalma
Fonksiyonel kapasitede azalma
Kognitif fonksiyonlarda azalma
Hastaneye yatışta artış
Hastanede yatış süresinde artış
Antiaritmik-antikoagülan ilaç ve cihaz kullanımında artış

TABLO 1: A.Fibrilasyon ile ilişkili komplikasyonlar

2.4. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili kardiovasküler ve diğer durumlar (Nedenler);

AF çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir (27,28). Bkz: Tablo 2. Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır. AF ile ilişkili durumlar, basit nedensel faktörler olmaktan ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçtirler.

Yaşlanma olasılıkla yaşa bağlı atriyal miyokard kaybı ve izolasyonu ve bununla ilişkili iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riskini arttırmaktadır

Hipertansiyon; ilk tanı konan AF için, inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

Semptomatik kalp yetersizliği [New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II-IV] AF hastalarının %30'unda bulunmakta (27,28) ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği; hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanseasyon), hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüler disfonksiyon veya kronik nörohumoral aktivasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda LV işlev bozukluğu gözlemlendiğinde taşikardiyomiyopatiden şüphelenilmelidir. Bu durum, AF'de iyi hız kontrolü veya sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında LV işlevinin normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır (6).

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır (27,28). Sol atriyal (LA) gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. AF; aort kapakçık hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir. “Romatizmal AF” geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken, günümüzde Avrupa’da nispeten seyrektr.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere (29), kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan kardiyomiyopatiler, AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır (27,28). “Tek başına” AF’si olan hastaların küçük bir kısmı “elektriksel” kardiyomiyopatiler için bilinen mutasyonları taşımaktadır.

Atriyal septal defekt daha eski anketlerde hastaların %10-15'inde AF ile ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki geçmişte inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş ve atriyal septal defekti olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir (25).

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur (27,28). Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği (29) belirsizdir.

Aşıkır tiroid işlev bozukluğu AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlaştırabilir. Yeni anketlerde, hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur(27,28), ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF'ye katkıda bulunuyor olabilir.

Obezite, AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır (28) ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir Alman AF kaydında 27.5 kg/m² olarak belirlenmiştir (orta düzeyde obeze eşdeğer).

Tıbbi tedavi gerektiren diabetes mellitus, AF hastalarının %20'sinde bulunmaktadır ve atriyal hasara katkıda bulunabilir (6).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yatkınlaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtir (6).

Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve yapısal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunda atriyal basınç ve boyutunda gözlenen apne ile indüklenen artışlar veya otonomik değişimler nedeniyle AF için fizyopatolojik bir faktör olabilir (6).

Kronik böbrek hastalığı, AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir (6). A.fibrilasyon ile ilişkili diğer durumlar tablo 2 de özetlenmiştir.

A.Fibrilasyon Sebepleri	
Artmış Yaş	Fizyolojik Stress
Hipertansiyon	İlaçlar
Kapak Hastalıkları	Pulmoner emboli
Konjestif Kalp Yetersizliği	Kronik Akciğer Hastalığı
Koroner Arter Hastalığı	Hipertiroidi
Konjenital kalp hastalıkları	Kafein
Myokardit	İnfeksiyöz Hastalıklar
Endokardit	Obezite
Hasta sinüs sendromu	Alkol
Feokromasitoma	Kardiak Cerrahi
Wolff-Parkinson-White Sen.	Ailesel atrial fibrilasyon
Perikardit	Uyku-apne sendromu
Kardiyomyopati	

Tablo 2: A.Fibrilasyon Sebepleri

2.5 Atriyal fibrilasyonun mekanizmaları

1) Atriyal faktörler

Atriyal fibrilasyon öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişimler;

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde hem de atriumlarda yavaş ancak progresif bir yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriumlarda, fibroblastların miyofibroblastlara proliferasyonu ve farklılaşması, artmış bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin belirgin özellikleridir. Yapısal yeniden şekillenme, kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentran devreye izin vermektedir(6).

Atriyal fibrilasyonun bir sonucu olarak fizyopatolojik değişimler;

AF'nin başlamasından sonra, atriyal elektrofizyolojik özellikler, mekanik işlev ve atriyal altyapı değişimleri farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik sonuçlar ile meydana gelmektedir (31). İnsanlarda AF'nin ilk günlerinde atriyal efektif refrakter döneminin kısaldığı gösterilmiştir (32). Elektriksel yeniden şekillenme süreci AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Refrakter dönemin kısalmasının altında yatan ana hücrel mekanizmalar L tipi Ca^{2+} içeri akımının down-regülasyonu ve içeri rektifiye K^{+} akımlarının upregülasyonudur. Normal atriyal refrakterliğin geri kazanımı sinüs ritminin yeniden sağlanmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmektedir. AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl işlev de bozulmaktadır. Atriyal kontraktıl işlev bozukluğunun ana hücrel mekanizmaları, içeri Ca^{2+} akımının down-regülasyonu, intraselüler Ca^{2+} depolarından Ca^{2+} salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimidir (6). “Tek başına” AF'si (Lone AF) olan hastalarda da, fibrozis ve inflamatuvar değişimler belgelenmiştir (33)

2) Elektrofizyolojik mekanizmalar

Bir taşiaritminin başlaması ve devamı için hem o aritmiyi başlatan tetikleyicilere hem de idamesini sağlayan bir substrata gereksinim vardır. Bu mekanizmalar müşterek şekilde yalnız değildir ve muhtemelen çeşitli zamanlarda birlikte bulunurlar.

Ekstraselüler matriks değişimleri
İnterstitiyel ve replasman fibrozisi İnflamatuvar değişiklikler Amiloid birikimi
Miyosit değişimleri
Apoptoz Nekroz Hipertrofi Farklılaşmama Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen)
Mikrovasküler değişimler

Tablo 3- AF ile ilişkili yapısal anormallikler

3) Fokal mekanizmalar

AF'nin başlamasına ve devam etmesine potansiyel olarak katkıda bulunan fokal mekanizmalar ve odaklar hayli ilgi çekmiştir (34). Bu odakların en bilineni pulmoner ven ağzlarında iken; superior vena cava , Marshall ligamanı, sol posterior serbest duvar , krsta terminalis ve koroner sinüste de odaklar saptanmıştır (35,36,37). Hücrel fokal aktivite mekanizmaları; hem tetiklenmiş aktivite, hem de reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler (PV'ler) atriyal taşiaritmileri başlatmak için daha güçlü bir potansiyele sahiptir. Çoğunlukla PV'ler ve sol atriyum arasındaki bileşkede veya bu bölgeye yakın bir yerde lokalize olan, yüksek bir baskın frekansa sahip bölge ablasyonu paroksizmal AF'si olan hastalarda AF döngü uzunluğunun progresif şekilde uzaması ve sinüs ritmine dönüş ile sonuçlanırken, ısrarcı AF'de, yüksek baskın frekansa sahip bölgeler tüm atriyum boyunca yayılmaktadır ve ablasyon veya sinüs ritmine dönüşüm daha zordur(6).

4) Çoklu dalgacık hipotezi

Fraksiyone dalgaların atriyum boyunca yayılarak, yeni yavru dalgaları oluşturduğunu ileri süren çoklu dalgalar hipotezini Moe ve arkadaşları geliştirmiştir (38). Bu hipoteze göre, AF atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen (wavefront) dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir. Paroksizmal AF'si olan çoğu hastada, aritminin lokalize kaynakları tanımlanabilirken, bu tip girişimler ısrarcı veya kalıcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla başarılı olmamaktadır (6). Bu hipotez uzun yıllar boyunca AF'nun ana oluşum mekanizması olarak kabul edilmiştir. Ancak deneysel ve klinik çalışmalar bu düşünceye karşı veriler sunmaktadır. Birçok gözlem anormal atriyal substratın önemini vurgulamaktadır.

5) Genetik yatkınlık

AF, özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir (39). Geçmiş yıllarda, AF ile ilişkili birçok kalıtsal kardiyak sendrom tanımlanmıştır. Hem kısa ve uzun QT sendromları, hem de Brugada sendromu çoğunlukla AF'yi içeren supraventriküler aritmiler

ile ilişkilendirilmektedir (40). AF ayrıca hipertrofik kardiyomiyopati, ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon formu ve PRKAG genindeki mutasyonlar ile ilişkili anormal LV hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal durumlarda sıklıkla meydana gelmektedir. Diğer ailesel AF formları atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar (41) , kardiyak sodyum kanal geni SCN5A'da fonksiyon kaybı mutasyonları (42), veya bir kardiyak potasyum kanalında fonksiyon kazanımı (43) ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın çeşitli gen lokusları popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF ve kardiyembolik inme ile ilişkilendirilmektedir (44). AF'nin başlamasında ve devam etmesinde diğer genetik defektlerin fizyopatolojik rolü henüz bilinmemektedir (40).

6) İnflamasyon

Atrial fibrilasyonun gelişmesinde renin-anjiyotensin aldosteron sistemi ve inflamasyonun önemi konusundaki veriler giderek artmaktadır. Atriumların dilatasyonu renin anjiyotensin aldosteron sisteminin de aralarında bulunduğu bazı moleküler yolları aktiflemektedir. İlk defa 1997'de Frustaci ve ark. Lone AF'li hastalarda atrial dokuda inflamasyonu gösteren histolojik değişiklikler saptamıştır (45). Toplum temelli prospektif bir çalışmada bazal C-reaktif Protein(CRP) gelecekteki AF gelişimi arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki saptamıştır (46). Ayrıca CRP yüksekliği AF'nin kronikleşmesi ve kardiyoversiyon başarısında azalma ve daha sık rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (47,48) CRP dışında interlekin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa gibi diğer inflamasyon göstergeleri de AF'li hastalarda yüksek tespit edilmiştir (49).

2.6 Atrial Fibrilasyon ile İlişkili klinik durumlar

Atrioventriküler ileti ;

AF'si ve normal bir iletim sistemi olan hastalarda [aksesuar yolların veya His-Purkinje işlev bozukluğunun yokluğunda], atrioventriküler düğüm aşırı ventrikül hızlarını engelleyen bir hız filtresi görevi görmektedir. Atrioventriküler iletimi sınırlayan ana mekanizmalar atrioventriküler düğümün intrinsek refrakterliği ve gizli (concealed) iletimdir. Atrioventriküler düğüme ulaşan elektriksel impulslar ventriküllere iletmeyebilirler ancak atrioventriküler düğüm refrakterliğini değiştirerek müteakip atriyal vuruları yavaşlatabilir veya bloke edebilir (6). Atriyal hız göreceli olarak düşük olduğunda ventriküler yanıt hızlı olma eğilimindedir, bunun tersi olarak da yüksek hızlardaki atriyal hızlarda düşük bir ventriküler yanıt oluşma eğilimindedir (50).

Sempatik ve parasempatik tonustaki dalgalanmalar, diüurnal döngü sırasında veya egzersiz sırasında ventrikül hızının değışkenliğı ile sonuçlanmaktadır. Ventrikül hızının aşırı değışkenliğı çoğunlukla tedaviyi zorlaştırmaktadır. Parasempatik tonusu artırarak ventrikül hızını yavaşlatan dijitaller; egzersiz sırasında daha az boyutta olmakla birlikte, istirahat halinde kalp hızının kontrol edilmesinde etkilidir. B-blokerler ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri; hem istirahat sırasında, hem de egzersiz sırasında ventrikül hızını azaltmaktadır.

Pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, hızlı ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ventrikül hızları meydana gelebilir. AF'si ve pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, atriyal/AP refrakter periyodu uzatmadan atriyoventriküler nodal iletimi yavaşlatan bileşimlerin uygulanması (örn., verapamil, diltiyazem ve digitalis) AP aracılığıyla iletimi hızlandırabilir ve ölümcül ritm bozuklarına yol açabilir (6).

Miyokardiyal ve hemodinamik değışiklikler ;

AF'si olan hastalarda hemodinamik işlevi etkileyen faktörler; koordine atriyal kontraksiyon kaybı, yüksek ventrikül hızları, ventrikül yanıtının düzensizliğı, miyokard kan akışında azalma ve bunların yanı sıra, atriyal ve ventriküler kardiyomiyopati gibi uzun vadeli değışimleri içermektedir.

Miyokardiyal kan akımını belirleyen faktörler; tıkayıcı koroner arter hastalığının olup olmaması , aortik diyastolik basıncı ve diyastol sonu sol ventrikül basıncı arasındaki fark (miyokardiyal perfüzyon basıncı), koroner vasküler rezistans ve diyastol süresidir. AF , bu faktörlerin hepsini birden etkileyebilir. AF' de azalmış koroner kan akımı özellikle kompensatuvar koroner vazodilatasyon yeteneğini sınırlayan koroner arter hastalığına sahip hastalarda önemlidir. Bu durum ilk kez AF ile başvuran hastalardaki göğüs ağrısını semptomunu da açıklayabilir.

AF'nin başlamasından sonra koordine atriyal mekanik fonksiyonun akut kaybı kardiyak debiyi %5-15 oranında azaltmaktadır. Bu etki atriyal kontraksiyonun ventrikül dolumuna anlamlı olarak katkıda bulunduğı, azalmış ventrikül uyumuna sahip hastalarda daha belirgindir. Yüksek ventrikül hızları, kısa diyastolik aralığa bağılı olarak ventrikül dolumunu sınırlamaktadır. Hıza bağılı ventriküller arası veya ventrikül içi iletim gecikmesi sol ventrikülde disenkroniye yol açabilir ve kardiyak debiyi daha da azaltabilir. Buna ilave olarak, ventrikül hızının düzensizliğı kardiyak debiyi azaltabilir. Güç-aralık ilişkileri nedeniyle, RR aralıklarındaki dalgalanmalar çoğunlukla nabız defisiti ile sonuçlanacak

şekilde, müteakip kalp vurumlarının güçlerinde büyük bir değişkenliğe neden olmaktadır (6).

Ventrikül hızlarının 120-130 atım/dk'nin üzerine ısrarcı şekilde yükselmesi ventriküler taşikardiyomiyopatiye neden olabilir (51). Kalp hızı azalması, normal ventrikül fonksiyonunu yeniden sağlayabilir ve daha fazla dilatasyonu ve atriyum hasarını engelleyebilir.

Persistan AF 'lu hastalarda sol atriyum volumü 45cm³' ten 64 cm³'e , sağ atriyum volumü 49 cm³'ten 66cm³' e zamanla çıkabilir (52). Bu durum sinüs ritmine dönüşü zorlaştırır (53).

Tromboembolizm ;

İlişkili risk faktörlerine bağlı olarak, AF' de yıllık inme riski %3 ile %8 arasındadır (54). AF'si olan hastalarda inme ve sistemik embolizm, riski altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir (55). AF'deki "akış anormallikleri" azalmış sol atriyal apendiks (LAA) akış hızları ile birlikte, sol atriyum içinde staz şeklinde ortaya çıkmakta ve transözofageal eko-kardiyografide (TÖE) spontan eko-kontrast olarak görüntülenmektedir. "Endokardiyal anormallikler" progresif atriyal dilatasyon, endokardiyal denüasyon ve ekstraselüler matriksin ödemli/fibroelastik infiltrasyonunu içermektedir. LAA valvüler olmayan AF'de baskın embolizm kaynağıdır (>%90) (49). "Kan bileşeni anormallikleri" AF'de iyi tanımlanmış olup inflamasyon ve büyüme faktörü anormalliklerinin yanı sıra, hemostaz ve trombosit aktivasyonunu içermektedir (55). Ayrıca CRP seviyeleri de AF'lu hastalarda normale göre yüksektir ve bu durum artmış inme riski ile ilişkilidir (56,57).

2.7. A.fibrilasyon Tanı, "doğal" öykü, tipleri ve akut tedavi

Tanım

AF aşağıdaki karakteristik özelliklere sahip bir kardiyak aritmi olarak tanımlanmaktadır (1,6) ;

1-Yüzey EKG'si "mutlak olarak" düzensiz RR aralıkları göstermektedir (dolayısıyla, AF bazen *mutlak aritmi* olarak bilinmektedir).— yani,tekrarlayıcı bir patern izlemeyen RR aralıkları.

2-Yüzey EKG'sinde belirgin bir P dalgası bulunmamaktadır. Görünürde düzenli olan bazı atriyal elektriksel aktiviteler en çok V1'de olmak üzere bazı EKG derivasyonlarında görülebilir.

3- Atriyal siklus uzunluğu (gözle görünür olduğunda) – yani, iki atriyum aktivasyonu arasındaki aralık – çoğunlukla değişkendir ve <200 ms'dir (>300 bpm).

Ayırıcı tanı

En belirgin olarak atriyal taşikardılar ve atriyal flutter ve ayrıca daha seyrek olan sık atriyal ektopi veya hatta ikili antegrad atriyoventriküler düğüm iletimi formları gibi çeşitli supraventriküler aritmiler hızlı düzensiz RR aralıkları sergileyebilirler ve AF'yi taklit edebilirler (1). Çoğu atriyal taşikardi ve flutter en az 200 ms'lik daha uzun atriyal siklus uzunluğu göstermektedir. Antiaritmik ilaç alan hastalar AF sırasında daha yavaş atriyal siklus uzunluğuna sahip olabilirler. AF'yi seyrek rastlanan ve düzensiz RR aralıkları gösteren diğer supraventriküler ritmlerden veya yaygın gözlenen ventrikül ekstra-sistollerinden ayırt etmek için çoğunlukla aritmi sırasında kaydedilen bir EKG'ye ihtiyaç duyulmaktadır (1,6). Her şüpheli AF atağında atriyal aktiviteyi değerlendirmek için yeterli süre ve kaliteye sahip 12 derivasyonlu bir EKG kaydı alınmalıdır. Bazen, ventrikül hızı yüksek olduğunda; Valsalva manevrası, karotid masajı veya intravenöz (i.v.) adenozin uygulaması ile meydana gelen atriyoventriküler düğüm blokajı atriyum aktivitesinin açığa çıkartılmasına yardımcı olabilir (58).

Saptama ;

Düzensiz bir nabız her zaman AF şüphesini doğurmalıdır; ancak AF tanısının koyulması için bir EKG kaydı gereklidir. AF'nin EKG özelliklerine sahip olan ve 12 derivasyonlu bir EKG'nin kaydedilmesine izin verecek kadar uzun veya bir ritm şeridinde en az 30 s süren tüm aritmiler AF olarak kabul edilmelidir (21,32). AF'de kalp hızı standart bir 12 derivasyonlu EKG'de 10 s'lik şeritte RR aralık sayısının (25 mm/s'de kaydedilen) altı ile çarpılmasıyla hesaplanabilir. AF ile ilgili komplikasyon riski kısa AF epizotları ve aritminin sürekli formları arasında farklı değildir (25). Dolayısıyla, AF ile ilgili komplikasyonların (örn., inme) önlenmesi için paroksizmal AF'nin saptanması önemlidir. Bununla birlikte, kalp pilleri, defibrilatörler veya diğer implante cihazlar ile saptananlar gibi kısa "atriyal yüksek hız epizotları" süreleri birkaç saati aşmadığı sürece tromboembolik komplikasyonlar ile ilişkili olmayabilirler. AF, başlangıçta bir iskemik inme veya GİA gibi kendini gösterebilir ve çoğu hastada AF'nin ilk tanısı konulmadan önce sıklıkla kendi

kendine sonlanan asemptomatik aritmi nöbetleri olduğu söylenebilir. AF nüks oranı ilk tanıdan sonraki birinci yılda %10'dur ve ardından her yıl için yaklaşık %5'tir. Komorbiditeler ve yaş; hem AF progresyonunu, hem de komplikasyon gelişimini anlamlı olarak hızlandırmaktadır (21,40).

Doğal seyir ;

AF kısa, seyrek epizotlardan daha uzun ve daha sık ataklara ilerlemektedir. Zaman içinde (yıllar), birçok hastada sürekli AF formları gelişecektir. AF başlatıcı durumları bulunmayan hastaların yalnızca küçük bir kısmı birkaç on yıl boyunca paroksizmal AF'de kalacaktır (AF hastalarının %2-3'ü) (59). Paroksizmal AF nükslerinin dağılımı rastgele değil, kümelenmiş şekildedir (21). "AF yükü" tek tek hastalarda aylar ve hatta yıllar boyunca belirgin derecede farklılık gösterebilir (21). Asemptomatik AF başlangıç tablosunun ısrarcı veya paroksizmal olmasından bağımsız olarak, semptomatik hastalarda bile yaygındır. Bu, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesini amaçlayan tedavilere devam edilmesi/bu tedavilerin kesilmesi konusunu önemli oranda etkileyen bir durumdur.

Atriyal fibrilasyon tipleri

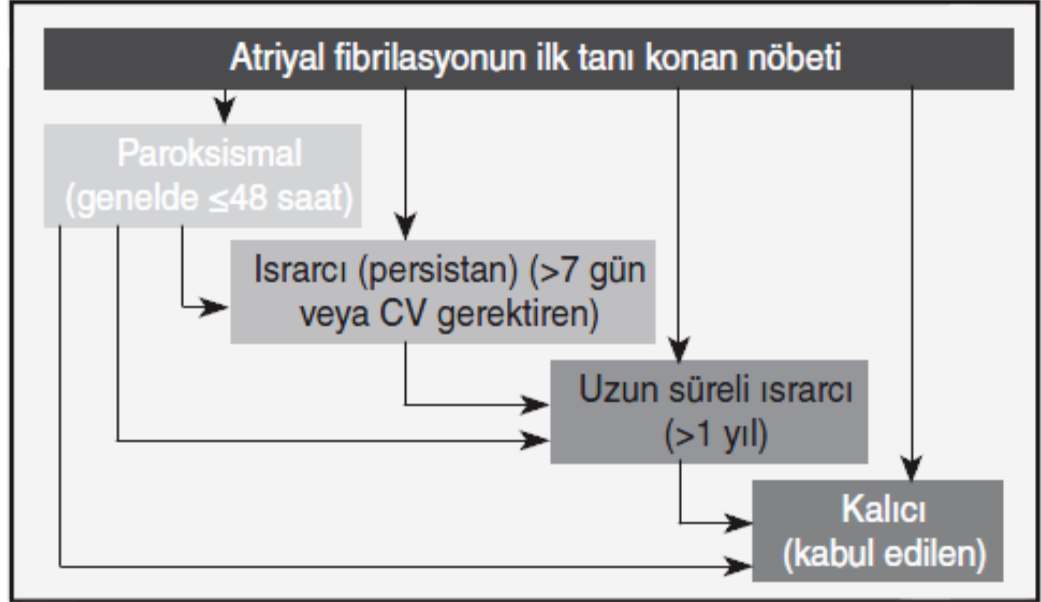
Klinik olarak, aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipinin ayrımının yapılması mantıklıdır: 1) ilk kez tanı alan, 2) paroksizmal, 3) ısrarcı, 4) uzun süre ısrarcı ve 5) sürekli AF (6) (Şekil 1).

