



T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FUROSEMİDİN AKUT ATRİYAL FİBRİLASYONUN
SİNÜS RİTMİNE ÇEVİRİLMESİNDEKİ ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa YAŞAN

KAYSERİ-2016



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

FUROSEMİDİN AKUT ATRİYAL FİBRİLASYONUN
SİNÜS RİTMİNE ÇEVİRİLMESİNDEKİ ETKİNLİĞİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa YAŞAN

Danışman
Prof. Dr. İbrahim ÖZDOĞRU

KAYSERİ-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AF’NİN TANIMI VE KLİNİK BULGULARI.....	4
2.2. AF’NİN SINIFLAMASI	5
2.2.1. Lone AF	6
2.3. AF OLUŞUM MEKANİZMALARI	6
2.3.1. Atriyal Yapısal Anormallikler	6
2.3.2. Elektrofizyolojik Mekanizmalar	7
2.3.2.1. AF’nin Tetikleyicileri.....	7
2.3.2.2. AF’nin Sürdürülmesi.....	8
2.3.2.3. Otonom Sinir Sistemini Rolü	8
2.3.3. Patofizyolojik Mekanizmalar.....	8
2.3.3.1. Atriyal Taşikardiye Bağlı Remodelling	8
2.3.3.2. İnflamasyon ve Oksidatif Stres	9
2.3.3.3. Renin - Anjiotensin – Aldosteron Sistemi	9
2.4. AF ETYOLOJİSİ	10
2.5. HASTA YÖNETİMİ VE AF’NİN TEDAVİSİ.....	11
2.5.1. Ritim kontrolü mü? Hız kontrolü mü?.....	12
2.5.2. Medikal ve Elektriksel Kardiyoversiyon	14
2.5.3. Antikoagülan Kullanımı ve Süresi.....	18

2.6. AF'DE EKOKARDİYOGRAFI.....	22
2.6.1. Diyastolik Fonksiyonlar ve Ekokadiyografi ile Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	22
2.6.2. AF ve Pulmoner Ven Akım Velositeleri.....	25
2.7. FUROSEMİD	26
2.7.1. Farmokodinamik Özellikleri.....	26
2.7.2. Farmakokinetik özellikleri.....	27
2.7.3. Endikasyonlar	27
2.7.4. Kontrendikasyonları.....	28
2.7.5. Yan Etkileri.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Ekokardiyografi.....	31
3.2. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	54
5.1. SOL ATRİYUM, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON	54
5.2. LV DİYASTOLİK FONKSİYONLARI, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON	57
5.3. PULMONER VEN DALGALARI, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON	61
5.4. PRO-BNP, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON.....	62
5.5. İNFLAMASYON, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON	64
6. KISITLILIKLAR.....	66
7. SONUÇ.....	67
KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

ACC	: Amerika Kardiyoloji Koleji
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AF	: Atrial fibrilasyon
AHA	: Amerika Kalp Birliği
ASA	: Asetilsalisilik asit
AV	: Atrioventriküler
CRP	: C reaktif protein
CV	: Kardiyoversiyon
DDG	: Doku doppler görüntüleme
DM	: Diyabetes Mellitus
DT	: Deselerasyon zamanı
ECC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
EHRA	: Avrupa kalp ritm birliği
EKG	: Elektrokardiyografi
IL-6	: Interlökin 6
IVRT	: İzovolumetrik relaksasyon zamanı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBA	: Kriyobalon ablasyon
LA	: Sol atriyum
LAVI	: Sol atriyum volüm indeksi
LV	: Sol ventrikül
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
NYHA	: New York kalp cemiyeti
OAK	: Oral antikoagulan
RF	: Radyofrekans ablasyon
TGF- β 1	: Transforming growth faktör beta 1

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru.....	12
Tablo 2. Hız kontrolü için kullanılan ilaçlar.	13
Tablo 3. CHA2DS2-VASc skor sistemi.....	18
Tablo 4. HASBLED skor sistemi	18
Tablo 5. Hastaların bazal karakteristikleri.....	35
Tablo 6. Hastaların TTE bulguları.....	36
Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları.....	37
Tablo 8. Hastaların elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı.....	38
Tablo 9. Kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaların bazal karakteristikleri.....	39
Tablo 10. Kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaların TTE bulguları.	40
Tablo 11: Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların LAV ve LAVI'lerini karşılaştırılması.....	41
Tablo 12. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların IVRT ve DT'lerinin karşılaştırılması.	41
Tablo 13. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların Mitral E/Septal E' ve Mitral E/Lateral E' oranları arasındaki ilişki.....	42
Tablo 14. Kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların laboratuvar bulguları	43
Tablo 15. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların Pro-BNP düzeyleri arasındaki ilişki.	43
Tablo 16. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının bazal karakteristikleri.	44
Tablo 17. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının TTE bulguları	45
Tablo 18. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının laboratuvar sonuçları.	46
Tablo 19. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının bazal karakteristikleri	47