- (1) **İlk kez AF** sergileyen her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan AF'si olan bir hasta olarak kabul edilmektedir.
- (2) **Paroksizmal AF**, çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir – bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.
- (3) **İsrarcı (persistan) AF**, bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırma gerektiğinde mevcuttur.
- (4) **Uzun süreli ısrarcı AF**, (long standing persistan) bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüştür.
- (5) **Kalıcı(permanent) AF**, aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritm kontrolü girişimleri, tanım itibarıyla, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir

ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden adlandırılmaktadır.

Sessiz AF (asemptomatik) AF, ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanınabilir. Sessiz AF, geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir.

Lone AF (tek başına AF) terimi ise ; 60 yaşın altında , hipertansiyon veya herhangi bir yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda görülen AF formudur. Daha düşük tromboembolik risk ve yapısal kalp hastalığı bulunmamasından dolayı anti-aritmik ilaçların daha güvenli kullanılabilmesi, lone AF ‘un öne çıkan özelliklerindendir (1).



Şekil-1; Farklı AF tipleri. AF = atriyal fibrilasyon. CV = kardiyoversiyon. Aritmi paroksismalden (kendi kendine sonlanan ve çoğunlukla <48 saat süren) ısrarcıya [kendi kendine sonlanmayan veya kardiyoversiyon (CV) gerektiren], uzun süreli ısrarcı (1 yıldan daha uzun bir süre süren) ve nihayetinde kalıcı (kabul edilen) AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir. İlk başlayan AF tekrarlayan atakların ilki olabilir veya halihazırda kalıcı olarak adlandırılabilir.

İlk değerlendirme ;

Şüpheli veya bilinen AF'si olan hastadan kapsamlı bir tıbbi öykü alınarak şu sorular sorulmalıdır (6).

- Nöbet sırasında kalp ritmi düzenli mi düzensiz mi hissediliyor?
- Orta veya ağır düzeyde ataklar sırasında herhangi bir semptom var mı? – şiddet CCS-SAF skoruna benzer **EHRA skoru** kullanılarak ifade edilebilir
- Nöbetler sık mı, yoksa seyrek mi ve uzun mu, yoksa kısa mı?
- Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, inme, diyabet veya kronik pulmoner hastalık gibi bir eşlik eden hastalık öyküsü var mı?
- Alkol kötüye kullanımı alışkanlığı var mı?
- Ailede AF öyküsü var mı?

(CCS-SAF = Kanada Kardiyovasküler Derneği Atrial fibrilasyonda Şiddet; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği).

AF hastalarının akut tedavisi semptomların ortadan kaldırılmasına ve AF ile ilişkili riskin değerlendirilmesine yönelik olmalıdır. Klinik değerlendirme; EHRA skorunun belirlenmesini (bkz: tablo 4), inme riskinin hesaplanmasını ve AF'ye yatkınlaştıran durumları ve aritminin komplikasyonlarının araştırılmasını içermelidir. On iki derivasyonlu EKG yapısal kalp hastalığı belirtileri için incelenmelidir (örn., akut veya uzak miyokart enfarktüsü, LV hipertrofisi, dal bloğu veya ventriküler pre-eksitasyon, kardiyomiyopati belirtileri veya iskemi).

Tanısal değerlendirme

Yakın zamanda önerilen semptom skoru (EHRA skoru) AF sırasında gözlenen semptomların değerlendirilmesi için basit bir klinik araç sağlamaktadır. EHRA skoru yalnızca AF'ye atfedilebilen ve sinüs ritminin yeniden sağlanması veya etkili hız kontrolü ile düzelen veya azalan semptomları değerlendirmektedir. AF tipini belirlemek için aritmi atağının başlangıç zamanı tespit edilmelidir (*Şekil 1*). AF süresi 48 saatin altında olan çoğu hastada inme riski olmaksızın düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kardiyoversiyon sağlanabilir. Eğer AF süresi >48 saat ise, veya süreye dair şüphe varsa, akut rahatsızlığı olan hastalardaki zorluğuna ve acil koşullarda temininin zor olmasına rağmen; TÖE, kardiyoversiyondan önce intrakardiyak trombüsün dışlanması için kullanılabilir (60). TTE

klirik karar alımına yön vermek için yararlı bilgiler sağlayabilir ancak LAA trombusünü dışlayamaz.

AF ile ilgili semptomların sınıflandırması (EHRA skoru)	
EHRA sınıfı	Açıklama
EHRA I	“Semptom yok”
EHRA II	“Hafif semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	“Ciddi semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA III	“Özürlülüğe yol açan semptomlar”; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.

Tablo 4: EHRA Sınıflaması

AF’si ve akut kalp yetersizliği belirtileri olan hastalarda acil hız kontrolü ve sıklıkla kardiyoversiyon gerekmektedir. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda LV ve valvüler işlevlerin ve sağ ventrikül basıncının değerlendirilmesi amacıyla acil bir ekokardiyogram yapılmalıdır (25).

İnme veya GİA’sı olan hastalarda çoğunlukla acil bilgisayarlı tomografi (BT) ile hızlı bir inme tanısı ve yeterli serebral revaskülarizasyon gereklidir. Hastalar inme riski için değerlendirilmelidirler. Kardiyoversiyon gerekmeyen (örn., AF 24-48 saat içinde sonlanan) ve tromboembolik komplikasyon riski düşük olanlar (hiçbir inme risk faktörünün bulunmaması) hariç çoğu AF hastası antikoagülasyona ihtiyaç duyacaktır (6).

Semptomların ve komplikasyonların ilk tedavisinden sonra, AF’nin altta yatan nedenleri araştırılmalıdır. Bir ekokardiyogram seyrek rastlanan konjenital kalp hastalığının yanı sıra ventriküler, valvüler ve atriyal hastalığın saptanmasında yararlıdır. *Tiroid fonksiyon testleri* (çoğunlukla serum tiroid uyarıcı hormon ölçümü), bir tam kan sayımı, bir serum

kreatinin ölçümü ve *proteinüri* analizi, *kan basıncı* ölçümü ve *diabetes mellitus* testi (çoğunlukla bir açlık glukoz düzeyi ölçümü) yararlıdır. Hepatik fonksiyon için bir serum testi seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Koroner arter hastalığı belirtileri veya risk faktörleri olan hastalarda bir stres testi mantıklıdır. Israrcı LV işlev bozukluğu belirtileri ve/veya miyokart iskemisi belirtileri olan hastalar *koroner anjiyografi* için adaydır (6).

Klinik izlem

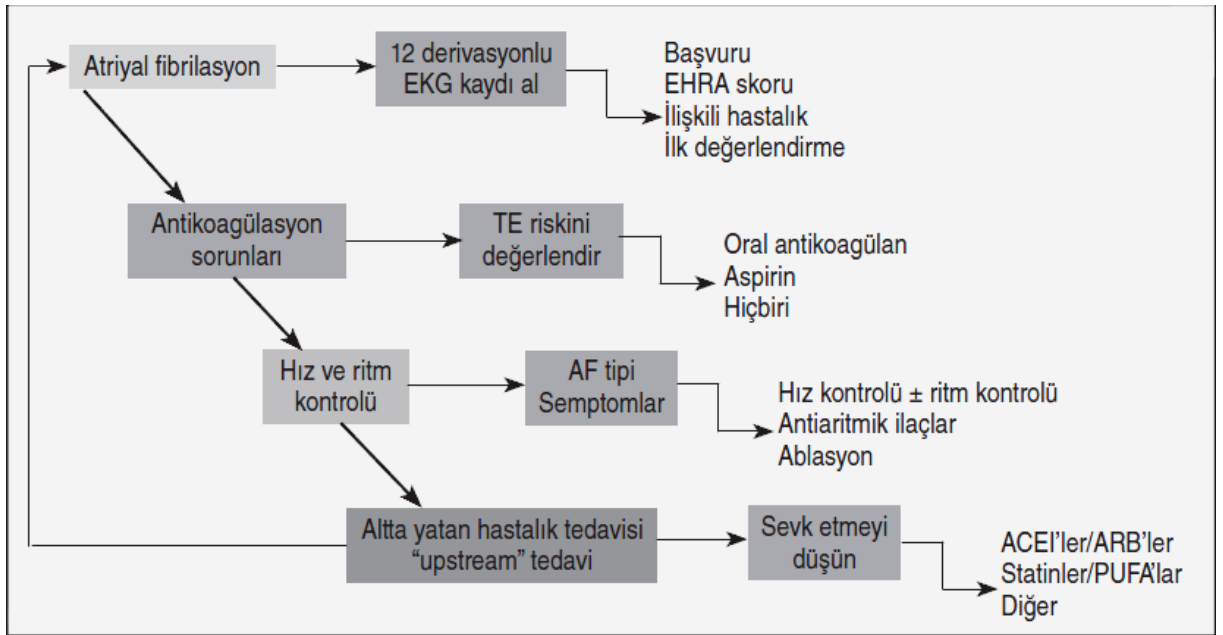
AF hastasının izlemi sırasındaki önemli konular aşağıda sıralanmıştır:

- Risk profili değişmiş midir, özellikle antikoagülasyon endikasyonu açısından, (örn., yeni diyabet veya hipertansiyon)?
- Antikoagülasyon gerekli mi – Yeni risk faktörleri gelişmiş midir veya antikoagülasyon ihtiyacı geçmiş midir; örn., düşük tromboembolik riski olan bir hastada postkardiyoversiyon?
- Semptomları tedavi ile iyileşmiş midir; eğer iyileşmemişse, başka bir tedavi düşünülmeli midir?
- Proaritmi belirtileri veya proaritmi riski var mıdır; varsa, bir antiaritmik ilaç dozu azaltılmalı mı veya başka bir tedaviye değiştirilmeli mi?
- Antiaritmik ilaçlara rağmen, paroksizmal AF ısrarcı/kalıcı bir forma ilerleme göstermiş mi, böyle bir durumda, başka bir tedavi düşünülmeli mi?
- Hız kontrol yaklaşımı doğru şekilde çalışıyor mu; istirahat halinde ve egzersiz sırasındaki kalp hızı hedefine ulaşılmış mı?

İzlem vizitlerinde; 12 derivasyonlu bir EKG, ritmin ve hızın belgelenmesi ve hastalık ilerlemesinin araştırılması amacıyla kaydedilmelidir. Antiaritmik ilaç tedavisi altında olanlar için; PR, QRS veya QT aralıklarının uzaması, sürekli olmayan ventrikül taşikardi veya duraklamalar gibi potansiyel proaritmik EKG öncülerinin değerlendirilmesi önemlidir. Eğer herhangi bir semptom kötüleşmesi meydana gelirse; kan testlerinin tekrar edilmesi, uzun vadeli EKG kayıtlarının alınması ve yeniden bir ekokardiyogram yapılması düşünülmelidir. Antikoagülasyon, hız kontrol ilaçları, antiaritmik ilaçlar veya girişimsel tedavi seçeneklerinin hangisi olursa olsun, farklı tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları konusunda hasta tam olarak bilgilendirilmelidir. Ayrıca, “tek başına” veya idiyopatik AF’si olan hastanın; kardiyovasküler hastalık dışlandıktan sonra, iyi prognoz hakkında bilgilendirilmesi uygun olacaktır (6).

2.8. Tedavi

AF hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ; antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler halihazırda semptomları hafifletebilir ancak semptomların ortadan kalkması; kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritm kontrolü tedavisi gerektirebilir (Şekil 2) (6).



Şekil 2- AF'si olan hastalar için tedavi kaskadı. ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF = atriyal fibrilasyon; ARB = anjiyotensin reseptör blokeri; PUFA = çoklu doymamış yağ asidi; TE = tromboembolizm.

1. Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi

AF tedavisinin başlıca amaçlarından biri inme gibi tromboembolik komplikasyonların önlenmesidir ve bu konuda warfarin'in aspirin'e olan üstünlüğü net bir şekilde anlaşılmıştır (61). Bununla birlikte warfarin tedavisi sırasındaki hemoraji riskinden dolayı , warfarin sadece tromboemboli riski hemoraji riskinden fazla olan hastalarda tercih edilmelidir. Bu yüzden AF hastaları arasında warfarin kullanımı için uygun adayları belirlemek adına risk

sınıflandırması yapmak kullanışlı ve yerinde olacaktır. İskemik inme ve sistemik tromboembolizmin en güçlü öngördürücüleri, inme veya geçici iskemik atak öyküsü ve mitral darlığıdır. İnme öyküsü ve AF’u olan hastalar sadece aspirin ile tedavi edildiklerinde bu hastaların yeniden inme geçirme oranı yıllık %10-12 ‘dir. Risk spektrumunun diğer tarafına bakıldığında ise , tek başına(lone) AF ‘u olan hastalarda inme geçirme oranı 15 yılda sadece %1.3 ‘ tür. İnme öyküsü olmayan ve non-valvuler AF’li hastalarda inme için risk faktörleri; hipertansiyon, diyabet, >70 yaş olmak ve kalp yetmezliğidir (1).

İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ila ciddi LV sistolik işlev bozukluğunun varlığı çok değişkenli analizde inme için bulunan tek bağımsız ekokardiyografik risk faktörüdür. TÖE’de, LA trombüs varlığı (göreceli risk (RR) 2.5; $p=0.04$), kompleks aortik plaklar (RR 2.1; $P < 0.001$), spontan ekokontrast (RR 3.7; $P < 0.001$) ve düşük LAA hızları (≤ 20 cm/s; RR 1.7; $P < 0.01$) inme ve tromboembolizmin bağımsız öngördürücüleridir. Paroksizmal AF’si olan hastalar, risk faktörleri varlığında, ısrarcı veya kalıcı AF ile benzer bir inme riskine sahip olarak kabul edilmelidirler (6).

İnme ve tromboembolizm için risk sınıflandırması

Çeşitli klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çeşitli inme riski şemalarının yayınlanmasına yol açmıştır. Çoğu, inme riskini (yapay olarak) “yüksek”, “orta” ve “düşük” risk tabakalarına kategorize etmiştir. En basit risk değerlendirme şeması *Tablo 4*’de gösterildiği üzere CHADS₂ skorudur. CHADS₂ [kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atrial Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup 2 puanın inme veya GİA öyküsü için ve 1’er puanın > 75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (62).

Tablo 5 - CHADS₂ skoru ve inme oranı

CHADS ₂ skoru	Hastalar (n = 1733)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl) ^a (%95 güven aralığı)
0	120	1.9 (1.2-3.0)
1	463	2.8 (2.0-3.8)
2	523	4.0 (3.1-5.1)
3	337	5.9 (4.6-7.3)
4	220	8.5 (6.3-11.1)
5	65	12.5 (8.2-17.5)
6	5	18.2 (10.5-27.4)

*Tablo4'*de gösterildiği gibi, CHADS₂ skoru ve inme oranı arasında net bir ilişki bulunmaktadır(59). Bu şemanın orijinal şekli CHADS₂ skorlarını şöyle sınıflandırmıştır: 0 = düşük risk; 1-2= orta düzeyde risk; ve >2 = yüksek risk.

AF'de İnme Çalışma Grubu non-valvüler AF'si olan hastalarda inmenin öngördürülmesi amacıyla 12 adet yayınlanmış risk-sınıflama şemasının bir karşılaştırmasını yapmıştır ve AF'si olan hastalarda inme riskinin sınıflaması için tasarlanan yayınlanmış şemalar arasında önemli, klinik açıdan anlamlı farklar olduğu sonucuna varmıştır. Çoğunda inme için çok zayıf bir öngördürücü değer bulunmuştur; ayrıca, bireysel risk kategorilerine yerleştirilen hastaların oranı şemalar arasında geniş çapta farklılık göstermiştir. CHADS₂ skoru çoğu hastayı “orta düzeyde risk” grubunda kategorize etmiştir ve tüm grup genelinde inmenin öngördürülmesi için zayıf bir istatistik değerine sahip bulunmuştur (6). Ayrıca CHADS₂ skoru birçok inme riski faktörünü içermemektedir ve diğer “inme riski değiştiricilerinin” kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. 2010' da yayınlanan son AF kılavuzunda, bu tip yapay kategorilerin öngördürücü değerinin zayıf olması göz önünde bulundurarak, “düşük”, “orta”, ve “yüksek” risk kategorizasyonlarının kullanımı gözden düşürülmeye ve riskin bir süreklilik olduğu tanımlanmaya çalışılmıştır. Dolayısıyla, inme risk faktörlerinin varlığına (veya yokluğuna) dayalı olarak antitrombotik tedavi kullanımı önerilerek, daha ayrıntılı inme riski değerlendirmesi için risk faktörüne dayalı bir yaklaşım desteklenmiştir(25).

“Majör” risk faktörleri (geçmişte “yüksek” risk faktörleri olarak adlandırılan) geçmiş inme veya GİA, veya tromboembolizm ve ileri yaşlı (>75 yaş). Bazı valvüler kalp hastalığı

(mitral darlığı veya yapay kapaklar) bu tip “valvüler” AF hastalarını “yüksek risk” grubunda kategorize edecektir.

Klinik açıdan anlamlı olmayan majör risk faktörleri; (geçmişte “orta düzeyde” risk faktörleri olarak adlandırılan) kalp yetersizliği [sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq 40\%$ olarak tanımlanan, orta ileri sistolik LV işlev bozukluğu], hipertansiyon veya diyabettir. Klinik açıdan diğer majör olmayan risk faktörleri) kadın cinsiyetini, 65-74 arası yaşı ve damar hastalığını (spesifik olarak, miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve PAH) içermektedir.

Valvüler olmayan AF’li olan hastalar için bu risk faktörüne dayalı yaklaşım bir kısaltma ile de ifade edilebilir: **CHA₂DS₂-VASc** [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)](60). Bu şema 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya yaş ≥ 75 için verildiği ve 1’er puanın 65-74 arası yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet, yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik, damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve geçmiş revaskülarizasyon, PAH’a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (Tablo 5). Dolayısıyla, bu kısaltma antikoagülasyon uygulanıp uygulanmayacağına dair kararı etkileyebilecek ilave inme riski faktörlerini değerlendirerek CHADS₂ şemasını genişletmektedir (25)

Majör risk faktörleri	Klinik açıdan önemli majör olmayan risk faktörleri
İnme, GİA veya sistemik embolizm öyküsü Yaş ≥ 75	Kalp yetersizliği veya orta ila ağır derecede LV sistolik işlev bozukluğu (örn., LV EF $\leq 40\%$) Hipertansiyon – diabetes mellitus Kadın cinsiyeti – 65–74 arası yaş Damar hastalığı^a

a Geçmişte yaşanan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı. Güncel gruplardaki gerçek inme oranları bu değerlere göre farklılık gösterebilir.

Tablo 6.1- Non-valvüler AF’de inme ve tromboembolizm risk faktörleri

Majör risk faktörleri	Skor
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/GİA/tromboembolizm	2
Damar hastalığı ^a	1
Yaş 65–74	1
Cinsiyet kategorisi (yani, kadın cinsiyeti)	1

a Geçmişte yaşanan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı. Güncel gruplardaki gerçek inme oranları bu değerlere göre farklılık gösterebilir

Tablo 6.2- CHA₂DS₂-VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skorlama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü-temelli yaklaşım

(Not: Maksimum skor 9'dur çünkü yaş 0, 1 veya 2 puan katkıda bulunabilir)

CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	Hastalar (n = 7329)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl) ^b
0	1	%0
1	422	%1.3
2	1230	%2.2
3	1730	%3.2
4	1718	%4.0
5	1159	%6.7
6	679	%9.8
7	294	%9.6
8	82	%6.7
9	14	%15.2

Tablo 6.3- CHA₂DS₂-VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranı

Antitrombotik tedavi için güncel öneriler

Antitrombotik tedavi için öneriler yüksek, orta veya düşük risk kategorilerine yapılan yapay bir sınıflandırmadan çok, inme ve tromboembolizm için risk faktörlerinin varlığına (veya yokluğuna) dayandırılmalıdır. CHADS₂ inme risk sınıflama şeması; özellikle birinci basamak bakım doktorları ve uzman olmayan doktorlar için uygun olan, başlangıç için basit (veya kolay hatırlanan) bir inme riski değerlendirme aracı olarak kullanılmalıdır. Başlangıç olarak hastada yapay kapak varlığı yada kapak hastalığı olması durumunda hasta valvuler AF sınıfına girmekte ve bu hastalarda warfarin tedavisi önerilmektedir. CHADS₂ skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.0-3.0 aralığında bir INR değerine ulaşmak için ayarlanmış bir dozda VKA tedavisi gibi kronik OAK tedavisi önerilmektedir.

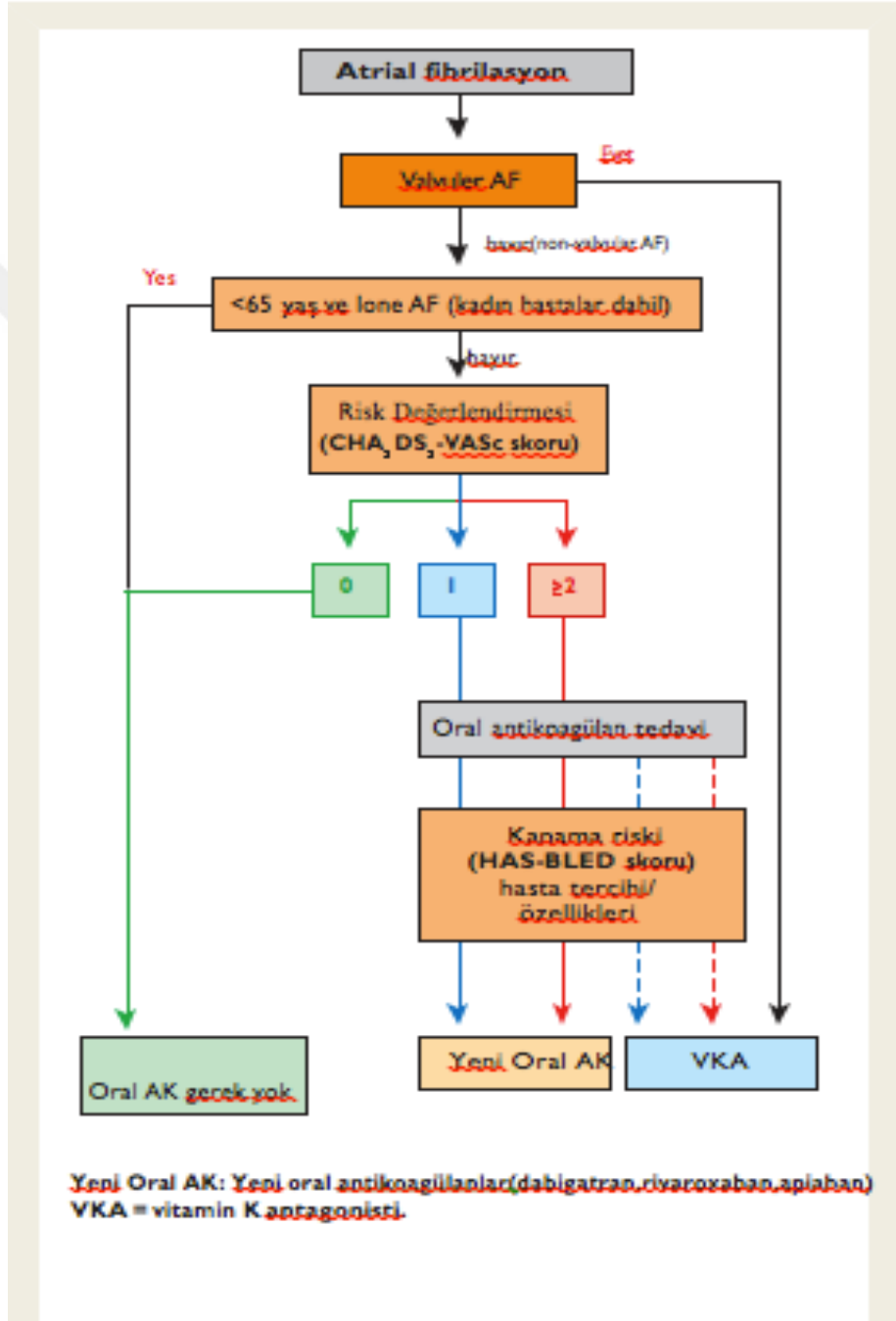
CHA₂DS₂ skoru 0-1 olan hastalarda veya daha ayrıntılı bir inme riski değerlendirmesinin endike olduğu durumlarda, tromboembolizm için diğer risk faktörlerini de içeren, daha kapsamlı faktöre dayalı bir yaklaşımın kullanılması önerilmektedir. Bu risk faktörüne dayalı yaklaşım CHA₂DS₂-VASc skoru şeklinde, puana dayalı bir skorelama sistemi olarak da ifade edilebilir.

OAK'nin düşünüldüğü tüm olgularda, hasta ile tedavinin olumlu ve olumsuz yanları tartışılmalı, kanama komplikasyonu riski, ayarlanmış kronik antikoagülasyonun güvenli şekilde sürdürülebilirliği ve hasta tercihlerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Son zamanlarda direkt trombin inhibitörü dabigatran ve faktör 10a inhibitörleri apixaban ve rivaroxaban'ın warfarin ve aspirin ile yapılan kıyaslamalı çalışmaları bu ilaçların tromboembolide en az warfarin kadar etkili olduğunu göstermiştir. 2012 yılında ESC AF ile ilgili tedavi kılavuzu yayınlayarak tedavi önerilerini güncellemiştir. (bkz: şekil 3) (6). Bu kılavuzda AF hastalarında özellikle aspirin ile yapılan çalışmalarda oral antikoagülan ve yeni çıkan oral antikoagülanlarla yapılan çalışmalarda aspirin tromboemboli korunmasındaki yetersizlik ve aspirin'e bağlı olan daha fazla veya benzer kanama oranları sebebiyle tromboemboli korunmasında tek başına aspirin önerilmemektedir. Kılavuz warfarin ya da yeni oral antikoagülan tedavi kullanmayı red eden ya da kullanamayan hastalarda, aspirin ve klopidoğrel kombinasyonunu önermektedir. Tek başına aspirin ancak

çok yüksek kanama riski dolayısıyla aspirin ve klopidoğrel kombinasyonu kullanamayan hastalarda önerilmektedir (6).

Bu yeni kılavuz önerilerle birlikte CHA₂DS₂-VASc 1 ve üstünde olan tüm hastalarda yeni çıkan oral antikoagülanlar (dabigatran,rivaroxaban,apixaban) ya da warfarin kullanımı önermektedir. Bunun tek istisnası ise 1 puan alan 65 yaş altı lone AF'ye sahip bayan hastalardır. Kılavuz bu hasta grubunda tedavi önermemektedir (6).



Şekil 3: 2012 yeni AF kılavuz güncellemesine göre tromboemboli profilikasisi

Kanama riski

Kanama riski değerlendirmesi antikoagülasyona başlamadan önce hasta değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. AF'si olan daha yaşlı hastaların da antikoagüle edilmelerine rağmen, intraserebral hemoraji oranları güncel raporlarda tipik olarak %0.1 ile 0.6 arasında olup geçmişten önemli ölçüde daha düşüktür. Bu daha düşük antikoagülasyon şiddetini, daha dikkatli doz düzenlemesini veya daha iyi hipertansiyon kontrolünü yansıtabilir. İntrakraniyal kanama >3.5-4.0'lık INR değerleri ile artmaktadır ve daha düşük INR düzeylerine karşı 2.0 ila 3.0 arasında INR değerlerinde kanama riskinde hiçbir artış gözlenmemektedir (6). EuroHeart Anketi'ne ait AF'si olan 3978 Avrupalı deneği içeren bir "gerçek yaşam" grubu kullanılarak, yeni bir basit kanama riski skoru, HAS-BLED (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol) elde edilmiştir (Tablo 7) (63). AF hastalarında kanama riskinin değerlendirilmesi için ≥ 3 şeklindeki bir skorun "yüksek riski" gösterdiği HAS-BLED skorunun kullanılması mantıklı gibi görünecektir ve VKA veya aspirin olmasına bakılmaksızın, antitrombotik tedaviye başladıktan sonra hastanın dikkatlice ve düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir (6).

Tablo 7- HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler

Harf	Klinik özellikler ^a	Verilen puanlar
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer işlevi (her biri 1 puan)	1 veya 2
S	Inme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR'ler	1
E	Yaşlılar (örn., yaş >65)	1
D	İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2
		Maksimum 9 puan

a Hipertansiyon 160 mmHg'nin üzerinde sistolik kan basıncı olarak tanımlanmaktadır.

“Anormal böbrek işlevi” kronik diyaliz veya böbrek naklinin bulunması veya serum kreatinin ≥ 200 mmol/L olarak tanımlanmaktadır.

“Anormal karaciğer işlevi” kronik karaciğer hastalığı (örn., siroz) veya biyokimyasal anlamlı karaciğer hasarı kanıtı (örn., aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz/alkalin fosfataz $>3x$ üst normal limit ile birlikte, bilirubin >2 x üst normal limit vs.).

“Kanama” geçmişe ait kanama öyküsünü ve/veya kanama diyatezi, anemi gibi kanama yatkınlığını referans almaktadır.

“Labil INR’ler” terapötik aralıkta geçen zamanın düşük olması (yani, $<60\%$) veya stabil olmayan/yüksek INR’leri referans almaktadır.

İlaç/alkol kullanımı antiplatelet ajanlar, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar gibi eşzamanlı ilaç kullanımını veya alkol kötüye kullanımını referans almaktadır.

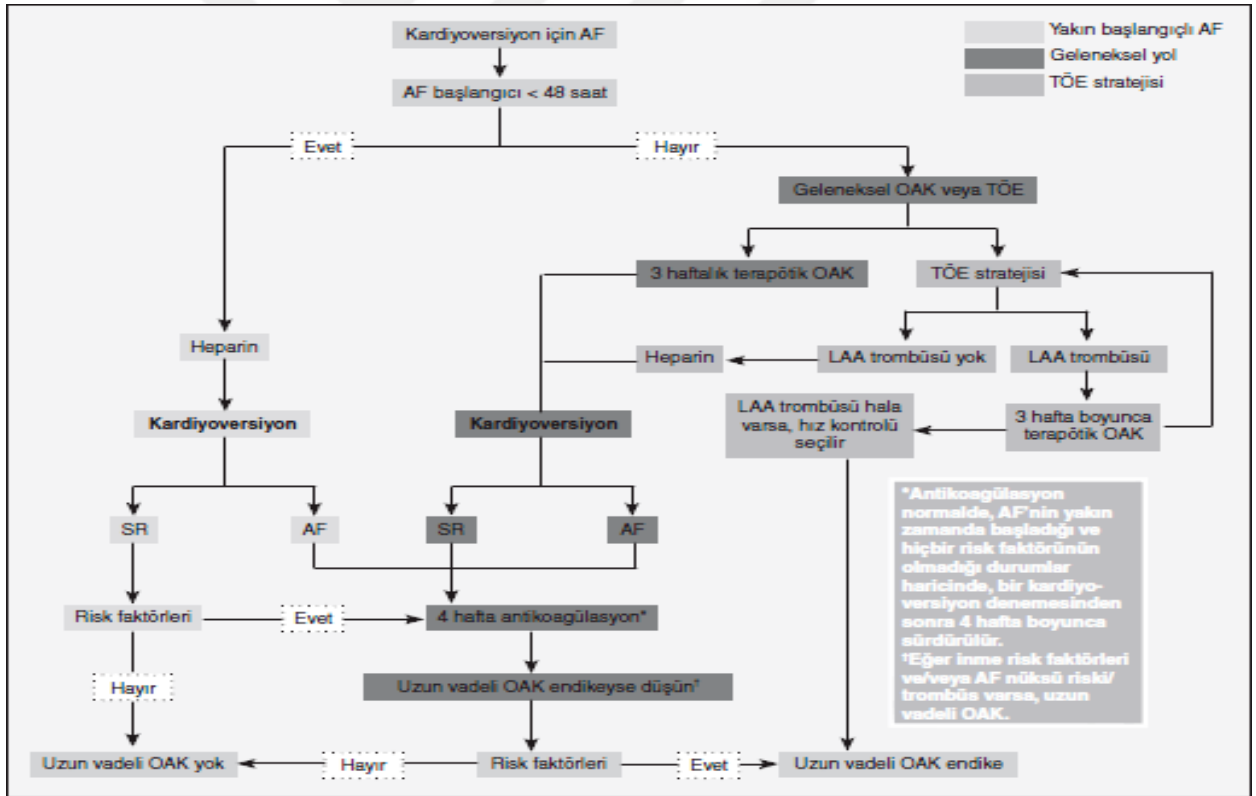
Kardiyoversiyon

Kardiyoversiyonun ardından artmış tromboembolizm riski iyi bilinmektedir. Dolayısıyla, 48 saatin üzerinde AF veya süresi bilinmeyen AF için elektif kardiyoversiyondan önce antikoagülasyon zorunlu kabul edilmektedir. Kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca VKA tedavisi (INR 2.0-3.0) verilmelidir. Kardiyoversiyondan sonra, sol atriyum/LAA işlev bozukluğuna bağlı (atriyal stunning) tromboembolizm riski nedeniyle en az 4 hafta boyunca VKA’ya devam edilmelidir. İnme veya AF nüksü için risk faktörleri bulunan hastalarda, kardiyoversiyonun ardından sinüs ritminin görünür idamesinden bağımsız olarak VKA tedavisine yaşam boyu devam edilmelidir. AF başlangıç süresi kesin olarak < 48 saat olan hastalarda, kardiyoversiyon i.v unfraksiyone heparin (UFH) altında uygun bir şekilde yapılabilir ve tedaviye infüzyon şeklinde veya subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile devam edilebilir. İnme için risk faktörleri bulunan hastalarda , OAK’ye kardiyoversiyondan sonra başlanmalı ve OAK’ye yaşam boyu devam edilmelidir. INR terapötik düzeyde olana kadar (2.0-3.0) UFH’ye veya DMAH’a devam edilmelidir. Tromboembolik risk faktörleri olmayan hastalarda OAK gerekmemektedir. Hemodinamik instabilitesi olan ve AF süresi 48 saatin üzerindeki hastalarda (anjina, miyokart enfarktüsü, şok veya pulmoner ödem), acil kardiyoversiyon yapılmalı ve kardiyoversiyondan önce UFH veya DMAH uygulanmalıdır. Kardiyoversiyondan sonra, OAK başlanmalı ve heparin INR terapötik düzeye (2.0-3.0) gelene kadar devam ettirilmelidir. OAK tedavisinin süresi (4 hafta veya yaşam boyu) inme risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (6).

Transözofageal ekokardiyogram kılavuzluğunda kardiyoversiyon

Kardiyoversiyondan önceki zorunlu 3 haftalık OAK dönemi, TÖE ile LA veya LAA’de trombüs görülmemişse kısaltılabilir. TÖE yalnızca LAA içindeki veya sol atriyumun herhangi bir yerindeki trombüsü göstermekle kalmayıp, aynı zamanda spontan

eko-kontrast veya kompleks aort plağını da tanımlayabilir. Erken kardiyoversiyon gerektiğinde, Kardiyoversiyon öncesi hasta seçimine veya potansiyel kanama risklerine bağlı olarak OAK verilemediğinde veya yüksek bir LA/LAA trombüs riski olduğunda TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon stratejisi (deneyimli ekip ve uygun olanaklar mevcut ise) 3 haftalık kardiyoversiyon öncesi antikoagülasyona alternatif olarak önerilmektedir (60). Eğer TÖE’de LA trombüsü saptanmazsa, UFH veya DMAH’a kardiyoversiyondan önce başlanmalı ve bu uygulama OAK ile hedef INR’ye ulaşılan kadar sürdürülmelidir. Eğer TÖE’de sol atriyumda veya LAA’da trombüs saptanırsa, en az 3 hafta boyunca VKA (INR 2.0-3.0) tedavisi gerekir ve bu sürenin sonunda TÖE tekrar edilmelidir. Eğer trombüs açıkça çözülmüşse, kardiyoversiyon yapılabilir ve kardiyoversiyondan sonra OAK yaşam boyu devam edilir. Eğer trombüs hala aşıkarsa, özellikle AF ile ilgili semptomlar kontrol edildiğinde, ritm kontrol stratejisi bir hız kontrolü stratejisine değiştirilebilir, çünkü kardiyoversiyonun yapılması halinde yüksek bir tromboembolizm riski vardır (Şekil 4).



Şekil 4- Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi. AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; LA = sol atrium; LAA = sol atriyal apendiks; OAK= oral antikoagülan; SR = sinüs ritmi; TÖE = transözofageal ekokardiyografi.

2. Hız ve ritm tedavisi

a. Akut hız ve ritm tedavisi

AF'si olan hastaların akut tedavisi tromboembolik olaylara karşı akut koruma ve kardiyak fonksiyonun akut iyileşmesi ile gerçekleştirilmektedir. AF ile ilgili semptomların şiddeti sinüs ritminin akut şekilde yeniden sağlanmasına (ağır bozukluk bulunan hastalarda) veya ventrikül hızının akut yönetimine (çoğu diğer hastada) ilişkin kararı etkilemelidir.

Akut hız kontrolü

Uygun olmayan bir ventrikül hızı ve ritmin düzensizliği, AF hastalarında semptomlara ve ağır hemodinamik bozukluğa neden olabilir. Hızlı bir ventrikül yanıtına sahip hastalar çoğunlukla ventrikül hızının akut kontrolüne ihtiyaç duymaktadırlar. Stabil hastalarda, bu β -blokerlerin veya nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin oral yolla uygulanması ile sağlanabilir. Ciddi bozukluk bulunan hastalarda, atriyoventriküler düğüm iletiminin hızlıca yavaşlatılmasında i.v. verapamil veya metoprolol çok yararlı olabilir. Akut koşullarda, hedef ventrikül hızı genellikle 80-100 atım/dk olmalıdır. Seçilmiş hastalarda ve özellikle ileri derecede bozulmuş LV fonksiyonu olan hastalarda, amiodaron kullanılabilir. Yavaş ventrikül hızlarının gözlendiği AF atropine (0.5-2 mg i.v.) yanıt verebilir ancak semptomatik bradikardisi olan birçok hasta acil kardiyoversiyon veya sağ ventriküle geçici bir kalp pili elektrodu yerleştirilmesine ihtiyaç duyabilir (6).

Farmakolojik kardiyoversiyon (ritm kontrolü)

Birçok AF nöbeti ilk saatler veya günler için de kendiliğinden sonlanmaktadır. Eğer tıbbi açıdan endike ise, (örn., ciddi bozukluk bulunan hastalarda), yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik kalan hastalarda veya ritm kontrolü tedavisinin izlendiği hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonuna antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir. Antiaritmik ilaçlar ile konversiyon hızı DCC ile olduğundan daha yavaştır, ancak uyanık sedasyon veya anestezi gerektirmemektedir ve AF nüksünün önlenmesi için antiaritmik ilaç tedavisi seçimini kolaylaştırabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon geçiren çoğu hasta ventriküler proaritmi, sinüs düğümü arresti veya atriyoventriküler blok gibi proaritmik olayların saptanması için ilaç infüzyonu sırasında ve ardından bir süre daha (çoğunlukla ilaç eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar) sürekli tıbbi gözetim ve EKG takibi gerektirmektedir. Farmakolojik kardiyoversiyon için çeşitli ajanlar mevcuttur (*Tablo 8*).

İlaç	Doz	İzlem dozu	Riskler
Amiodaron	1 saat boyunca 5 mg/kg i.v.	50 mg/h	Flebit, hipotansiyon, ventrikül hızını yavaşlatacaktır. Sinüs ritmine gecikmiş AF konversiyonu.
Flekainid	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 200–300 mg p.o.	N/A	Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS süresini ve dolayısıyla QT aralığını uzatabilir; ve atriyal fluttera konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletme bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
İbutilid	10 dakika boyunca 1 mg i.v.	10 dakika beklemeden sonra 10 dakika boyunca 1 mg i.v.	QT aralığının uzamasına ve torsades de pointes'a neden olabilir; anormal T-U dalgaları veya QT uzaması izlenmelidir. Ventrikül hızını yavaşlatacaktır.
Propafenon	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 450–600 mg p.o.		Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS süresini uzatabilir; ventrikül hızını biraz yavaşlatacaktır ancak atriyal fluttera konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletme bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
Vernakalant	10 dakika boyunca 3 mg/kg i.v.	15 dakikalık istirahatten sonra 10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v.'lik ikinci infüzyon	Bu zamana kadar yalnızca klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir; yakın zamanda ruhsatlandırılmıştır.

AKS = akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; i.v.= intravenöz; N/A = uygulanabilir değil; NYHA, New York Kalp Derneği; p.o. = per os; QRS = QRS süresi; QT = QT aralığı; T-U = anormal repolarizasyon (T-U) dalgaları.

Tablo 8- (Yakın zamanda başlayan) AF'nin farmakolojik konversiyonu için ilaçlar ve dozlar

Kısa süreli (özellikle 24 saat) AF'si olan hastalara intravenöz yolla verilen flekainid sinüs ritminin yeniden sağlanması üzerine belirli bir etki göstermektedir (6 saatte %67-92). Oral flekainid uygulaması yeni başlayan AF için etkili olabilir. Önerilen dozlar 200-400 mg'dır . Flekainid anormal LV fonksiyonu ve iskemi dahil altta yatan kalp hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

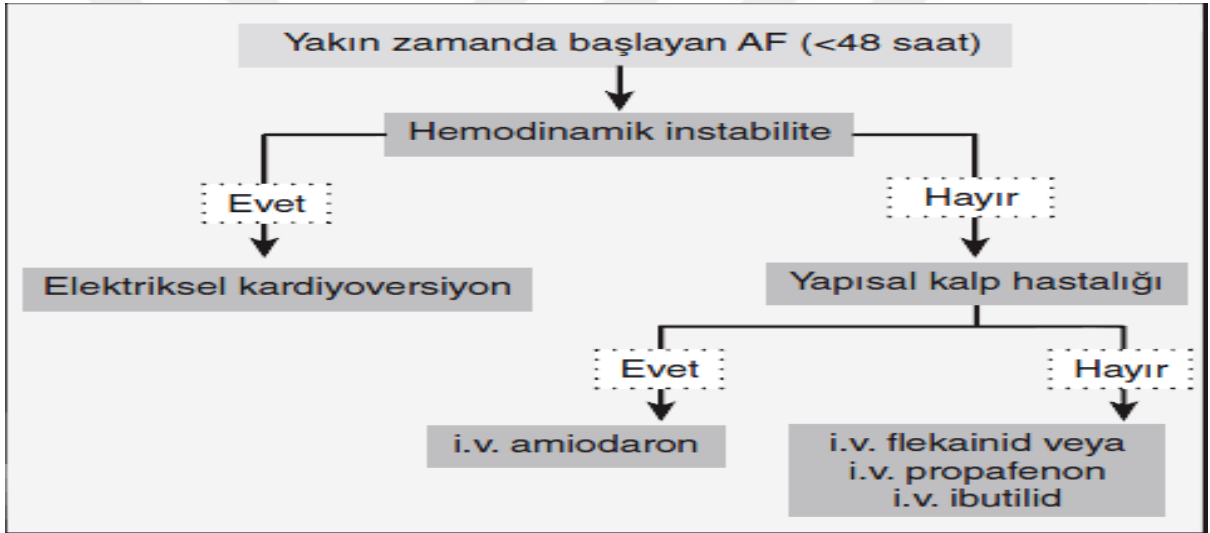
Çeşitli plasebo kontrollü randomize çalışmalar yeni başlayan AF'nin sinüs ritmine dönüşümünde propafenonun etkinliğini göstermiştir. Birkaç saat içinde, beklenen dönüşüm oranı intravenöz kullanımdan sonra %41 ila 91 arasında bulunmuştur. Flekainid ile benzer olarak, propafenon anormal LV fonksiyonu ve iskemi dahil altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Buna ilave olarak, zayıf β -bloke edici özelliklerine bağlı olarak, propafenon ağır obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmamalıdır. Konversiyona kadar geçen zaman 30 dakika ila 2 saat arasında değişmektedir. Propafenon oral yolla uygulanması halinde de etkilidir (2 ila 6 saat arasında konversiyon).

Amiodaron ile kardiyoversiyon, flekainid veya propafenondan birkaç saat sonra meydana gelmektedir. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 24 saatte gözlenen yaklaşık konversiyon oranı, %40-60 düzeyinde iken; amiodaron tedavisinden sonra bu oran %80-90'a yükselmiştir.