Tablo 20. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının TTE bulguları.	48
Tablo 21. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 22. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının bazal karakteristikleri.	50
Tablo 23. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının TTE bulgularının karşılaştırılması	51
Tablo 24. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	52
Tablo 25. Pro-BNP ile LAVI arasındaki pozitif korelasyon	53
Tablo 26. Pro-BNP düzeyleri ile Mitral E/Lateral E' oranı arasındaki pozitif korelasyon.	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Farklı AF tipleri.	5
Şekil 2.	Yapısal kalp hastalığı olan ve olmayan hastalar için ablasyon ve antiaritmik ilaç tedavisi arasındaki seçimi.....	17
Şekil 3.	AF'si olan hastalar için tedavi kaskadı.	20
Şekil 4.	Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi.	21
Şekil 5.	Diyastolün evreleri.	22
Şekil 6.	Transtorastik ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması	26
Şekil 7.	İki boyutlu yöntemle sol atriyal volüm ölçülmesi. Alan ve uzunluk belirlendikten sonra “ $V = 8 A_2 \times A_1 / 3 \pi L_o$ ” formülüyle hacim, otomatik program ile hesaplanmaktadır	32

FUROSEMİDİN AKUT ATRİYAL FİBRİLASYONUN SİNÜS RİTMİNE ÇEVİRİLMESİNDEKİ ETKİNLİĞİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en fazla görülen aritmi tipidir. AF'nin patofizyolojisinde temel olarak atriyal yapısal anormallikler ve elektrofizyolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda akut atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sol atriyum volümünün ve basıncının sinus ritminde olan hastalara göre artmış olduğu görülmüştür. Çalışmanın amacı atriyal fibrilasyonu olan hastalarda volüm düşürücü ilaç olan furosemidin normal sinüs ritmine dönmesine olan etkisini ve etkinliğinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Ocak 2016 – Haziran 2016 arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut atriyal fibrilasyon nedeni ile başvuran 40 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Bir gruba medikal kardiyoversiyon öncesi intravenöz 40 mg Furosemid yapıldı. Ardından tüm hastalara 24 saatlik Amiodarone infüzyonu verildi. 24 saatin sonunda hastaların elektrokardiyografisi çekilerek ritmlerine bakıldı. AF'si devam eden hastalara elektriksel kardiyoversiyon uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız iki örnek *t* testi ve Mann-Whitney *U* testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı.

Bulgular: Furosemid alan ve almayan grup karşılaştırıldığında elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (11 (%55)- 9(%45); *p*:0,752). Elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha yaşlıydı. (63.3 ± 10.3 ve 54.4 ± 13.9 ; *p*:0.028). Elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olarak sol atriyum volümlerinin ve sol atriyum volüm indekslerinin daha fazla olduğu, mitral E dalga tepe hızının daha yüksek, IVRT ve DT'lerinin ise daha kısa olduğu, hem Mitral E/lateral E' oranının hem de Mitral E/septal E' oranının kardiyoversiyon yapılan hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek beyaz küre sayısına ve Pro-BNP düzeyine sahip oldukları görüldü.

Sonuç: Atrial fibrilasyonu sinüs ritmine döndürmede amiodaronun yanı sıra furosemid verilmesinin bir etkisi olmadığı yaptığımız çalışmada görüldü.

Anahtar Kelimeler: Atrial Fibrilasyon, Medikal Kardiyoversiyon, Amiodarone, Furosemid



THE EFFECT OF FUROSEMID IN CONVERTİNG ATRIAL FIBRILLATION TO SINUS RYRHIM

ABSTRACT

Background and aim: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Mainly atrial structural and electrophysiological abnormalities play a role in the pathophysiology of AF. Many studies comparing patients with AF and sinus rythm found that patients with AF have higher left atrial volume and pressure. The aim of the present study is to weigh the effects and impacts of furosemid, a volume lowering drug, in converting sinus rythim among patients with AF.

Methods: 40 patients who were admitted to Erciyes University Medicine Faculty Hospital with acute atrial fibrillation were included in the this study between January 2016- June 2016. Transthoracic echocardiography perfomed in all patients. Patients were randomly assigned into two groups. 40 mg intravenous furosemide was given to a group before medical cardioversion and than intravenous infusion of amiodarone was given for 24 hours in both groups. Paired student T test and Mann Whitney U test were used to compare the groups. The relationship between categorical variables were analyzed by the exact method of chi-square test.