Yeni başlayan AF'li hastalarda, dozlar arasında 10'ar dakika beklenmek suretiyle, her biri 10 dakika boyunca 1 mg'lik bir veya iki infüzyon halinde uygulanan ibutilid, bilinen

az etkili ilaçları içeren bir kontrol grubunu veya plasebo kontrollü, çeşitli randomize çalışmalarda 90 dakika içinde ~ %50 oranında konversiyon oranları göstermiştir. Konversiyona kadar geçen zaman ~ 30 dakikadır. En önemli yan etki çoğunlukla sürekli olmayan polimorfik ventrikül taşikardisidir ancak DCC gerekebilir ve QTc aralığının ~ 60 ms kadar artması beklenmektedir. Bununla birlikte, ibutilid atriyal flutter konversiyonu için daha etkilidir.

Özet olarak, yeni başlayan AF'si olan uygun hastalarda (genelde 48 saatten kısa süren), sinüs ritmine farmakolojik kardiyoversiyon için intravenöz flekainid veya propafenon (altta yatan yapısal kalp hastalığının olmadığı durumlarda) veya amiodaron (yapısal hastalık bulunduğunda) denenebilir. (Şekil 5). Beklenen konversiyon oranı ~15-120 dakika içinde $\geq$ %50'dir (6).



Şekil 5- Farmakolojik kardiyoversiyon için değerlendirilen hastalarda yakın zamanda başlayan AF'nin doğrudan akımla konversiyonu ve farmakolojik kardiyoversiyonu. AF = atriyal fibrilasyon; i.v. = intravenöz.

Doğru akım kardiyoversiyon (DCC)

DCC AF'nin sinüs ritmine konversiyonu için etkili bir yöntemdir. Üç hafta boyunca yeterli antikoagülasyonun veya AF'nin kesin bir başlangıçtan itibaren <48 saat sürdüğünün belgelenememesi durumunda, atriyal trombusların dışlanması için TÖE yapılmalıdır (bkz. Şekil 4). Eğer asistoli veya bradikardi meydana gelirse, bir kalp pili kateteri veya harici pil petlerine ihtiyaç duyulabilir. Başarılı DCC genellikle şok uygulamasından sonra iki veya dahfazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Kardiyoversiyonun riskleri ve komplikasyonları esas olarak trom-

boembolik olaylar, kardiyoversiyon sonrası aritmiler ve genel anestezi riskleri ile ilişkilendirilmektedir. İşlem kardiyoversiyondan önceki haftalarda yeterli antikoagülasyon ile veya işlemten önce sol atriyum trombuslarının dışlanması ile azaltılabilen, %1-2 oranında tromboembolizm riski ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle yapısal kalp hastalığı olan yaşlı hastalar başta olmak üzere, sinüs düğümü işlev bozukluğu olan hastalarda, yeterli bir kaçış ritmi olmayan uzamış sinüs arresti meydana gelebilir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi tehlikeli aritmiler hipokalemi, digitalis intoksikasyonu veya doğru olmayan senkronizasyon varlığında ortaya çıkabilir.

DCC'den sonra meydana gelen nüksler üç faza ayrılabilir:

- (1) DCC'den sonraki ilk birkaç dakika içinde meydana gelen, hızlı nüksler.
- (2) DCC'den sonraki ilk 5 gün içinde meydana gelen erken nüksler.
- (3) Daha sonra meydana gelen geç nüksler.

AF nüksüne yatkılaştıran faktörler yaş, kardiyoversiyondan önceki AF süresi, geçmiş nüks sayısı, artmış LA boyutu veya azalmış LA fonksiyonu, ve koroner kalp hastalığı veya pulmoner veya mitral kapak hastalığıdır. Uzun-kısa intervaller şeklinde gelen atriyal ektopik vurumlar, daha yüksek kalp hızları ve atriyal iletimde varyasyonlar AF nüksü riskini arttırmaktadır (25). Amiodaron, ibutilid, sotalol, flekainid ve propafenon gibi antiaritmik ilaçlar ile ön tedavi sinüs ritminin yeniden sağlanma olasılığını arttırmaktadır (64,65).

b. Uzun vadeli tedavi

AF'si olan hastaların klinik tedavisi aşağıda belirtilen beş amacı içermektedir:

- (1) Tromboembolizmin önlenmesi.
- (2) Semptomların ortadan kaldırılması.
- (3) Eşzamanlı kardiyovasküler hastalığın optimal tedavisi.
- (4) Hız kontrolü.
- (5) Ritm bozukluğunun düzeltilmesi.

Hız ve ritm kontrolünün karşılaştırılması

AF'nin başlamasından sonraki ilk tedavi her zaman yeterli antitrombotik tedaviyi ve ventrikül hız kontrolünü içermelidir. Eğer hedef sinüs ritminin yeniden sağlanması ve sürdürülmesi ise, sürekli sinüs ritmi sürekli hale gelmedikçe, hız kontrol ilacına izlem

boyunca devam edilmelidir. Amaç, nükseden AF'nin meydana geldiği zamanlarda ventrikül hızının yeterli düzeyde kontrol edilmesidir.

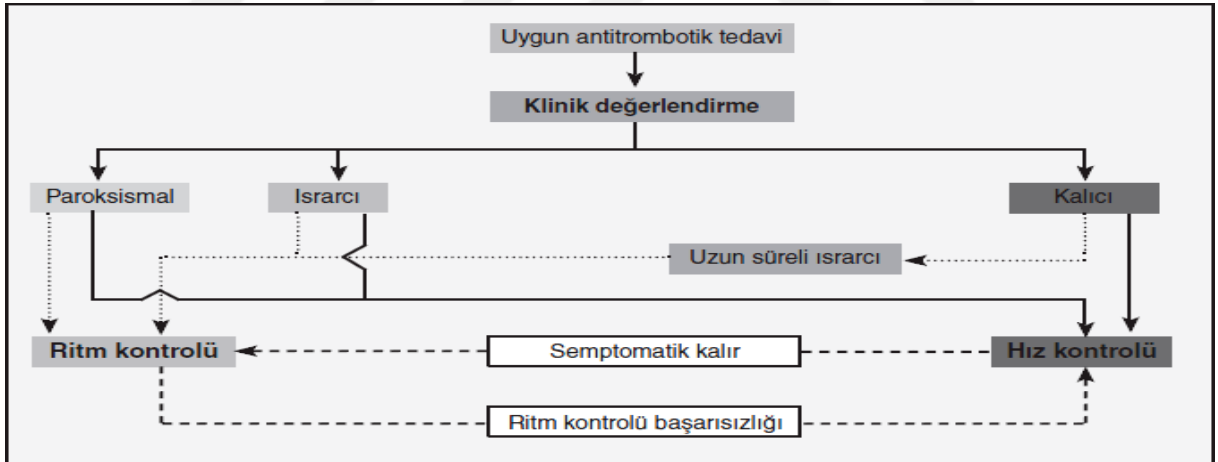
AF'si olan hastalarda hız kontrolüne karşı ritm kontrolü stratejilerinin sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar mevcuttur ve bunlar arasında Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması (AFFIRM) hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite (birincil sonuç) veya inme oranı açısından tedavi stratejileri arasında hiçbir fark bulmamıştır (66). Israrcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü (RACE) çalışması kardiyovasküler mortalitenin ve morbiditenin önlenmesi için (bileşik sonlanım noktası) hız kontrolünün ritm kontrolünden aşağı olmadığını göstermiştir (67). Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği (AF-CHF) çalışması LVEF'si $\leq$ %35, konjestif kalp yetersizliği semptomları ve AF öyküsü olan, hız veya ritm kontrolüne randomize edilmiş hastalar arasında kardiyovasküler mortalite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği kötüleşmesini içeren ikincil sonuçlarda hiçbir fark gözlemlenmemiştir (68). AFFIRM çalışmasına göre sinus ritminin devamı bağımsız olarak mortalite azalması (%53'lük bir azalma) ile ilişkili bulunurken, anti-aritmik ilaç tedavisi artmış mortalite (%49'luk bir artma) ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden anti-aritmik ilaçlar ile sinus ritm idamesinin potansiyel faydaları anti-aritmik ilaç kullanımının yan etkileri ile ortadan kalkmıştır. Bu sonuçlar göstermiştir ki majör yan etkiler görülmeden sinus idamesinin devamı sağ kalım üzerine olumlu etkiler yapabilir (1,6).

AFFIRM çalışmasının sonuçları tüm AF hastalarına atfedilmemelidir. Ritm kontrolü ile hız kontrolü stratejisi arasındaki karar birçok faktör gözönüne alınarak, her hasta için bireyselleştirilmelidir. Bu faktörler ; semptomların sıklığını ve ciddiyetini, LA (sol atriyum) boyutlarını, komorbid durumları, önceki kardiyoversiyonlara yanıtı, hasta yaşını, kullanılan anti-aritmik ilaç ve yan etkilerini, hastanın bireysel tercihini içerir (1,6). (Şekil 6)

AFFIRM çalışması; >65 yaş ve asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda hız kontrol stratejisinin ritm kontrol stratejisine göre daha uygun olduğunu açıkça göstermiştir. >65 yaş ve yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan ve <65 yaş persistan AF hastalarında sinus ritmini yeniden sağlamak için elektriksel veya medikal kardiyoversiyon denenmelidir. Eğer AF bir yıldan uzun süredir devam ediyorsa veya sol atriyum boyutları çok artmışsa (>5.0cm), normal sinus ritmi sağlansa bile erken dönemde AF nüks olasılığı hayli fazladır ve bu hastalar için en iyi tedavi stratejisini belirlerken bu

riskin gözönüne alınması yerinde olacaktır. Kardiyoversiyon sonrası bir sonraki AF atağını ertelemek için anti-aritmik ilaç tedavisi kararı; hastanın isteğine , erken rekürrens riskine ve daha önceki kardiyoversiyonlar arasında normal sinüs ritminde kalma süresine göre verilir. Eğer AF atakları arasında 6 aydan fazla süre geçiyorsa, günlük anti-aritmik ajan kullanmadan sadece kardiyoversiyon ile tedavi uygundur. Ancak AF kardiyoversiyon sonrası birkaç ay içinde tekrarlıyorsa, günlük ritm kontrol ilacı gerekmektedir (1,6).

Farmakolojik ritm kontrol stratejisi sadece günlük ilaç tedavisini içermez. Aralıklı (epizodik) ilaç tedavisi (‘‘hap cepte’’) yaklaşımı da nadir AF atakları olan hastalar için uygun ve yararlıdır. Aralıklı ilaç tedavisi AF atağının başlangıç ve sonlanımının tamamen farkında olan , tek başına AF ‘u veya minimal yapısal kalp hastalığı olan hastalar için akla yatkın bir seçenektir. Bu tedavi seçeneği için kullanılan tipik ilaç rejimi sınıf IC anti-aritmik ajanlara (örn.,flekainid, propofenon) ek olarak kardiyoversiyon öncesi hız kontrolü sağlamak için kısa etkili bir beta bloker (örn.,propranolol) veya kalsiyum kanal blokeridir. Nadir AF atağı yaşayan çoğu hasta günlük anti-aritmik tedavinin yan etkilerini ve maddi külfetini elimine ettiği için aralıklı (‘‘hap cepte’’) tedavi rejimini tercih etmektedir (1,6).



Şekil 6- Hız ve ritm kontrol stratejilerinin seçimi. AF sırasında kalp hızı doğal olarak yavaş olmadığı sürece, AF’si olan çoğu hastada hız kontrolüne ihtiyaç duyulmaktadır. Hastanın yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olması veya semptom derecesi, daha genç yaş veya daha yüksek aktivite düzeyleri gibi faktörler nedeniyle bir ritm kontrol stratejisinin seçilmesi halinde, ritm kontrolü hız kontrolüne eklenebilir. Kalıcı AF, AF kategorisi ‘‘uzun süreli ısırcı’’ olarak yeniden tanımlandığında, sinüs ritminin yeniden sağlanması mümkün olmadığı sürece, hız kontrolü ile yönetilmektedir. Paroksismal AF, özellikle semptomatikse ve altta yatan kalp hastalığı hafif veya hiç yoksa, çoğu kez bir ritm kontrol stratejisi ile yönetilmektedir. Sürekli çizgiler birinci basamak yönetim stratejisini göstermektedir. Kesikli çizgiler geri çekilme amaçlarını temsil etmektedir ve noktalı çizgiler seçilmiş hastalarda kullanılabilen alternatif yaklaşımları göstermektedir.

i. Uzun vadeli hız kontrolü

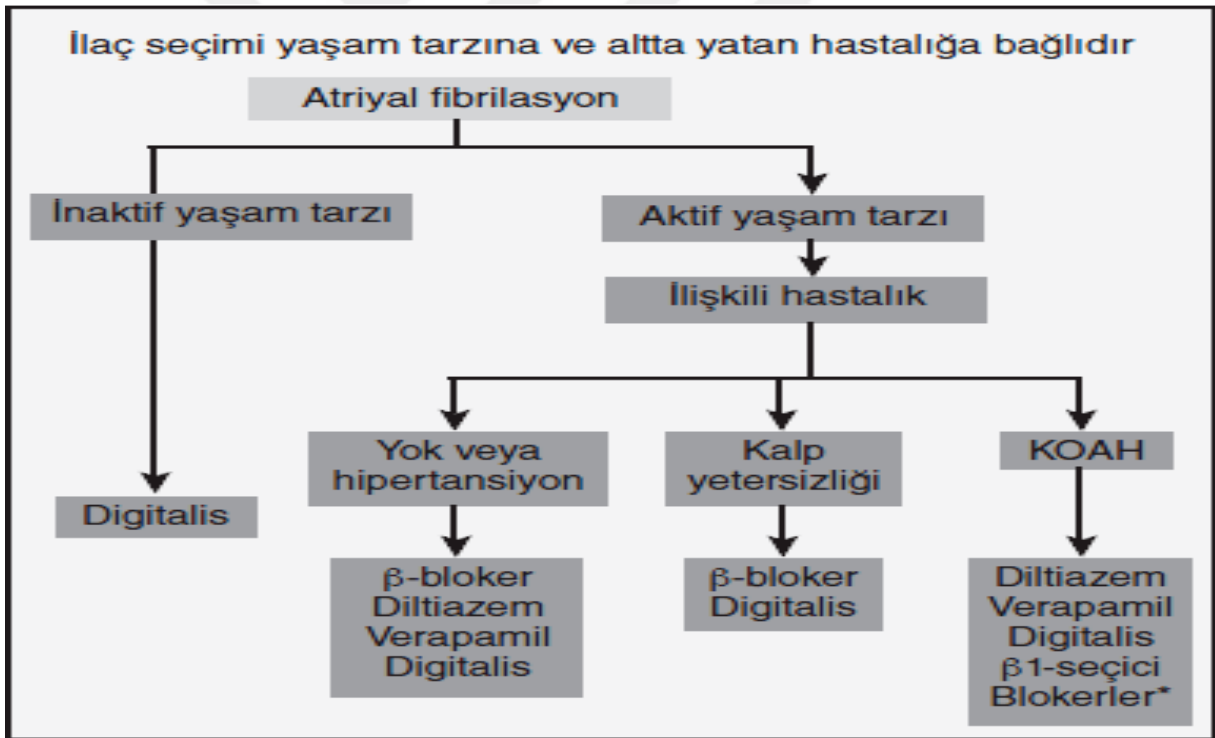
AF'de düzensiz bir ritm ve yüksek bir ventrikül hızı; çarpıntı, dispne, yorgunluk ve baş dönmesi gibi semptomlara neden olabilir. Ventrikül hızının yeterli kontrolü ventrikül dolumu için yeterli zamana ve taşikardiyomiyopatinin önlenmesine imkan tanıyarak, semptomları azaltabilir ve hemodinamik bulguları iyileştirebilir (6). AF hastalarında kalp hızları egzersiz ve dinlenme sırasında ölçülmelidir. Dinlenme anında optimal kalp hızı 60-75 / dk olmalıdır, hedef kalp hızı hafif-orta egzersizde (örn., hızlı yürüme) 90-115/dk, ağır egzersizde ise 120-160/dk olmalıdır (1,6).

AF sırasında ventrikül hızının ana belirleyicileri; atriyoventriküler düğümün iletim karakteristikleri ve refrakterliği, sempatik ve parasempatik tonustur. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digital glikozidleridir. İlaç kombinasyonları gerekli olabilir. Dronedaron da AF nöksleri sırasında kalp hızının etkili şekilde düşürülmesinde etkili olabilir. Amiodaron, başka şekilde hız kontrolünün sağlanamadığı bazı hastalar için uygun olabilir. Bir β -bloker ve digitalis kombinasyonu kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olabilir. Hız kontrolüne yönelik ilaçların seçimi yaşa, altta yatan kalp hastalığına ve tedavi hedefine bağlıdır (Şekil 7).

Hız kontrolü için ilaçlar şunlardır :

- β -blokerler özellikle AF ile ilişkili olarak meydana gelen semptomatik miyokart iskemisinde ve yüksek adrenerjik tonus varlığında yararlı olabilir. Kronik tedavi sırasında, β -blokerlerin plaseboya ve digoksine karşı yapılan çeşitli çalışmalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. AFFIRM'de, β -blokerler sıkı hız kontrolünün sağlanması için yaygın şekilde kullanılmıştır.
- Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil ve diltiazem) AF'nin akut ve kronik hız kontrolü için etkilidir. Bu ilaçlar negatif inotropik etkileri nedeniyle sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Digoksin ve digitoksin istirahat halinde (egzersiz halinde değil) kalp hızı kontrolü için etkilidir. Bir β -bloker ile kombine halde, kalp yetersizliği olan veya olmayan hastalarda etkili olabilir. Digoksin (yaşamı tehdit eden) olumsuz olaylara neden olabilir ve dolayısıyla dikkatlice uygulanmalıdır. Diğer ilaçlar ile etkileşimler meydana gelebilir.

- Dronedaron, istirahat halinde ve egzersiz sırasında kalp hızını anlamlı olarak azaltarak, kronik tedavi için hız kontrolü sağlayan bir ilaç olarak etkilidir. Dronedaron etkileri diğer hız kontrol ajanlarının etkilerine aditifdir. Ayrıca, AF relapsları sırasında kalp hızını başarılı bir şekilde düşürmekte (69), ancak kalıcı AF için halihazırda onay almamıştır.
- Amiodaron, etkili bir hız kontrol ilacıdır. İntravenöz amiodaron hemodinamik açıdan hasta kişilerde etkilidir ve iyi tolere edilmektedir. Amiodaron ayrıca konvansiyonel önlemler etkili olmadığında, kronik tedavi için kullanılabilir ancak tiroid işlev bozukluğu ve bradikardi gibi ciddi kalp dışı olumsuz olaylara neden olabilir. Çoğunlukla ritm kontrolü için başlanan amiodaron, AF'nin kalıcı hale gelmesi durumunda hız kontrolü için farkında olunmayarak kullanılmaya devam edilebilir. Daha güvenli ajanlar uygun olduğu sürece, amiodaron bu durumda kesilmelidir (1,6).



Şekil 7- Hız kontrolü. KOAH = kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Hız kontrolünün non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digoksin ile yeterli olmaması halinde KOAH'da küçük dozlarda selektif β_1 blokerleri kullanılabilir. Glukozidlere, β -blokerlere veya non-dihidropiridin kalsiyum antagonistlerine yanıt vermeyen hastalarda hız kontrolü için amiodaron da kullanılmaktadır. Nükseden atrial fibrilasyon nöbetleri olan hastada hız kontrolü için dronedaron da kullanılabilir.

ii. Uzun vadeli ritm kontrolü (Tablo 9, Şekil 8)

Ritm kontrolü tedavisine başlamanın ana hedefi AF ile ilgili semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Bunun aksine, asemptomatik hastalar (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenler) genel olarak antiaritmik ilaç almamalıdır.

- **β -blokerler** tirotoksikoz ve egzersiz ile indüklenen AF haricinde nükseden AF'nin önlenmesinde yalnızca orta düzeyde bir etki göstermektedirler.
- Flekainid sinüs ritminin korunma olasılığını yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır. Flekainid ilk olarak paroksizmal AF için değerlendirilmiştir ancak DCC'den sonra sinüs ritminin korunması için de kullanılmaktadır. Anlamli yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir ancak koroner arter hastalığı olan hastalarda veya azalmış LVEF'si olanlarda kullanılmamalıdır. Özellikle sol dal bloğu başta olmak üzere, intraventriküler iletim gecikmesi olduğunda flekainid kullanırken önlemler alınmalıdır. Flekainidin AF'yi hızlı ventrikül yanıtli atriyal fluttera dönüştürme potansiyeli nedeniyle eşzamanlı atriyoventriküler düğüm blokajı önerilmektedir.
- Propafenon nükseden AF'yi engellemektedir. Buna ilave olarak, propafenon zayıf bir β adrenoreseptör bloke edici etkiye sahiptir. Anlamli yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir. Flekainid ile benzer şekilde, propafenon koroner arter hastalığı veya azalmış LVEF'si olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Amiodaron, propafenona ve sotalole göre AF nükslerini daha iyi önlemektedir. Amiodaron diğer antiaritmik ilaçlar ile yapılan tedaviye rağmen, sık, semptomatik AF nüksleri olan hastalarda iyi bir terapötik seçenektir. Çoğu diğer ajandan farklı olarak, amiodaron kalp yetersizliği olan hastalar da dahil olmak üzere yapısal kalp hastalığı olan hastalarda güvenli şekilde uygulanabilir (70). İlaç ile indüklenen torsades de pointes riski olasılıkla çoklu iyon kanalı inhibisyonuna bağlı olarak, "saf" potasyum kanal blokerlerine göre amiodaron ile daha düşüktür. Bununla birlikte, ilaç ile indüklenen proaritmik amiodaron ile görülmektedir (71) ve QT aralığı yakından takip edilmelidir.
- Sotalol Amiodaron atriyal fibrilasyon Etkinlik Çalışması'nda (SAFE-T), sotalolün sinüs ritmini korumadaki etkinliği iskemik kalp hastalığı bulunan hasta alt gruplarında amiodarondan düşük bulunmamıştır ($P = 0.53$) (72). Sotalol ile

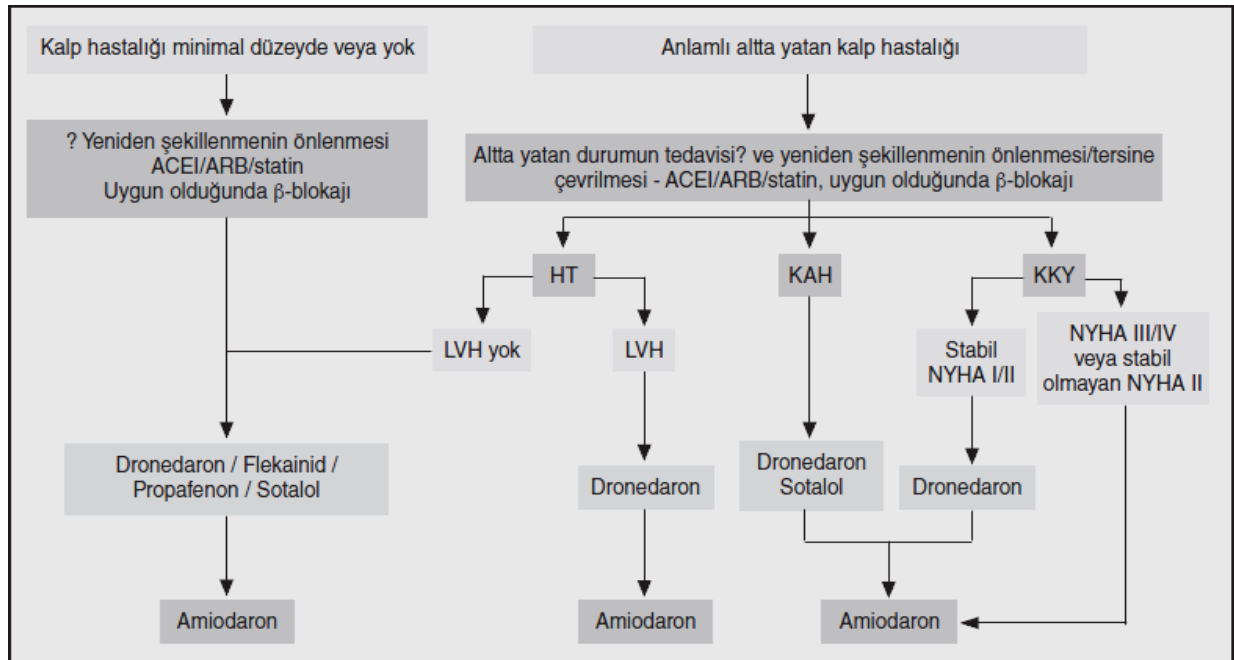
gözlenen ilaç ile indüklenen proaritmi, QT aralığının aşırı uzamasına ve/veya bradikardiye bağlıdır (73). QT uzaması 115 ve anormal TU dalgaları (71) için dikkatli takip zorunludur. 500 ms'nin üzerinde QT aralığına ulaşan hastalarda, sotalol durdurulmalıdır veya doz azaltılmalıdır. Kadınlar ve belirgin LV hipertrofisi, ağır bradikardisi, ventriküler aritmileri, böbrek işlev bozukluğu veya hipokalemisi veya magnezemisi olan hastalar artmış proaritmi riski altındadırlar (74).

- Dronedaron; sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanallı bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Sotalol, propafenon ve flekainid ile benzer olarak; sinüs ritmini korumadaki etkinliği amiodaronunkinden daha düşüktür (75). Israrlı AF'si olan 504 hastada yapılan DIONYSOS çalışmasında, dronedaron amiodarona göre daha az etkili ancak aynı zamanda daha az toksik bulunmuştur (75). AF nüksü amiodarona karşı dronedaron kolunda daha sık olarak gözlenmiştir (%24.3'e karşı %36.5). İlacın erken dönemde bırakılması dronedaron ile daha seyrek olma eğilimi göstermiştir (%13.32'e karşı %10.4) ve esas olarak dronedaron grubunda daha az sayıda olan tiroid, nörolojik, cilt ve göz olaylarına bağlı bulunmuştur (75). Dronedaronun güvenlilik profili yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ve kalp hastalığı olan stabil hastalarda avantajlıdır. Sinüs ritminde olan ve ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastalarda yapılan, morbidite azalmasını değerlendiren orta ila ciddi derecede konjestif kalp yetersizliğinde dronedaron ile yapılan antiaritmik çalışma (ANDROMEDA), dronedaron ile gözlenen artmış mortalite nedeniyle erken dönemde sonlandırılmıştır (76). Dronedaron grubundaki ölümler esas olarak kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı olarak meydana gelmiş, herhangi bir proaritmi veya ani ölüm insidansında artış saptanmamıştır.

Altta yatan patolojiye göre anti-aritmik ilaç seçimleri ve yaygın olarak kullanılan antiaritmik ilaçlar için önerilen dozlar ve ana uyarılar Şekil 8 ve Tablo 9 ' da belirtilmiştir (1,6)

Tablo 9 - Yaygın olarak kullanılan antiaritmik ilaçlar için önerilen dozlar ve ana uyarılar

İlaç	Doz	Ana kontrendikasyonlar ve önlemler	Dozun düşürülmesini veya kesilmesini gerektiren EKG özellikleri	AV düğüm yavaşlaması
Disopiramid	100–250 mg t.i.d.	Sistolik kalp yetersizliğinde kontrendikedir. QT'yi uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide kullanılırken, dikkatli olunmalıdır.	QT aralığı >500 ms	Yok
Flekainid	100–200 mg b.i.d.	Kreatinin klirensi <50 mg/mL ise, koroner arter hastalığında ve azalmış LV ejeksiyon fraksiyonunda kontrendikedir.	QRS süresi artışı başlangıca göre >%25	Yok
Flekainid XL	200 mg o.d.	İletim sistemi hastalığı varlığında dikkatli olunmalıdır.		
Propafenon	150–300 mg t.i.d.	Koroner arter hastalığında, azalmış LV ejeksiyon fraksiyonunda kontrendikedir.	QRS süresi artışı başlangıca göre >%25	Hafif
Propafenon SR	225–425 mg b.i.d.	İletim sistemi hastalığı ve böbrek bozukluğu durumlarında dikkatli olunmalıdır.		
d,l-Sotalol	80–160 mg b.i.d.	Anlamli LV hipertrofi, sistolik kalp yetersizliği, önceden varolan QT uzaması, hipokalemi, kreatinin klirensi <50 mg/mL varlığında kontrendikedir. Orta düzeyde böbrek işlev bozukluğu dozun dikkatlice adapte edilmesini gerektirmektedir.	QT aralığı >500 ms	Yüksek dozda β-blokerler ile benzer
Amiodaron	4 hafta boyunca 600 mg o.d., 4 hafta boyunca 400 mg o.d., ardından 200 mg o.d.	QT uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide ve kalp yetersizliğinde dikkatli olunmalıdır. K vitamini antagonistlerinin ve digitoksin/digoksinin dozu azaltılmalıdır.	QT aralığı >500 ms	AF'de 10–12 bpm
Dronedaron	400 mg b.i.d.	NYHA sınıf III-IV veya stabil olmayan kalp yetersizliğinde, QT uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile ve kreatinin klirensi <30 mg/mL olduğunda kontrendikedir. Digitoksin/digoksin dozu azaltılmalıdır. Serum kreatinininde 0.1-0.2 mg/dL'lik yükselmeler yaygındır ve azalmış böbrek işlevini yansıtmamaktadır.	QT aralığı >500 ms	AF'de 10–12 bpm



Şekil 8 - Altta yatan patolojiye göre antiaritmik ilaç seçimi. ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB = anjiyotensin reseptör blokeri; KAH = koroner arter hastalığı; KKY = konjestif kalp yetersizliği; HT = hipertansiyon; LVH = sol ventrikül hipertrofisi; NYHA = New York Kalp Cemiyeti; stabil olmayan = son 4 hafta içinde kardiyak dekompanseasyon.

iii. Sol atriyal kateter ablasyonu

Ablasyon stratejileri çeşitli hasta gruplarında AF'nin tamamen iyileştirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu hastaların uzun vadeli izlemi, sinus ritminin antiaritmik ilaçlar ile olduğundan daha iyi korunduğunu ancak, geç nükslerin seyrek olmadığını düşündürmektedir (77). Genelde, kateter ablasyonu hız ve ritm kontrolü de dahil olmak üzere optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalan AF hastaları için saklanmalıdır. Semptomatik bir hastada bir ablasyon işleminin yapılıp yapılmamasına dair karar alırken, şunlar hesaba katılmalıdır:

- Atriyal hastalık evresi (yani, AF tipi, LA boyutu, AF öyküsü).
- Altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı ve şiddeti.
- Potansiyel tedavi alternatifleri (antiaritmik ilaçlar, hız kontrolü).
- Hasta tercihi.

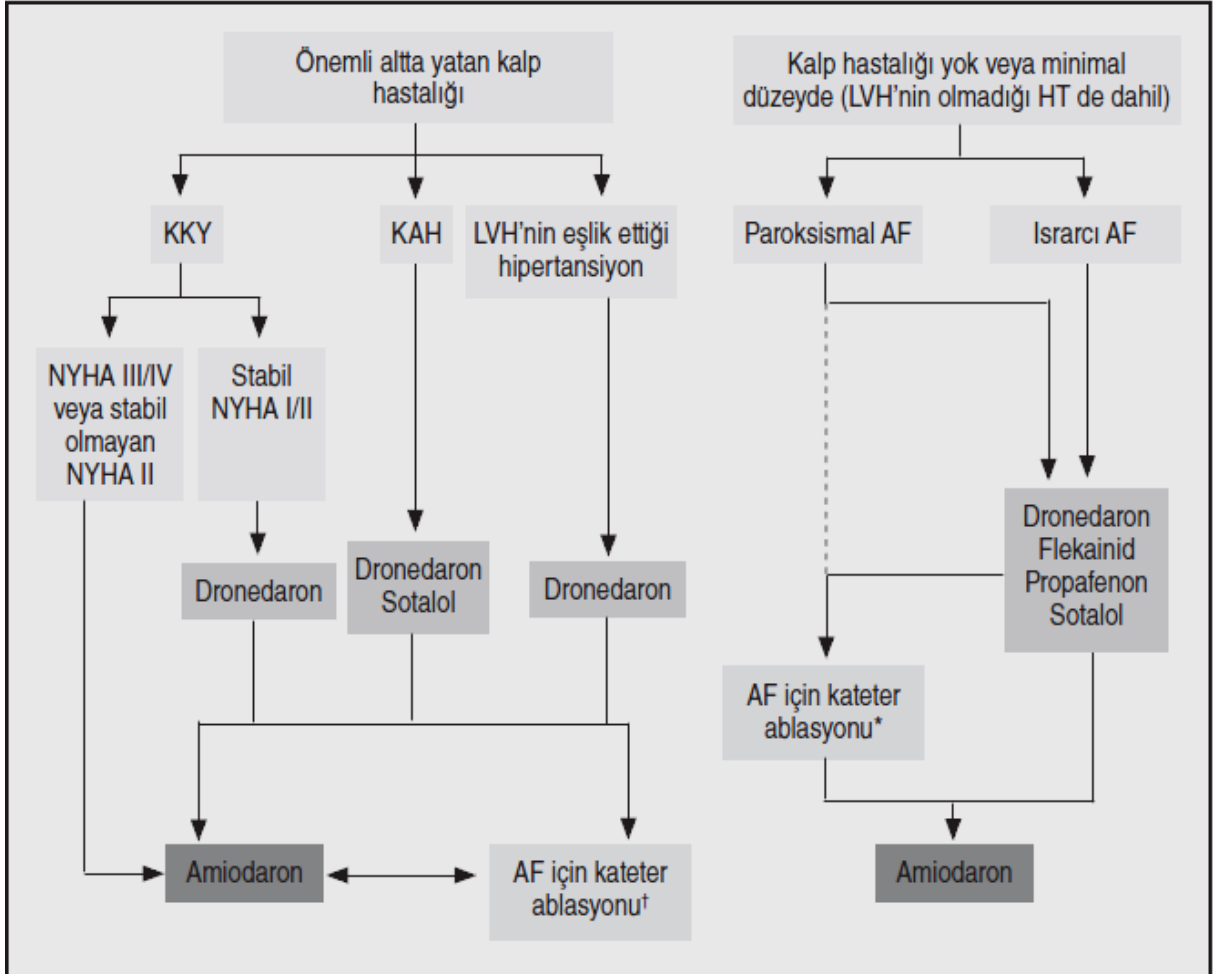
Kateter ablasyonu, çoğunlukla en az bir antiaritmik ilaca dirençli semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalarda yapılmaktadır. Bu uygulama, ablasyondan sonra anlamlı olarak daha iyi bir ritm sonucu gösteren, kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif ve çok sayıda tek merkezli randomize çalışmaların bulguları ile desteklenmektedir. Buna ilave olarak, çoğunlukla paroksizmal AF'si olan hastalarda yapılan ve antiaritmik ilaçlar ile kateter ablasyonunu karşılaştıran çalışmaların meta-analizleri de kateter ablasyonundan sonra açıkça daha iyi bir ritm sonucu göstermiştir (78-83). Bununla birlikte, paroksizmal AF'si olan ve kalp hastalığı minimal düzeyde olan veya hiç olmayan semptomatik hastalarda ritm kontrolüne ulaşmada AF kateter ablasyonunun

potansiyelini ve deneyimli operatörler tarafından yapıldığında tekniğin güvenliliğini değerlendirdiğimizde, ablasyon seçilmiş hastalarda bir başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir (Şekil 9) (1,6).

Isırcı AF'si veya uzun süreli ısırcı AF'si olan ve organik kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, tedavi stratejileri ve kateter ablasyonunun yarar-risk oranı daha az belirlenmiştir. Bu hastalarda yoğun ve sıklıkla tekrar edilen ablasyon işlemleri gerekli olabilir ve ablasyonun düşünülmesinden önce antiaritmik ilaç tedavisine dirençli olmaları gerektiğinin önerilmesi makul gibi görünmektedir. Amiodaron tedavisi

özellikle uzun vadeli tedavi sırasında ciddi ve sık rastlanan olumsuz etkiler ile ilişkilendirilebil-diğinden, daha genç hastalarda amiodaron tedavisine bir alternatif olarak kateter ablasyonunun düşünülmesi mantıklıdır (1,6).

Önemli organik kalp hastalığı olan hastalarda semptomatik paroksizmal ve ısrarcı AF için, antiaritmik ilaç tedavisi kateter ablasyonundan önce önerilmektedir. Bu tip hastalarda, başarılı ablasyonun gerçekleştirilmesi daha zordur. İşlemin gerekliliğinin kanıtı olarak majör semptomlar aritmi ile ilişkilendirilmelidir. Israrcı ve uzun süreli ısrarcı AF ablasyonunun değişken ancak cesaret verici başarı oranları mevcuttur ancak sıklıkla birçok deneme gerektirmektedir. Daha az toksik antiaritmik ilaç tedavisinin başarısızlığından sonra amiodaron tedavisinin mi yoksa kateter ablasyonunun mu uygulanacağı hasta bazında değerlendirilmelidir. Diğer faktörler arasında; hasta yaşı, organik kalp hastalığının tipi ve şiddeti, LA boyutu, komorbiditeler ve hasta tercihi gözönünde bulundurulmalıdır. AF ile ilgili komorbiditesi olan hastaların birincil ablasyon stratejisinden kazanç sağlayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur; örneğin, kalp yetersizliği olan hastalar LA ablasyonundan yarar sağlamaktadırlar çünkü ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz toleransı gibi fonksiyonel sonlanım noktaları anlamlı olarak iyileşebilir (84,85).



Şekil 9 - Yapısal kalp hastalığı olan ve olmayan hastalar için ablasyon ve antiaritmik ilaç tedavisi arasındaki seçim. Önemli bir altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda ve sol ventrikül hipertrofisinin (LVH) olmadığı hipertansiyon (HT) gibi, kalp hastalığı hiç olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, AF'ye yönelik olarak antiaritmik ilaç ve kateter ablasyonu entegrasyonu önerilmiştir. †Daha yoğun LA ablasyonuna ihtiyaç duyulabilir; *çoğunlukla PVI uygundur. AF = atriyal fibrilasyon; KAH = koroner arter hastalığı; KKY = konjestif kalp yetersizliği; HT = hipertansiyon; LVH = sol ventrikül hipertrofisi; NYHA = New York Kalp Cemiyeti; PVI = pulmoner ven izolasyonu. Antiaritmik ajanlar her tedavi kutusu dahilinde alfabetik sırada listelenmektedir. Lütfen birinci basamak tedavi olarak (kesikli çizgi) sol atrium ablasyonunun (LA) hız kontrolüne rağmen yüksek derecede semptomatik kalan ve antiaritmik ilaç tedavisini reddeden, paroksimal AF'si olan ve kalp hastalığı hiç olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için bir Sınıf IIb önerisi olduğunu unutmayınız.

Sol atriyal ablasyon için öneriler ;

- AF ablasyon işleminin bir parçası olarak ablasyon sırasında meydana gelen veya ablasyon işleminden önce belgelenmiş yaygın tip atriyal flutter'ın ablasyonu önerilmektedir. **(Sınıf I-B)**
- Önceden antiaritmik ilaç çalışmasında başarısız olmuş olan semptomatik hastalarda paroksizmal AF için kateter ablasyonu düşünülmelidir. **(Sınıf IIa-A)**
- Antiaritmik tedaviye dirençli olan ısrarcı semptomatik AF'nin ablasyonu bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. **(Sınıf IIa-B)**
- Ablasyondan sonra sistemik oral antikogülasyon yeniden sağlanana kadar DMAH veya intravenöz UFH ile köprüleme tedavisi yapılmalı ve OAK tedavisine ablasyondan sonra en az 3 ay boyunca devam edilmelidir. Takiben, OAK tedavisine devam edilme gerekliliğinin belirlenmesi için bireysel inme risk faktörleri değerlendirilmelidir. **(Sınıf IIa-C)**
- 1 “Majör” (“kesin”) veya en az 2 “klinik açıdan önemli majör olmayan” risk faktörü olan (yani, CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2) hastalarda ablasyondan sonra OAK tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. **(Sınıf IIa-B)**
- Amiodaron da dahil olmak üzere anti-aritmik ilaçlar semptomları kontrol edemediğinde, kalp yetersizliği olan hastalarda AF'un kateter ablasyonu düşünülebilir. **(Sınıf IIb-B)**
- Paroksizmal semptomatik AF'si olan ve altta yatan anlamlı kalp hastalığı olmayan, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan hastalarda antiaritmik ilaç tedavisinden önce AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir. **(Sınıf IIb-B)**
- Antiaritmik ilaçlara karşı dirençli semptomatik uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir. **(Sınıf IIb-C) (25).**

3.1 YAĞ DOKUSU VE FONKSİYONLARI

Yağ dokusu, baskın hücre tipi yağ hücreleri (adipositler) olan yağ dokusunun özelleşmiş bir türüdür. Adipositler yağ doku içinde tek başlarına olabilecekleri gibi küçük gruplar halinde de bulunabilirler. Yağ dokusu vücudun en büyük organlarından biridir. Erkeklerin vücut ağırlığının %15-20'si, kadınlarda ise %20-25'ini oluşturur.

Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur (86,87). Obezite yağ dokusu artışı ile birlikte dir. Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli hacim değışkenliğı gösteren bir dokudur. Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından kontrol edilir.

Yağ hücreleri pasif hücreler değildir. Vücuttaki en büyük enerji deposu olmasının yanı sıra ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücre dir. Yağ hücresi bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir. Nöronal ve hormonal (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler) uyarılara duyarlıdır. Uyarılara sitokin ya da yağ asidi salgılayarak veya yağ asitlerini hücre içine alıp depolayarak yanıt verir. Lipid damlacıkları trigliserid olarak depolanır.

Yağ dokusu kahverengi (multiloküler) yağ dokusu ve beyaz (uniloküler) yağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kahverengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ hücrelerinden farklıdır. Visseral yağ total vücut yağının %10 kadarını oluşturur ve yaşlanma ile bu oran %20'lere kadar artabilir. Beyaz yağ dokusu; viseral yağ dokusu (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan, omental yağ) ve deri altı yağ dokusu olmak üzere iki kısımda incelenir (88,89). Deri altı ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır. Örneğ in, viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır. Viseral yağ dokusunun ven drenajı portal sistemdir ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğ ere gider. Karaciğ erde glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir (90).

Yağ hücresi ve dokusu pasif enerji deposu ve aktif metabolik endokrin organ olarak görev yapar. Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sabit kalır,

sadece hücre büyüklüğü değişir. Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısında ve büyüklüğünde artış), puberte sonrası hipertrofik (sadece hücre çapı ve hacminde büyüme)“tir.

Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, TSH, anjiotensin II gibi), adrenerjik reseptörler (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 reseptör gibi), lipoprotein reseptörler (VLDL, LDL, HDL gibi) ve sitoplazmada bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir (91). Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserid depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır. TSH, TNF- α , tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler yağ hücresinde proliferasyona neden olurlar (88, 90).

Yağ hücresinde ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ (PPAR- γ) yağ hücresi için önemlidir ve nükleer reseptör ailesindendir. Bu reseptör hücrede yağ asitleri, prostanoidler ve tiazolidindion gibi ilaçlar tarafından aktive edilir. PPAR- γ yağ hücresinin farklılaşması ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol oynar ve insüline hassasiyeti sağlar. PPAR- γ , tip 2 diyabetin güçlü belirleyicisidir. Obez insanda PPAR- γ visseral yağ dokusunda deri altı yağ dokusuna göre obezlerde artmıştır. Yağ hücresinden salgılanan TNF- α , resistin ve adiponektin, PPAR- γ ’nın transkripsiyonel olarak kontrolü altındadır ve beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düzenler.

YAĞ DOKUSUNUN GÖREVLERİ

- * Enerji depolama (metabolizma fazlası enerjiyi trigliseridlere çevirerek depolamak, ihtiyaç durumunda, depo trigliseridleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek)
- * Yağda eriyen vitaminleri depolama
- * Fiziksel koruma
- * Isı üretimi

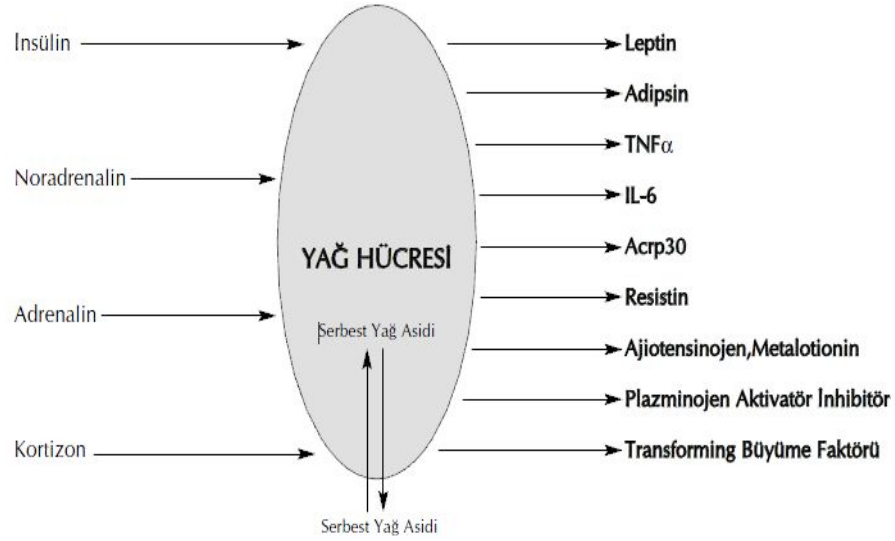
Bu fonksiyonlarına ek olarak adipokinler olarak bilinen otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan bir grup sitokinin sentez ve sekresyonu yağ dokusundan olmaktadır. Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu proteinlerin miktarı da artmaktadır. Bu proteinlerden TNF, interlökin-6 (IL-6) ve resistin obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar (92). Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyarak

insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (93). Fibroblastların adipositlere dönüşümü nükleer transkripsiyon faktörü ve PPAR'leri ile kontrol edilir (94). Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken enerji açığı geliştiği durumlarda, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir (95). Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur.

Obezlerde leptin, resistin, TNF- α , IL-6 ve visfatin plazma düzeyleri artarken adiponektin azalmaktadır. Resistin ve TNF- α , hücrelerde glukoza karşı toleransı bozarken; leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır. Leptin, TNF- α , IL-6, Asilasyon stimulan protein (ASP), IGF-1, prostaglandin gibi yağ hücresinden salgılanan maddelerin yağ hücresi membranında da reseptörleri vardır (96, 97).

Yağ dokusundan salgılanan başlıca proteinler:

- 1- Leptin
- 2- TNF- α
- 3- IL-6
- 4- Makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-I)
- 5- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-I)
- 6- Visfatin
- 7- Adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP)
- 8- Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin proteinleri
- 9- Adiponektin
- 10- Resistin



Şekil 10 Yağ hücresine etki eden bazı hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan maddeler.

3.2 YAĞ HÜCRESEL SALGI ÜRÜNLERİ (ADİPOSİTOKİNLER)

Adipoz doku tanınmadan önce sadece bir enerji deposu ve mekanik bariyer, bundan dolayı da vücuttaki pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Bu nedenle, bilimsel araştırmalar esas olarak lipidlerin biyokimyasal kompozisyonu ve sonuç olarak da termogenezdeki kahverengi adipoz doku üzerinde odaklanmaktaydı. Beklenmedik değişiklik, 1994 sonlarında Friedman grubunun leptini keşfi ile başladı (98).

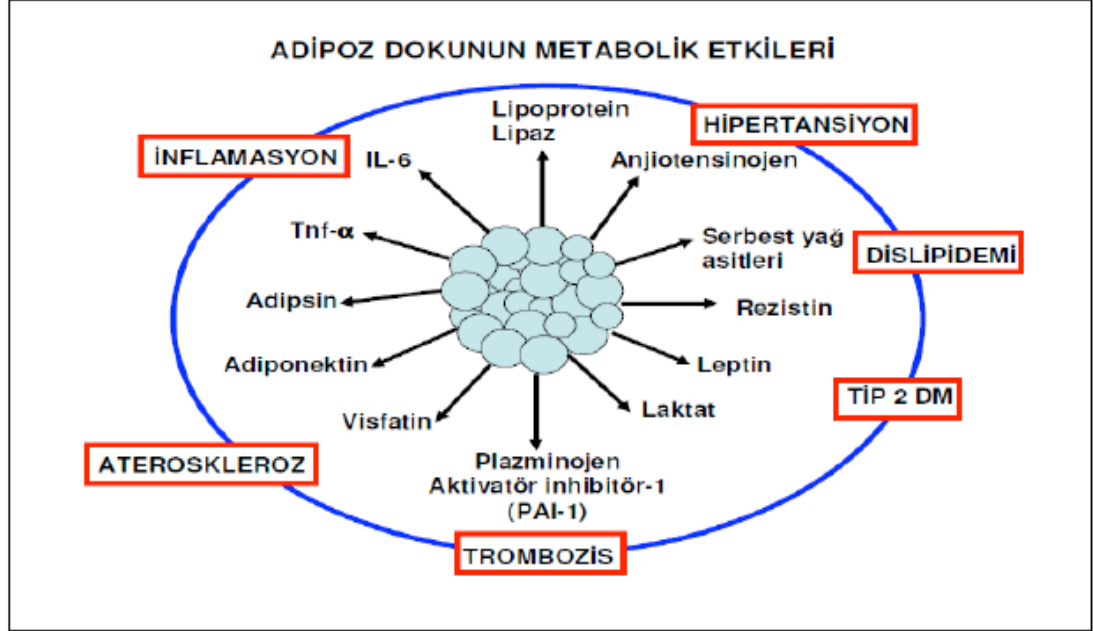
Bu keşiften sonra, adipoz doku geniş çaplı bir araştırma konusu oldu ve şimdiye kadar adipositokin ailesinin 20 civarında üyesi tespit edildi.

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. Esas olarak diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (örneğin TNF- α).
2. Esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar. Ancak, adipositler üretimin tek kaynağı değildir ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde, örneğin bağışıklık kabiliyeti olan hücrelerde de üretilenler (örneğin resistin).
3. Ağırlıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen hormonlar (örneğin leptin ve adiponektin)

Adipositokinlerle ilgili olarak yapılan başka bir sınıflandırma, bunların

varsayılan fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: resistin, TNF- α ve interlökin 6 gibi "insülin direnci-indükleyen faktörler" ve leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi "insülin-duyarlılığı artıran faktörler" (99).



Şekil 11. Adipositokinler ve metabolik etkileri

LEPTİN

Leptin, yağ hücresinden salgılanan, negatif feedback ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayıp enerji harcanmasını artıran hormondur. Enerji homeostazisindeki görevini hipotalamusun arkuat, ventromedial ve dorsomedial nükleuslarında bulunan reseptörleri (Ob-Rb) aracılığı ile gösterir. Nöropeptit-Y(NPY) sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır. Leptin konsantrasyonu çoğunlukla toplam adipoz doku kitlesi ile orantılıdır, yani obezlerde artarken zayıflarda azalır (100). Leptinin en önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır (101). Serum ve yağ dokusunda leptin seviyelerinin düşmesi beyinde enerji açığı bulunduğunu göstermektedir.

TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR-ALFA (TNF- α)

Etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- α reseptörleri aracılığıyla gösteren 26 kDa ağırlığında

bir transmembran proteinidir. Adipoz dokuda hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Viseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır (102). Obez kişilerde adipositlerde ve vasküler bağ dokusu hücrelerinde TNF α reseptörlerinin sentezi artmaktadır (103). TNF- α bu etkileriyle obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabilir. İnsülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe eder (104). Apoptoz yolu ile adiposit yıkımını kolaylaştırarak, lipogenezi inhibe ederek ve lipolizi arttırarak yağ dokusu miktarını ayarlamakta ve obezite üzerinde önemli ölçüde koruyucu etki göstermektedir (105).

İTERLÖKİN-6 (IL-6)

Yağ hücresinden salgılanan ve insülin duyarlılığını etkileyen sitokinlerdendir. Adipoz doku dışında birçok immun hücre (fibroblast, lökositler, endokrin hücreler, miyositler, endotel hücreleri) IL-6 üretebilmektedir. Hem inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkilidir. Egzersize yanıt olarak ilk artan sitokindir. Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir ve kilo kaybıyla azalır. Plazma IL-6 düzeyleri tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından prediktif özelliğe sahiptir (106-108). Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar (91). Plazmada vücut yağ kitlesi ile korele bir şekilde bulunur.

PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR - 1 (PAI-1)

PAI-I serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir ve doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederek endojen fibrinolitik sistemi düzenler (109). Özellikle tromboembolik olaylarda plazma konsantrasyonu artar. Obezitede kardiyovasküler hastalıklar ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişkinin açıklanması bakımından önemlidir. Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi ve insülin aktivitesi, Transforming Growth Factor- β (TGF- β) tarafından bloke edilir. Obezitede ve insülin direnci gelişenlerde plazmada miktarı artar. Viseral yağ dokusundan daha çok salgılanır, fibrinolitik sistemin potent inhibitörüdür ve trombolizi inhibe eder. Plazmadaki miktarı visseral yağ miktarı hakkında bilgi verir (91, 110).

VİSFATİN

Yeni bir adipokin olan visfatin 2004 yılında izole edilmiştir. Visfatin 52 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Gen kodlama bölgesi 491 aminoasitlik yapıyı kodlar (99). Visfatin ekspresyonu; lipopolisakkarit, IL-1B, TNF- α ve IL-6 gibi insülin direncine

zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir (111). Plazma konsantrasyonu intraabdominal yağ kitlesi ile korele bulunmuştur. Ayrıca, yüksek yağ içerikli diyeti takiben plazma visfatin düzeyinde artış meydana gelmesi, visfatinin diyet veya obezitenin tetiklediği insülin direnci üzerinde önemli bir role sahip olduğu ihtimalini akla getirmiştir.

Visfatin yağ depolanması ve hücre farklılaşmasını kolaylaştırıcı etkisi ile adipoz doku üzerinde otokrin/parakrin fonksiyonunun yanında periferik organlarda insülin duyarlılığını düzenleyen endokrin fonksiyona da sahiptir. Visfatinin akut intravenöz verilmesi plazma glukoz düzeyini düşürürken, insülin konsantrasyonu üzerinde bir etkisi yoktur. Bu durum visfatinin insülin sekresyonunu stimüle etmediğini, doğrudan hipoglisemik bir etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır (99).

ADİPSİN

Adipsin 24 kDa ağırlığında yağ hücrelerinden salınan bir proteazdır ve insanda kompleman faktör-D olarak bilinen bir sitokin proteindir (112). Adipsin konsantrasyonu obez kemirgenlerde düşük olmasına karşın, aşırı kilolu insanlarda oldukça yüksektir (yaklaşık 2 kat) (113).

ASİLASYON STİMÜLAN PROTEİN (ASP)

ASP, 14 kDa molekül ağırlığında, arginin içeren bir serum proteindir. Obezlerde plazma konsantrasyonu artmıştır. Adipsin ve ASP birlikte yağ hücre büyüklüğünü düzenler. Bu proteinin olmaması vücut yağının azalmasına, insüline hassasiyetin gelişmesine neden olur (91, 114).

TRANSFORMİNG BÜYÜME FAKTÖRÜ- β (TGF- β)

Değişik hücreler tarafından üretilir. Çok sayıda hücrede büyüme ve hücre tipinin farklılaşmasını sağlar. Migrasyon, adhezyon, yara iyileşmesi, doku yenilenmesi gibi hücrelerel olaylarda etkindir. Preadipositlerin proliferasyonunu artırır (91, 115).

PROSTOGLANDİN I-2 (PGI₂), PROSTOGLANDİN F-2 α (PGF₂ α)

Koagülasyon, ovulasyon, inflamasyon, menstruasyon gibi önemli düzenleyici fonksiyonları vardır. Yağ dokusunda görevi, vazodilatasyonla doku kanlanması ve kapiller permeabilite artışını sağlamaktır (91).

ADİPONEKTİN

Adiponektin (30-kDa adiposit tamamlayıcı-ilişkili protein; Acrp30 olarak da bilinir),

büyüklüğü 180 kDa (heksamer; LMW) ile 400-600 kDa (16-mer; HMW) arasında değişen daha büyük polimerik komplekslere polimerize olan trimerleri oluşturan 247 amino asitlik protein monomeridir (121). Plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur (122). Adiponektin, yağ hücreleri tarafından salınan adipositokinlerden ikinci en çok bilineni olarak görülmektedir. Çeşitli faydalı ve koruyucu etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerin arasında anti-inflamatuar, vasküloprotektif, anti-diyabetik etkileri de vardır.

Adiponektin, özellikle matür adipositlerden salınır ve adiposit diferansiasyonu süresince ekspresyon ve salınımı artmaktadır. Subkutan yağ dokusundan, visseral yağ dokusuna göre daha yüksek adiponektin mRNA ve proteini salınımı olmaktadır (123). İnsanlarda 10 Mg/mL gibi yüksek düzeylerde bulunur ve total serum proteininin %0,01'ine eşittir. Cinsiyet açısından bakıldığında, erkeklerde kadınlara göre adiponektin seviyeleri önemli oranda düşük saptanmaktadır. Adiponektin, özellikle adipositlerden salınmasına rağmen; adiponektin seviyeleri obezite insülin direnci, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda azalır. Diğer yandan kilo kaybıyla birlikte adiponektin salınımının arttığı saptanmıştır (124). Bu gözlemler adiponektin ile metabolik sendrom arasında bir ilişkiyi işaret eder. Bu ilişki, daha sonra adiponektin ile metabolik sendromun bileşenleri ve risk faktörleri arasındaki ilişkiler ile de desteklenmiştir.

Benzer olarak, adiponektin eksikliği olan deneysel hayvan modellerinde damar duvarında aterojenik değişiklikler ve diyetle indüklenmiş insülin direnci gözlenmiş ve bunlar adiponektinin yerine konması ile düzelmiştir (125). Adiponektin aterojenik süreçte immün hücrelerin proliferasyon ve aktivasyonunu ve TNF- α gibi inflammatuar sitokinlerin salınımını baskılar (126). Ayrıca endotelial hücrelerde vasküler adhezyon moleküllerini azaltır ve düz kas hücresi göçü ile köpük hücre oluşumunu önler. Bunu yaparak, adiponektin damar duvarındaki patojenik süreci etkiler, aterosklerotik plak oluşumunu engeller. Bu direkt etkilerinin ötesinde dislipidemi ve diğer risk faktörlerini de azaltarak; kardiyovasküler hastalıkları da önlemede yararlı etkilere sahiptir (127). Damar duvarındaki faydalı etkilerinin yanında, adiponektinin az da olsa vücut kilosunu azaltmada ve daha da önemlisi insülin direncini azaltmada önemli etkinliği mevcuttur. Obez farelerde adiponektinin glukoneogenez enzimlerini inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azalttığı ve bu sayede diyabetik hayvanlarda olduğu gibi kan glukoz seviyelerinde düşmeye neden olduğu saptanmıştır. Yağ dokusunun kendisi adiponektin için bir hedef dokudur. Adiponektin salınımının artması, hücre proliferasyonunda hızlanma, adipogenez için artmış gen

ekspresyonu, pre-adipositlerden adipositlere diferansiasyonda hızlanma, düzelmiş insülin direncine paralel olarak artmış glukoz transportu ile sonuçlanır (128).

Adiponektin sadece antiaterojenik, antianjiyojenik ve antiproliferatif etkilere sahip değil aynı zamanda antikanserojeniktir de denilebilir. Adiponektin seviyeleri; meme, endometrium ve prostat kanserli hastalarda önemli miktarda düşük saptanmıştır (129, 130). Adiponektin, farelerde tümör büyümesini durdurmuştur. Bunun kısmen sebebi tümör büyümesi için hayati önem taşıyan neovaskülarizasyondaki azalmadır (131).

RESİSTİN

Resistin, yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan bir hormon olup son yıllarda keşfedilmiştir. Obezite ve tip 2 diyabet ile bağlantılıdır ve periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olduğu sanılmaktadır (132). Resistinin adipositlerden salınan yeni bir faktör olarak keşfi ve insülin duyarlılığına etkisinin saptanması, adiposit-obezite-insülin direnci patogenezinde yeni bir mekanizmanın ortaya çıkmasını sağlamıştır (133). Resistin, geni kromozom 19 p13'te localize 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa'lık sisteinden zengin bir proteindir (Fizz3 olarak da bilinir). Yapılan araştırmalarda resistinin tip 2 diyabette yükseldiği gözlenmiştir. Bu durum molekülün obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten dolayı bu şekilde adlandırılmıştır.

Serum resistin seviyeleri obez kemirgen modellerinde yüksek bulunmuştur (134). Ancak bazı çalışmalarda, obez kemirgen modellerde resistin ekspresyon ve salınımı azalmış olarak bulunmuştur. Resistin artışı ile insülin direnci arasında kemirgenlerde ilişki vardır, bu da resistinin obezite ilişkili insülin direncindeki potansiyel rolüne işaret eder (135). Ancak, resistinin obezite ve/veya insülin direnci ile ilişkisi insanlarda tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda resistin ile obezite ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanmış olmasına rağmen bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (135). Farelere yapılan rekombinant resistin enjeksiyonu sonucunda insulin etkisinin azaldığı ve glukoz toleransının düştüğü gözlemlenmiştir. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezi inhibe eder (136).

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyleri ile resistin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek düzeylerde resistin bulunur ve bu VKİ ile korelasyon göstermektedir (132). İnflamasyonu olan hastalarda yapılan araştırmalarda inflamasyon belirteçleri ile resistin arasında

korelasyon tespit edilmiştir. Hücresel seviyede resistinin, proinflatuvar sitokinleri aktive ederek güçlü proinflatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu inflamatuvar uyarımın yanında, insan düz kas hücrelerinin ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ve aktivasyonuna öncülük eder ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır (137). Fonksiyonel olarak resistinin endotel bağımlı veya bağımsız olarak damar genişlemesini azalttığı gösterilmiştir (örneğin; endotel hücrelerinde eNOS ekspresyonunu azaltarak). Tüm bu bulgular resistinin ateroskleroz ile direkt ilişkili olduğunu göstermektedir (138).

Son yıllarda resistinin, doğrudan adipositlerden gelmediği (139) ve daha çok yağ dokuyu süzen inflamatuvar hücrelerden doğduğu tartışılmaktadır (140). Resistinin salınımı inflamasyon, lipopolisakkarid, IL-6, hiperglisemi, büyüme ve gonadal hormonlar ile uyarılıyor gibi görünmektedir.

Resistinin Düzenlenmesi:

Resistin, beslenme ve hormonal durumlar ile sıkıca kontrol edilir. Resistin açlık durumlarında glukoz ve insülin ile paralel olarak düşüktür ve beslenme sonucu yeniden depolanır. İnsülinin, resistin gen ekspresyonunu 3T3-L1 adipositlerde baskıladığı ve hipergliseminin resistin ekspresyonunu artırdığı gözlemlenmiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (ki bunların adipogenezi uyardığı bilinmekte) resistin gen ekspresyonunu baskılar (141).

İnsülin duyarlılığındaki rol ile uyumlu olarak, tiazolidindionlar da in vitro ortamda resistin ekspresyonunu azaltır. Bununla birlikte in vivo etkiler aynı oranda açık değildir. Kemirgenlerde hem aktivasyon hem de baskılanma gözlenmiştir. Resistin üzerine etkili diğer endokrin mediatörler; katekolaminler, growth hormon (GH) veya endotelin-1'dir ve hepsinin uyarıcı etkisi vardır. Resistin doku seviyesi insülin, TNF- α gibi sitokinler, endotelin-1 ve deksametazon ile azalır. Büyüme hormonlarının, gonadal hormonların ve dehidroepiandrostenedion (DHEA)'nın artışı, hiperglisemi, erkek cinsiyet, IL-6 gibi bazı proinflatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler ile artar. Moleküler düzeyde retinoik asidin resistin gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir, bu da resistin düzenlenmesinde baskılayıcı bir yolak demektir (142).

Resistin ve Kardiyovasküler Risk

Resistinin obezite ve inflamasyonla hayvan deneylerinde gösterilen ilişkisi insanlar da benzer bir ilişkinin olup olmadığı sorusunu gündeme getirdi. 2005 yılında Reilly ve arkadaşları tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada resistin düzeylerinin diğer inflamasyon markerları ile paralel olarak yükseldiği ve onlardan bağımsız olarak artmış düzeylerinin koroner BT anjiyografi ile belirlenen artmış koroner kalsiyum skorları ile

ilişkili oldukları saptanmıştır (143). Resistin'in kardiyovasküler hastalıklara yol açmasında inflamasyon, endotel disfonksiyonu, tromboz, anjiyogenezis ve düz kas hücrelerinde disfonksiyon rol oynamaktadır (144). Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde oynadığı rolün yanında bazı çalışmalarda prognostik bir marker olduğu gösterilmiştir. Stabil koroner arter hastalığı olan bireylerin dahil edildiği bir çalışmada artmış resistin düzeylerinin istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir (145). Yine stabil koroner arter hastalığı için elektif perkütan girişim uygulanan 140 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yüksek resistin düzeylerinin kardiyovasküler olay gelişimi ile ilişkisi bulunmuştur (146). Tip 2 diyabet hastalarının dahil edildiği bir çalışmada artmış resistin düzeyleri restenoz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (147).

Akut koroner sendrom hastalarında resistin ile yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır . 2007 yılında yapılan 1153 hastanın dahil edildiği bir çalışmada serum resistin düzeyleri; stabil angina pectoris, unstable angina pectoris, ST elevasyonu olan ve olmayan miyokart enfarktüsü olan hastalarda karşılaştırılmış ve hastalar ortalama 2.6 yıl takip edilmiştir. Unstable angina ve Miyokart infarktüsü hastalarında serum resistin düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmış ve prognozu belirlemede orta düzeyde etkili bulunmuştur (148). Yine benzer bir çalışmada plazma resistin düzeyi akut koroner sendromlu hastalarda uzun dönem mortalitenin göstergesi olarak tespit edilmiştir (149). Bir başka çalışmada akut koroner sendrom hastalarındaki resistin düzeyindeki bu artışın obezite derecesiyle arttığı gösterilmiştir (150) . Tüm bu bulgular inflamatuvar bir marker olan resistin'in ateroskleroz ve akut koroner sendrom patogeneğinde katkıda bulunan faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Yaklaşık yirmialtının hastanın dahil edildiği, prospektif olarak hastaların 6 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada başlangıçta artmış resistin düzeylerinin miyokart infarktüsü gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuş fakat iskemik inme ile ilişkisi gösterilememiştir (151).

Resistin koroner arter hastalığının yanında kalp yetersizliğindeki önemi de çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. 980 stabil koroner arter hastanın dahil edilip 6 yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada resistin düzeylerinin miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği gelişimi, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm ile ilişkili olduğu saptanmıştır (152). 2902 sağlıklı gönüllünün dahil edilip 9.4 yıl takip edildiği bir çalışmada artmış resistin düzeylerinin kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (153). Bu çalışmadaki veriler diğer benzer bir çalışmada da doğrulanmıştır (154). Bir diğer çalışmada dilate kardiyomyopati hastalarında artmış leptin ve resistin düzeylerinin kalp yetersizliğinde

ilerleme ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155). Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada resistin düzeylerinin mortaliteyi öngördürmede değerli bir parametre olduğu tesbit edilmiştir (156)..

4. Çalışma

4.1 Giriş ve amaç:

AF klinik pratikte en sık karşılaşılan ve tedavi edilen ritm bozukluğudur (1). AF insidans ve prevalansı yüksektir ve gelecekte de artacağı tahmin edilmektedir (11). Daha önceden yapılan çalışmalarda artmış yaş, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların AF gelişim riskini artırdığı gösterilmiştir (157). Bunların yanında obezite direkt olarak ya da ilişkili hastalıklar üzerinden AF gelişimini artırmaktadır (158). Özellikle obez hastalarda sık görülen artmış vücut kitle indeksinin sonucu olan sol atriumda genişleme AF gelişimi için önemli bir prekürsördür (159).

Atrial fibrilasyon hastalarında görülen elektriksel ve yapısal remodeling sürecinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır (160,161). Frustaci ve ark. Lone AF'li hastalarda atrial dokuda inflamasyonu gösteren histolojik değişiklikler saptamıştır (45). Toplum temelli porspektif bir çalışmada bazal C-reaktif Protein(CRP) gelecekteki AF gelişimi arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki saptamıştır (46). Ayrıca CRP yüksekliği AF'nin kronikleşmesi ve kardiyoversiyon başarısında azalma ve daha sık rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (47,48) CRP dışında interlekin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa gibi diğer inflamasyon göstergeleri de AF'li hastalarda yüksek tespit edilmiştir (49). İnflamasyon ile yapılan bu çalışmalar inflamasyonun hastalığın başlaması, ilerlemesi ve seyrindeki morbiditesindeki önemini göstermektedir.

Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan bir hormon olup obezite ve tip 2 diyabet ile bağlantılıdır (132). Resistinin adipositlerden salınan yeni bir faktör olarak keşfi ve insülin duyarlılığına etkisinin saptanması, adiposit-obezite-insülin direnci patogenezinde yeni bir mekanizmanın ortaya çıkmasını sağlamıştır (133) Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezi inhibe eder (136).

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyleri ile resistin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek düzeylerde resistin bulunur ve bu VKİ ile korelasyon göstermektedir (132). İnflamasyonu olan hastalarda yapılan araştırmalarda inflamasyon belirteçleri ile resistin arasında

korelasyon tespit edilmiştir. Hücresele seviyede resistinin, proinflatuvar sitokinleri aktive ederek güçlü proinflatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir (137). Son yıllarda resistinin, doğrudan adipositlerden gelmediği (139) ve daha çok yağ dokuyu süzen inflamatuvar hücrelerden olduğu tartışılmaktadır (140). Resistinin salınımı iltihaplanma, lipopolisakkarid, IL-6, hiperglisemi, büyüme ve gonadal hormonlar ile uyarılıyor gibi görünmektedir.

Yağ hücrelerinden salgılanan önemli bir adipositokin olan Resistin'in kardiyovasküler hastalık sürecinde oynadığı rol çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. 2005 yılında Reilly ve arkadaşları tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada resistin düzeylerinin diğer inflamasyon markerları ile paralel olarak yükseldiği ve onlardan bağımsız olarak artmış düzeylerinin koroner BT anjiyografi ile belirlenen artmış koroner kalsiyum skorları ile ilişkili oldukları saptanmıştır (143). Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde oynadığı rolün yanında bazı çalışmalarda prognostik bir marker olduğu gösterilmiştir. Özellikle koroner arter hastalığının çeşitli formlarında yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Stabil koroner arter hastalarında yapılan çalışmalarda istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimini belirlelemedeki önemi gösterilmiştir (145-147). Yine akut koroner sendromlu hastalarda kardiyovasküler olay ve mortalite üzerine olan prognostik etkileri gösterilmiştir (148-151). Resistin koroner arter hastalığının yanında kalp yetersizliğinde gelişimde, patogeneğinde ve sonrasında prognozu belirlelemede önemli rol oynamaktadır (152-156).

Yine yağ dokusundan salınan diğer bir adipositokin olan adiponektin de antidiyabetik, anti-aterojenik ve anti-inflatuvar etkileri olan bir sitokindir (162-164). Adiponektin ile yapılan çalışmalar obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir. Plazma adiponektin konsantrasyonları obezlerde, tip 2 diyabetiklerde, koroner arter hastalığında ve hipertansiyonda azalırken; kalp yetersizliğinde artmaktadır (162-168).

Resistin ve adiponektin gibi adipositokinlerin kardiyovasküler hastalık gelişimindeki patofizyolojik yollar ve risk faktörleri ile ilişkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (169). Resistin insülin direnci, pro-inflatuvar, pro-hipertrofik etkilere sahipken; adiponektin anti-inflatuvar, aterosjenik ve anti-hipertrofik etkilere sahiptir (170-172).

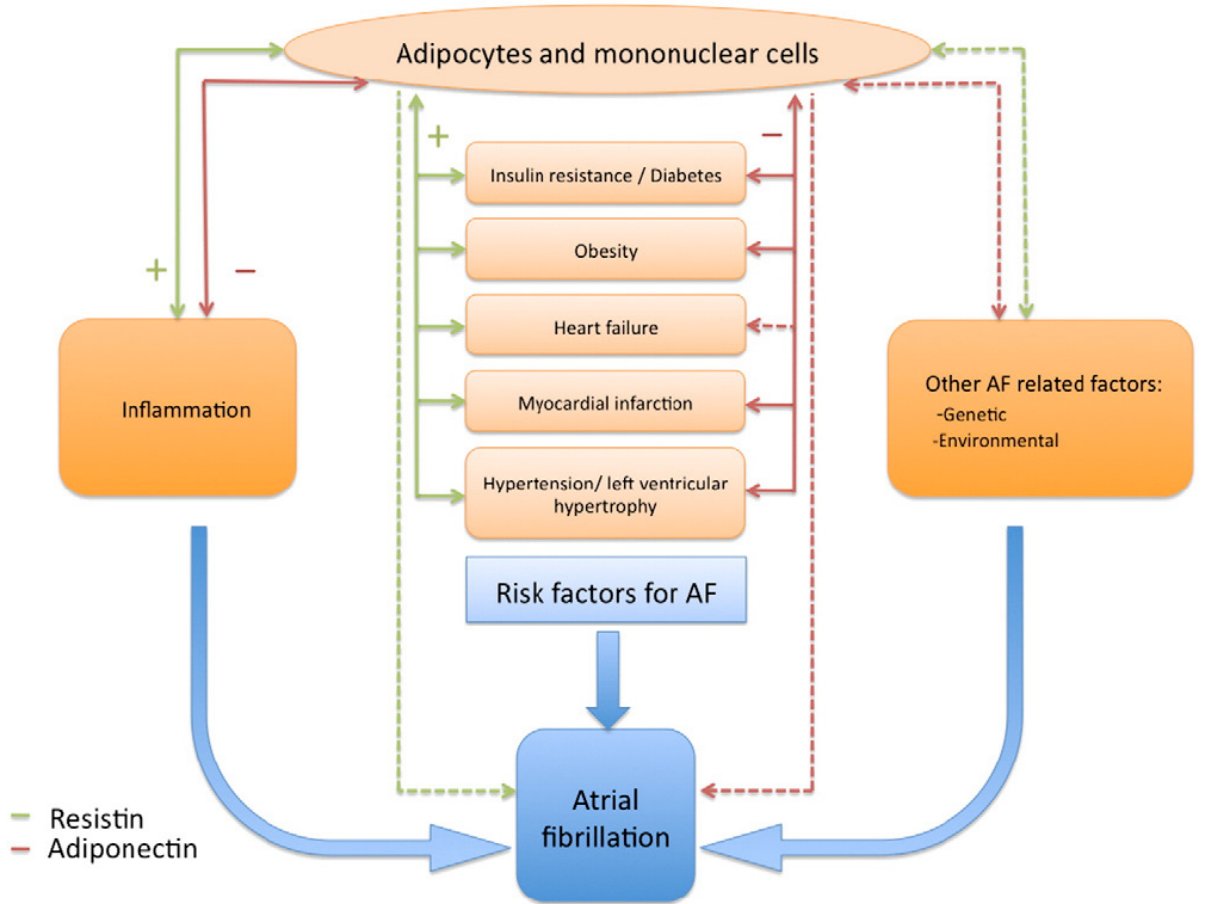
Obezite ve obezite ilişkili bozukluklar; AF için önemli birer risk faktörüdür; bunun yanında klinik çalışmalarda gösterildiği üzere resistin ve adiponektin AF gelişimi için risk faktörü olan inflamasyon, diyabet, obezite, miyokart infarktüsü ve kalp yetersizliği ile ilişkilidir (151,153,154,173-176).

Resistin'in inflamasyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalığı kalp yetersizliği gibi AF için risk faktörü olan durumlarda yükselmesi resistin'in ve yağ dokusundan salgılanan diğer pro-inflamatuar adipositokinlerin AF patogenezinde rol oynayıp oynamadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Adipositokinler inflamasyon üzerinden ya da AF ile ilişkili risk üzerinden AF gelişimine katkıda bulunuyor olabilirler (169).

Yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış adiponektin düzeylerinin persistan AF ile ilişkili oldukları gösterilmiş fakat paroksizmal grup ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır (170).

Biz bu çalışmamızda tüm bu verilerden yola çıkarak;

- 1) atrial fibrilasyon olan ve olmayan hastalarda
- 2) atrial fibrilasyonun 3 alt tipi olan paroksizmal, persistan ve permanant(kalıcı) AF hastalarında plasma resistin düzeylerini karşılaştırarak resistin'in patogeneze ile olan ilişkisini araştırdık.



4.2 Materyal-Metod

Hasta popülasyonu

Çalışmamız 2011 Ocak - 2012 Temmuz tarihleri arasında tersiyer referans merkez olan Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi.

Çalışmamıza prospektif olarak hastanemiz polikliniklerine başvuran 100 AF hastası dahil edildi. Hastalardan çalışma öncesinde aydınlatılmış onamları alındı. Tüm hastaların EKG kayıtları alındı. Hastaların önceki EKG kayıtları incelendi. Tüm hastalardan yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, bel çevresi, mevcut diğer hastalıklar, kardiyovasküler hastalık öyküsü, aile öyküsü (atrial fibrilasyon ve koroner arter hastalığı için), hipertansiyon, diyabet, açısından sorgulama ve ölçümler yapıldı. Tüm hastalara ayrıntılı bir fizik muayene yapıldı. Hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve konvansiyonel risk faktörü olarak eşleşen 58 birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma, kurumsal etik kurul tarafından onaylandı.

Atrial fibrilasyon tanımı

Tüm hastalardan AF için detaylı bir anamnez alındı. Önceki EKG kayıtları, hekim ve acil servis başvuruları, kullanılan ritm ve hız kontrolü ilaçları, antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımı ile ilgili veriler toplandı. Bu veriler neticesinde hastalar gruplandı.

Atrial Fibrilasyon hastaları kılavuz kriterlerine göre üç gruba ayrıldı:

- (1) *Paroksismal AF grubu, aritmisi kendiliğinden 7 gün içinde sonlanan hastalar dahil edildi.*
- (2) *Israrcı (persistan) AF grubu, bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğru akım kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırma gereği duyulan hastalar dahil edildi.*
- (3) *Kalıcı AF(permanent) AF grubu, aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edilip ritm kontrolü uygulanmayan hastalar dahil edildi.*

Dışlama kriterleri

- Sistolik Kalp yetersizliği (sol ventrikül EF<45)
- Diyastolik kalp yetersizliği
- Hipertrofik Kardiyomiyopati

- Dilate Kardiyomiyopati
- Restriktif Kardiyomiyopati
- Konjenital kalp hastalığı
- Valvüler hastalıklar ile ilişkili A.fibrilasyon
- Mekanik kapak bulunan hastalar
- Post-op AF
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kronik böbrek yetersizliği
- İnflamatuvar ve otoimmün hastalığı olan bireyler
- Malignite
- Artrit
- Enfeksiyon
- Unstable angina
- Akut koroner sendrom

Kontrol grubu

Hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve konvansiyonel risk faktörü olarak eşleşen 58 birey, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Rutin ekokardiyografi ve fizik muayene sırasında organik kalp hastalığı olan bireyler kontrol grubu olarak alınmadı.

Kan Basıncı ve Kalp Hızının Ölçümü

Kan basıncı ölçümü, oturur vaziyette beş dakikalık dinlenmeyi takiben bir aneroid manometer kullanılarak ölçüldü. Tansiyon ölçümü için standart genişlikte bir kaf kullanıldı. Kalp hızı ölçümü, katılımcı supin vaziyette bir dakika dinlendikten sonra prekordiyal alandan stetoskop vasıtasıyla bir dakika boyunca kalp seslerinin sayılması ile ölçüldü.

Vücut Kitle indeksinin Hesaplanması

Vücut kitle indeksi (VKI), Vücut ağırlığı (kg)/ Boy (mt)² formülü kullanılarak hesaplandı.

Ekokardiyografi

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda 2 boyutlu ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografi tecrübeli bir ekokardiyografi uzmanı tarafından Vivid 3 (GE Healthcare Systems, Piscataway, New Jersey, USA) cihazı ile yapıldı. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, sol atriyum boyutları ve volümleri ölçüldü. Modifiye Simpson metodu ile Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu belirlendi.

Serum örneklerinin toplanması

Resistin düzeylerinin ölçümü için çalışmaya kabul edilen hasta ve kontrol grubundan 5 ml bir adet kuru tüpe periferik kan örneği alındı, 30 dakika içinde 1000 g'de 10 dakika santrifüje edilerek serum elde edildi. Her hastanın serumlarından bir tanesi -20 derecede resistin düzeyi çalışmak üzere biyokimyasal analiz zamanına kadar saklandı. Bunun dışında her hastadan rutin biyokimya ve hemogram tahlilleri için kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal tetkikler:

Hastalardan ve kontrol grubundan rutin hemogram parametreleri (Hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi(MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği(RDW), Kan şekeri, Üre, kreatinin, sodyum, potasyum, C-reaktif Protein (CRP), AST, ALT düzeyleri çalışıldı.

Resistin Düzeyleri Ölçümü

Serum resistin düzeyi, mikropate kuyucuklarındaki katı faza tutturulmuş antikorlara örnekte bulunan resistinin bağlanması ve bunu takiben biotin ile konjuge edilmiş anti human resistin antikorlarının eklenmesi temeline dayanan Sandwich Elisa yöntemiyle çalışıldı. Bulunan bu değerler dilüsyon katsayısı olan 20 değeriyle çarpıldı. Bu ölçüm için Human resistin Elisa kit (Adipo-bioscience) kullanıldı. Normal referans aralık 4ng-16ng/ml arasında idi.

Takip :

Hastalar 1 yıl süresince AF atak gelişimi ve tedavinin seyri açısından telefon ile çağrılarak takip edildi.

İstatistiksel analiz

Tüm analizler SPSS 15.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplararası tekdeğişkenli karşılaştırmalarda, sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre, parametrik testlerden bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi kullandı. Parametrik olmayan testlerden ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tekli değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon testleriyle incelendi. Atriyal fibrilasyonun bağımsız belirteçlerinin

belirlenmesinde çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi

4.3. Bulgular

Çalışmamıza 100 atrial fibrilasyon hastası (28 Paroksizmal, 32 Persistan, 40 Permenant) dahil edildi. Hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve konvansiyonel risk faktörü olarak eşleşen 58 birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bulgular tablo 10 ve 11 ve Şekil 12 ve 13 ' de özetlendi. Hasta grubunun yaş ortalaması 60.7 ± 11.7 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 57.7 ± 11.1 idi ($p:0,20$). Her iki grup arasında cinsiyet, hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, sigara içimi, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu , hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (tablo 10).

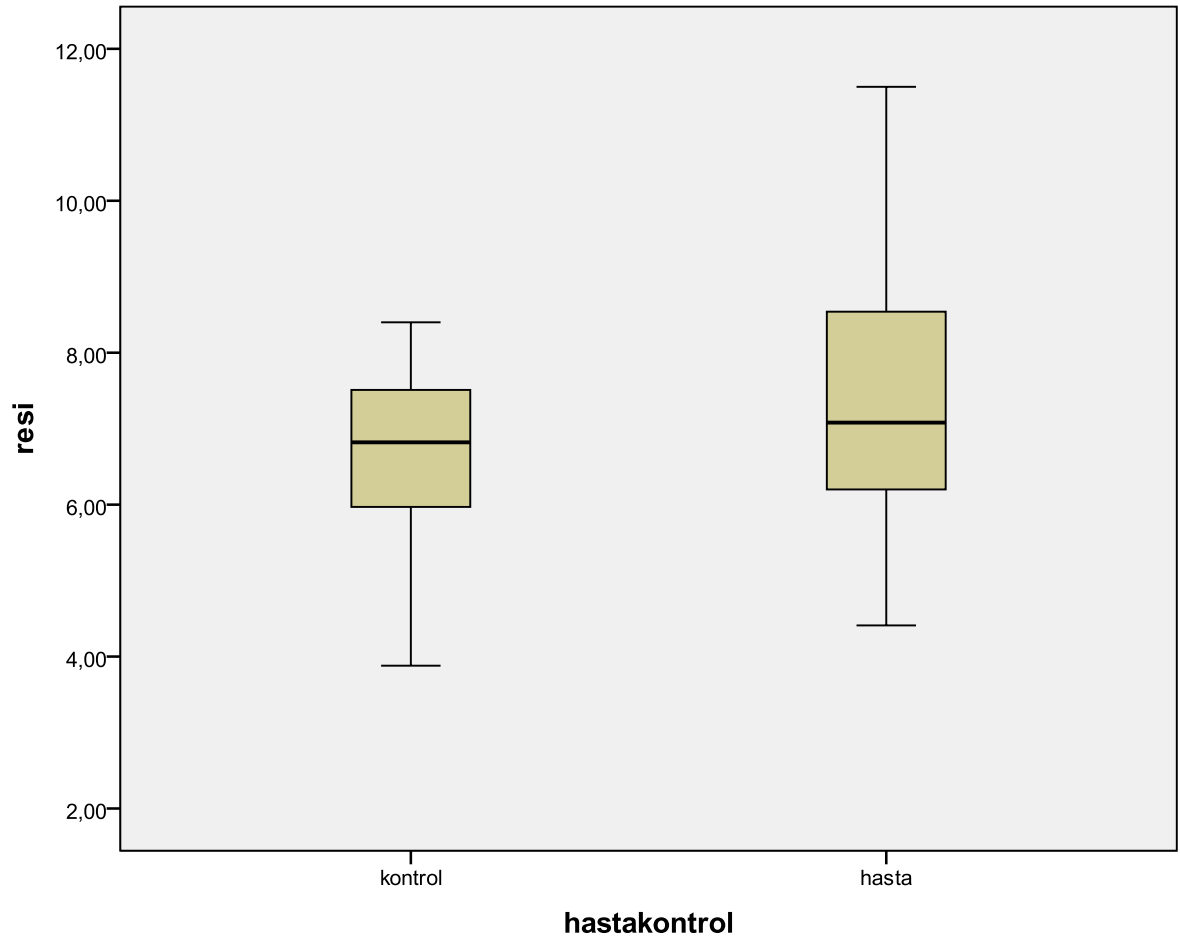
Hasta grubunda kan resistin düzeyi $7,34\pm1,63$ ng/ml iken kontrol grubunda kan resistin düzeyi $6,67\pm1,14$ ng/ml idi. Hasta grubunda kan resistin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.04$) (şekil 12). Atrial fibrilasyon hastalarının alt grup analizinde Paroksizmal ve Persistan AF bulunan hastalarda resistin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı, fakat kronik AF ile kontrol grubu arasında kan resistin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 13) (tablo 11). CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla paroksizmal, persistan ve permenant AF hastalarında belirgin olarak yüksek idi.

Kontrol grubu ve AF grupları arasında hemoglobin, beyaz küre, trombosit açısından anlamlı olarak fark saptanmadı (tablo 11).

Yapılan multivariant regresyon analizinde serum resistin ve CRP düzeylerinin paralel olarak yükseldiği ve AF için bağımsız gösterge olarak bulundu.

	Hasta Grubu (n=100)	Kontrol Grubu (n=58)	p
Yaş	60.7-11.7	57.7-11.1	0.11
Erkek Cinsiyet	38	28	0,20
Hipertansiyon	69	35	0,27
Diyabet	25	15	0,90
Hiperlipidemi	25	20	0,20
Sigara	20	24	0,16
Sol vent. %EF	55.5±7.2	57.3±6.9	0.11
Sistolik kan basıncı	129,9±28,5	127,7±18,4	0.56
Diastolik kan basıncı	71,7±15,8	75,1±12,1	0,15
AF tipi			
Permanent AF	40	-	
Persistan AF	32	-	
Paroksizmal AF	28	-	
Laboratuvar parametreleri			
Hemoglobin (g/dL)	13,4±1,8	13,5±1,6	0,76
WBC (10 ³ /µL)	8,30±2,69	9,27±3,77	0,06
Trombosit (10 ³ /µL)	245,5±66,3	243,9±71,8	0,88
Kreatinin (mg/dL)	0,91±0,30	0,83±0,30	0,15
Resistin (ng/ml)	7,34±1,63	6,67±1,14	0,003

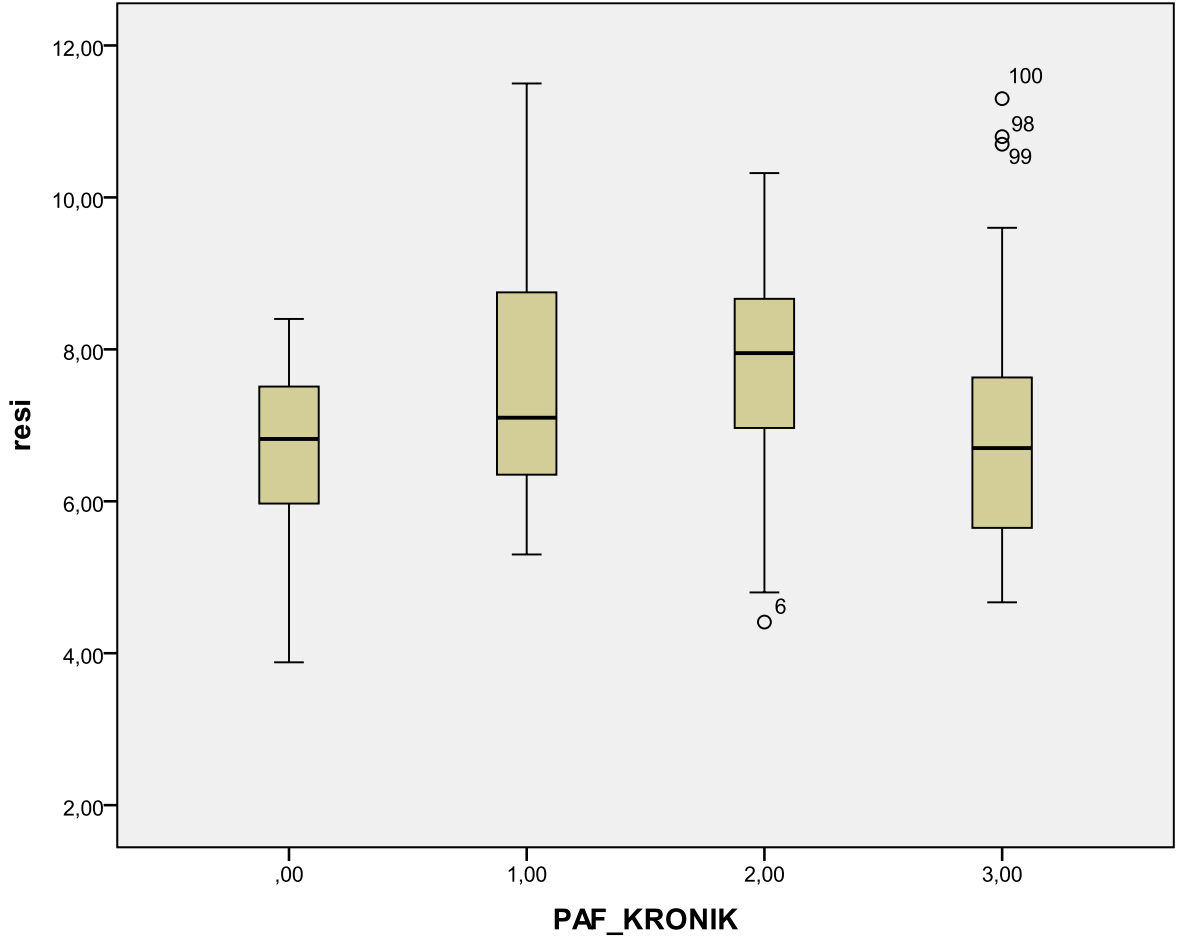
Tablo 10. Atrial fibrilasyon ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması



Şekil 12 : Hasta ve kontrol grupları arasında kan resistin düzeylerinin(ng/ml) karşılaştırılması

	Kontrol (58)	Paroksizmal AF(28)	Persistan AF (32)	Kronik AF (40)	p
WBC	9,2±3,8	9,1±3,5	8,1±2,1	7,8±2,3	0,11
Trombosit	243,8±71,8	246,1±68,1	259,7±71,7	233,9±59,6	0,46
Hs-CRP	2,16±1,28	2,80±1,71	2,84±1,49	3,26±1,46	0,003
Hemoglobin	13,4±1,6	13,2±2,3	13,8±1,5	13,1±1,8	0,31
Resistin	6,67±1,14	7,59±1,57	7,73±1,60	6,86±1,61	0,002

Tablo 11 : Atrial fibrilasyon tipine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması



şekil 13: 0: kontrol grubu, 1: paroksizmal AF, 2: persistan AF, 3: permanent AF.

Kan resistin düzeylerinin kontrol grubu ve AF alt tiplerine göre karşılaştırılması.

4.4. Tartışma

Çalışmamızın temel bulgusu, resistin düzeylerinin atrial fibrilasyon hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasıdır.

Daha önceden yapılan çalışmalarda; artmış yaş, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar AF gelişim riskini artırmaktadırlar (157). Bunların yanında obezite varlığı ve artmış vücut kitle indeksi, direkt olarak ya da ilişkili hastalıklar üzerinden dolaylı olarak AF gelişimini artırmaktadır (158,159). Atrial fibrilasyon hastalarında görülen elektriksel ve yapısal remodeling sürecinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır (160,161). Yapılan histolojik bir çalışmada lone AF’de atrial dokuda inflamasyon gösterilmiştir (45). Önemli bir inflamatuvar marker olan CRP ile yapılan çalışmalarda AF gelişimi, rekürrens, kronikleşme, kardiyoversiyon başarısında azalma ile CRP düzeyi

yakından ilişkili bulunmuştur (46,47,48). İnflamasyon hastalığının başlaması, ilerlemesi ve seyrinde önemli rol oynamaktadır.

Resistin; yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan bir hormon olup, obezite ve tip 2 diyabet ile bağlantılıdır. Obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek düzeylerde resistin bulunur ve bu VKİ ile korelasyon göstermektedir (132). İnflamasyonu olan hastalarda yapılan araştırmalarda inflamasyon belirteçleri ile resistin arasında korelasyon tespit edilmiştir. Hücresele seviyede resistinin, proinflatuvar sitokinleri aktive ederek güçlü proinflatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir (137).

Yağ hücrelerinden salgılanan önemli bir adipositokin olan Resistin'in kardiyovasküler hastalık sürecinde rol oynamasının yanında prognostik önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Stabil koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom ve kalp yetersizliğinde yapılan çalışmalarda inflamasyon markerları ile paralel olarak yükseldiğini ve patofizyoloji, istenmeyen olay gelişimi, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143-156). Yine yağ dokusundan salınan diğer bir adipositokin olan adiponektin de antidiyabetik, anti-aterojenik ve anti-inflatuvar etkileri olan bir sitokindir (162-164). Adiponektin ile yapılan çalışmalar, obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir. Plazma adiponektin konsantrasyonları obezlerde, tip 2 diyabetiklerde, koroner arter hastalığında ve hipertansiyonda azalırken; kalp yetersizliğinde artmaktadır (162-168).

Obezite ve obezite ilişkili bozukluklar; AF için önemli birer risk faktörüdür; bunun yanında klinik çalışmalarda gösterildiği üzere resistin ve adiponektin AF gelişimi için risk faktörü olan inflamasyon, diyabet, obezite, miyokart infarktüsü ve kalp yetersizliği ile ilişkilidir (151,153,154,173-176).

Resistin'in inflamasyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalığı kalp yetersizliği gibi AF için risk faktörü olan durumlarda yükselmesi resistin'in ve yağ dokusundan salgılanan diğer pro-inflatuvar adipositokinlerin AF patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Adipositokinler, inflamasyon üzerinden ya da AF ile ilişkili risk faktörleri üzerinden AF gelişimine katkıda bulunuyor olabilirler (169). Bu konuda yapılmış olan ilk çalışmada plazma adiponektin düzeyleri kontrol grubu ve paroksizmal ve persistan AF grupları arasında karşılaştırılmış ve adiponektin düzeylerinin persistan AF ile ilişkili oldukları gösterilmiş; fakat paroksizmal grup ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Yine bu çalışmada; artmış kollajen yapım ürünlerinin atrial yeniden şekillenme ve fibrozis ile ilişkili olarak paroksizmal ve persistan grupta arttığı gösterilmiştir (170). Bizim çalışmamız da bu çalışmaya benzer şekilde tasarlanmıştır, fakat farklı olarak

permanant AF hastaları da çalışmaya dahil edilmişti. Bizim çalışmamızda da AF patogeneğinde önemli rol oynayan obezite ve inflamasyonla ilişkili bir marker olan resistin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak yüksek idi. Hastalığın değişik formları olan paroksizmal ve persistan gruplarda da kontrol grubuna kıyasla resistin düzeyi belirgin olarak yüksek idi. Hastalığın kronik formu olan permanant AF hastalarında resistin düzeyi, kontrol grubuna göre rakamsal olarak yüksek olsa da; istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu bulgulardan hareket ederek normal hastalarda sinüs ritminden AF geçiş sürecinde atrial inflamasyonun ve yağ dokusundan salgılanan inflamatuvar bir marker olan resistin'in önemli olabileceği ve hastalığın kronik formu ve devamı olan permanant AF hasta grubunda bu etkinin azaldığı düşünülebilir. Yine multivariate analizde CRP ve resistinin AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmesi ve CRP ile paralel olarak yükselmeleri resistin'in tıpkı CRP gibi hastalığın patofizyolojisindeki önemini desteklemektedir. Her ikisi de inflamatuvar marker olan CRP ve resistin, hastalığın ilerlemesi ve kronikleşmesine katkıda bulunuyor olabilirler.

Resistin ve AF ile ilgili son 1 yıl içinde yapılmış olan 2 çalışma bulunmaktadır. Framingham çalışmasının bir alt kolu olarak yapılan bir çalışmada 2487 AF'si olmayan bireyde başlangıçta resistin düzeyleri ölçülerek 10 yıl süreyle takip edilmiş ve AF gelişimi takip edilmiştir. Bu çalışmada plazma resistin ve CRP düzeyleri AF gelişimi ile ilişkili bulunurken, adiponektin düzeyleri AF ile ilişkili bulunmamıştır (169). Bu çalışmada da CRP ve resistin düzeylerinin belirgin olarak paralel seyrettiği fakat multivariate analizlerde CRP'ye resistin eklendiğinde resistin'in bu etkinliğinde azalma saptanmıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da CRP ve resistinin paralel olarak yükseldiği ve çoklu variant analizinde AF ile ilişkili olduğu bulundu. Türkiye'den Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (178) 40 CABG hastasında post-operatif plazma resistin düzeylerinin post-operatif AF gelişimini belirlemede önemli olduğu belirtildi. Post-operatif AF gelişiminde inflamasyonun önemli olması, resistinin bu hasta grubunda yüksek olarak bulunmasını açıklamaktadır.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda; AF hastalarında kan resistin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu ve hastalığın farklı formları olan paroksizmal, persistan ve permanant gruplarda farklı olduğunu bulduk. Bu bulgular, resistin'in AF patofizyolojisinde rol oynadığı konusundaki verileri desteklemektedir. Bizim çalışmamız literatürde var olan diğer çalışmalar gibi atrial fibrilasyon ve kardiyovasküler hastalık sürecinde resistin'in potansiyel katkısını desteklemektedir.

Adipositokinlerin AF ile net ilişkisini ortaya koyabilmek için bu konuda yapılacak

daha kapsamlı çalışmalara (risk, morbidite, mortalite, istenmeyen olay ve SVO gelişimi, tedavi seçenekleri) ihtiyaç vardır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda adipositokinlerden yalnızca resistin çalışılmış, adiponektin ve diğer adipositokinler çalışılmamıştır. Çalışma kesitsel bir çalışmadır ve hasta sayısı azdır. Çalışma tek merkezde gerçekleştirilmiştir.

5. Kaynaklar

1. Morady F, Zipes DP. Atrial Fibrillation : Clinical Features, Mechanisms and Management. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2012; 825-84.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516–21.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and innee prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–75.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Arch Intern Med.. Atrial fibrillation: a major contributor to innee in the elderly. The Framingham Study. 1987 Sep;147(9):1561-4
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Circulation. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. 1998;8;98(10):946-52.
6. ESC guidelines of management of atrial fibrillation (2010) and focused update (2012)
7. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al: Heart disease and innee statistics—2009 update: A report from the AHA Statistics Committee and Innee Statistics Subcommittee. Circulation 2009; 119:e21.
8. Freinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995;155:469–73.
9. Freiberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N et al. Rising rates of hospital admission for atrial fibrillation. Epidemiology 2003;14:666-72
10. Steward S, Macintyre K, Maclead MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. Eur Heart Journal 001;22:693-701

11. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–125.
12. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, et al. Trends in the incidence an prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011;13:1110–17.
13. EVANS W, SWANN P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J*. 1954;16(2):189-94.
14. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99(23):3028-35.
15. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;1;74(3):236-41.
16. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in innee prevention. *Ann Intern Med*. 1999 Nov 2;131(9):688-95.
17. K Adalet, Onat A, Keleş İ, Şansoy V. Türk erişkinlerde elektrokardiyografik bulgularla aritmilerin prevalansı : sekiz yıllık takip sonuçları. *Türk kardioloji derneği arşivi* 2000;28:560-7.
18. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol*. 1988 Apr 1;61(10):714-7.
19. Goldberg RJ, Seeley D, Becker RC, Brady P, Chen ZY, Osganian V, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J*. 1990 May;119(5):996-1001.
20. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982 Apr 29;306(17):1018-22
21. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
22. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.

- 23.** Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on in-mee severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
- 24.** Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in in-mee-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
- 25.** Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. In-mee in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.
- 26.** Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
- 27.** Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
- 28.** Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.
- 29.** Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.
- 30.** Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;30:1411–1420.
- 31.** Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010.
- 32.** Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94:1600–1606.

33. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–1184.
34. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.
35. Jais P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997 Feb 4;95(3):572-6.
36. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):67-74.
37. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schömig A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002 Jun 15;89(12):1381-7.
38. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959 Jul;58(1):59-70.
39. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.
40. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c.
41. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
42. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.

43. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251–254.
44. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njolstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbaumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Lochen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic inme. *Nat Genet* 2009;41: 876–878.
45. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1180-4.
46. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;16;108(24):3006-10.
47. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 11;104(24):2886-91.
48. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;17;49(15):1642-8.
49. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;2;43(11):2075-82.
50. Moe Gk, Abildskov Ja. Observations On The Ventricular Dysrhythmia Associated With Atrial Fibrillation In The Dog Heart. *Circ Res*. 1964;14:447-60.
51. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–570.

52. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990 Sep;82(3):792-7.
53. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, Hillege H, Lie KI. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1666-72.
54. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
55. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.
56. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2886-91.
57. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004 Sep 15;94(6):805-7.
58. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—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 develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–14531
59. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
60. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echo-

cardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–1420.

61. Lip GY, Edwards SJ: Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118:321.

62. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.

63. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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;137:263–72.

64. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849–1854.

65. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–706.

66. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.

67. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.

68. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.

69. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–999.

70. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025–2034.

71. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. 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;54:143–149.
72. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raich DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–1872.
73. Kačab S, Hinterseer M, Načbauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome-a casecontrol pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;24:649–657.
74. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216–1231.
75. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597–605.
76. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687.
77. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661–667.
78. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–340.
79. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349–361.
80. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:581–586.

81. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498–2505.
82. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–2640.
83. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340–2347.
84. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373–2383.
85. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778–1785.
86. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci*. 2002; 17: 99- 104.
87. Goldstein BJ. Insulin resistance as the care defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002; 90.
88. Montague CT, O’Rahilly S. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 2000; 49: 883- 888.
89. Miller WH, Faust IM, Goldberger AC, Hirsch J. Effects of severe long- term food deprivation and refeeding on adipose tissue cells in the rat. *Am J Physiol*. 1983; 245: 74-80.
90. Reynisdottir S, Dauzats M, Langin D. Comparison of hormone- sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4162-4166.
91. Frühbeck G, Gomez- Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metab*. 2001; 280: 827-847.
92. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor- α in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*.

2004; 6: 271-279.

93. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ et al. Physiological Regulation of Hypothalamic Interleukin-1 β Expression by Leptin and Glucocorticoids: Implications for Energy Homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: 1107-1113.
94. Deplanque D. [Cell protection through PPAR nuclear receptor activation]. *Therapie.* 2004; 59: 25-29
95. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, et al. Serum adiponectin in young adults interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol.* 2004; 14: 492-498
96. Wickelgren I. Obesity: How big a problem? *Science.* 1998; 280: 1364- 1367.
97. Ergün A, Leptin (ob Protein), *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 1999;19: 130- 136.
98. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1; 372: 425-32.
99. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al: Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005; 307: 426-430.
100. Rohner JF, Jeanrenaud B: The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity, *Eur J Endocrinol.* 1996; 135: 649-650.
101. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets.* 2004; 5: 241-50.
102. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor α (TNF- α) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2000; 26: 178-182.
103. Das UN. GLUT-4, tumour necrosis factor, essential fatty acids and daf-genes and their role in glucose homeostasis, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes mellitus, and longevity. *J Assoc Physicians. India.* 1999;47: 431-35.
104. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, et al. Targets for TNF- α -induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 318:168-175.
105. Warne JP. Tumour necrosis factor α : a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol.* 2003; 177: 351-355.
106. Fernandez- Real JM, Vayreda M, Richart C. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1154-1159.
107. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001; 89: 763-771.
108. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836- 843.

- 109.** Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661–667.
- 110.** Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–340.
- 111.** Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J.Mol. Endocrinol.* 2001; 26, 107–117.
- 112.** Samdal F, Mollnes TE, Amland PF, Truedsson L. Modest release of adiponectin/factor D by liposuction when using the superwet or tumescent technique. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99: 1591-1594.
- 113.** Martin LJ, Cianflone K, Zakarian R, et al. Bivariate linkage between acylationstimulating protein and BMI and high-density lipoproteins. *Obes Res.* 2004; 12: 669-678.
- 114.** Lopez F. Pharmacological treatment of obesity. *Drugs.* 2002; 62: 915-944.
- 115.** Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adarniczak M. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nefrot Dial Transplant.* 2002;17: 191-195.
- 116.** Ran J, Hirano T, Fukui T, et al: Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance, *Metabolism*, 2006; 55: 478-488.
- 117.** Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements.* 2005; 67–14.
- 118.** Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 29-33.
- 119.** Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 25863-6.
- 120.** Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115: 911-919.121.
- 121.** Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19: 525-546.

122. Ran J, Hirano T, Fukui T, et al: Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance, *Metabolism*, 2006; 55: 478-488.
123. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements*. 2005; 67-14.
124. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 29-33.
125. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002; 277: 25863-6.
126. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 911-919.
127. Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5: 129-34.
128. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*. 2005; 46: 1369-1379.
129. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 1: 466-472.
130. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 5699-5704.
131. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 2476-2481.
132. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002; 13: 18-23.
133. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance-- the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1345-1346.
134. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409: 307-312.
135. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6: 163-170.
136. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ*. 2001; 322: 193.
137. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*. 2004; 110: 3335-3340.

138. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine- endothelial interaction. *Circulation*. 2003; 108: 736-740.
139. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, et al: Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians, *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5: 10.
140. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells, *Vitam Horm*. 2006; 74: 443-477.
141. Chen YH, Hung PF, Kao YH. IGF-I downregulates resistin gene expression and protein secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: 1019-1027.
142. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 525-546.
143. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005;22;111(7):932-9
144. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012 Feb;165(3):622-32.
145. Kreęcki R, Krzemińska-Pakuła M, Peruga JZ, Szcześniak P, Lipiec P, Wierzbowska-Drabik K, Orszulak-Michalak D, Kasprzak JD. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med Sci Monit*. 2011;17(1):CR26-32.
146. Momiyama Y, Ohmori R, Uto-Kondo H, Tanaka N, Kato R, Taniguchi H, Arakawa K, Nakamura H, Ohsuzu F. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):108-14.
147. On YK, Park HK, Hyon MS, Jeon ES. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients. *Circ J*. 2007;71(6):868-73.
148. Lubos E, Messow CM, Schnabel R, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Peetz D, Post F, Lackner KJ, Tiret L, Münzel T, Blankenberg S Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*. 2007 Jul;193(1):121-8.
149. Lee SH, Ha JW, Kim JS, Choi EY, Park S, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N. Plasma adiponectin and resistin levels as predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction: data from infarction prognosis study registry. *Coron Artery Dis*. 2009 Jan;20(1):33-9.
150. Pięstrzeniewicz K, Łuczak K, Komorowski J, Maciejewski M, Jankiewicz Wika J, Goch JH. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction. *Metabolism*. 2008 Apr;57(4):488-93.

151. Weikert C, Westphal S, Berger K, Dierkes J, Möhlig M, Spranger J, Rimm EB, Willich SN, Boeing H, Pischon T. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2647-53.
152. Zhang MH, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Association of resistin with heart failure and mortality in patients with stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *J Card Fail*. 2011 Jan;17(1):24-30.
153. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, de Rekeneire N, Rodondi N, Smith AL, Hoffmann U, Kanaya A, Newman AB, Kritchevsky SB, Vasani RS, Wilson PW, Harris TB; Health ABC Study. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Jul;29(7):1144-9.
154. Frankel DS, Vasani RS, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, Meigs JB. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):754-62.
155. Bobbert P, Jenke A, Bobbert T, Kühl U, Rauch U, Lassner D, Scheibenbogen C, Poller W, Schultheiss HP, Skurk C. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012 J
156. Wu XM, Lin YH, Chen A, Hsu TP, Wu YW, Lin HJ, Hsu RB, Lee CM, Wang SS, Lo MT, Ho YL, Chen MF. Prognostic significance of adipocytokines in systolic heart failure patients. *Eur J Clin Invest*. 2012 Oct;42(10):1079-86.
157. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-844.
158. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2471-7.
159. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724-730.
160. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87 – 95.
161. Anné W, Willems R, Holemans P, Beckers F, Roskams T, Lenaerts I, et al. Self-terminating AF depends on electrical remodeling while persistent AF depends on additional structural changes in a rapid atrially paced sheep model. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43: 148 – 158.
162. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagama J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79– 83.
163. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma

concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595– 1599.

164. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocytederived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.

165. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85 –89.

166. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Sakamoto T, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. *Circ J* 2007; 71: 1703– 1709.

167. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318– 1323.

168. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756– 1762.

169. Rienstra M, Sun JX, Lubitz SA, Frankel DS, Vasan RS, Levy D, Magnani JW, Sullivan LM, Meigs JB, Ellinor PT, Benjamin EJ. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2012 Jan;163(1):119-124 .

170. Filkova M, Haluzik M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009;133:157-70.

171. Kim M, Oh JK, Sakata S, et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45:270-80.

172. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, et al. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc Res* 2008;79:279-86.

173. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11:997-1001.

174. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of Creactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.

175. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.

176. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-7.

177. Shimano M, Shibata R, Tsuji Y, Kamiya H, Uchikawa T, Harata S, Muto M, Ouchi N, Inden Y, Murohara T. Circulating adiponectin levels in patients with atrial fibrillation. *Circ J*. 2008 Jul;72(7):1120-4.

178. Gungor H, Ayik MF, Kirilmaz B, Ertugay S, Gul I, Yildiz BS, Nalbantgil S, Zoghi M. Serum resistin level: as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Coron Artery Dis.* 2011 Nov;22(7):484-90.