Results: There was no statistical significant difference in terms of the needs of the electrical cardioversion when both groups compared who were on furosemide therapy or not. (11 (%55)- 9(%45); p:0,752). Patients who were undergoing electrical cardioversion were older (63.3 ± 10.3 ve 54.4 ± 13.9 ; p:0.028). Patients who were undergoing electrical cardioversion had higher left atrial volume, left atrial volume index, Mitral E wave peak velocity, Mitral E/ Lateral E' ratio, Mitral E/ septal E' ratio, Pro-BNP level, and white blood cell count and lower IVRT and DT as statistically significant.

Conclusions: Our study showed that furosmeide has no impact in converting sinus rythim among patients with AF addition to amiodarone therapy.

Key Words: Atrial Fibrillation, Medical Cardioversion, Furosemide, Amiodarone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık rastlanan aritmi tipidir (1).Genel nüfustaki görülme sıklığı % 1-2 olmakla birlikte yaş ile prevelansı ve insidansı artmaktadır (2). Ritim bozukluğu ile acile başvuruların ve hastaneye yatışların en sık nedeni olmakla beraber yaşam kalitesinde, fonksiyonel kapasitede, kardiyak performansta ve yaşam süresinde azalma ile ilişkilidir (3).

Atriyal fibrilasyon, sinus ritmine döndürülebilmesine göre ve oluşum süresine bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre ilk 48 saatte spontan olarak sinüs ritmine dönen ve 7 gün veya daha az süren formuna paroksizmal atriyal fibrilasyon; 7 gün üzerinde süren ve kardiyoversiyonla sinüs ritmine dönebilen formuna persistan atriyal fibrilasyon, 1 yılın üzerinde kardiyoversiyonla sinüs ritmine dönme ihtimali olan formuna uzun süreli persistan atriyal fibrilasyon, sinus ritmine dönme ihtimali olmayan formuna permanent (kalıcı) atriyal fibrilasyon denir (4).

Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisinde temel olarak atriyal yapısal anormallikler ve elektrofizyolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. Atriyal yapısal anormallikler arasında fibrozis, dilatasyon, iskemi, infiltrasyon ve hipertrofi yer alırken elektrofizyolojik mekanizmalar arasında pulmoner venlerden kaynaklanan hızlı spontan aktiviteler, parasempatik ve sempatik otonomik sistemin aktivasyonu, renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminin stimülasyonu yer almaktadır (5).

En sık rastlanan klinik semptomlar anksiyete, çarpıntı, dispne, baş dönmesi, göğüs ağrısı ve yorgunluktur . İnme, AF'nin en ciddi komplikasyonu olup, mortalitenin en önemli nedenidir (5).

AF tedavisindeki üç temel strateji inmenin önlenmesi, hız ve ritim kontrolüdür. İnmenin önlenmesinde antikoagülan tedavi, hız kontrolünde beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, digoksin ve atriyoventriküler nod ablasyonu, ritim kontrolünde ise antiaritmik ilaçlar, elektriksel kardiyoversiyon, katater ablasyonu ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (5).

Yapılan çalışmalarda akut atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sol atriyum volümünün ve basıncının sinus ritminde olan hastalara göre artmış olduğu görülmüştür (6-8). Bu kanıttan yola çıkarak bir volüm azaltıcı ilaç olan furosemidin sol atriyum volüm ve basıncını düşürerek sinus ritme dönmeyi hızlandıracağını ve kolaylaştıracağını düşünmekteyiz. Furosemid, nispeten güçlü ve kısa ömürlü, hızlı başlangıçlı diürez sağlayan bir lup diüretikidir. Furosemid'i Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kalp Yetmezliği kılavuzunda akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda volüm azaltıcı olarak önerilen doz olan 40 mg olarak vermeyi planladık.

Bu çalışmanın amacı akut atriyal fibrilasyonu olan hastalarda furosemidin normal sinus ritmine dönmesine olan etkisini ve etkinliğini araştırmaktır. Akut atriyal fibrilasyon tanısı ile kliniğimize yatan hastalar furosemid alacak olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba rastgele randomize edilerek transtorasik ekokardiyografi yapıldıktan sonra öncelikle hastalara amiodaron ile medikal kardiyoversiyon uyguladık. Daha sonra sinus ritmi sağlanamayan hastalara elektriksel kardiyoversiyon yaptık. Furosemid verilen grup ile kontrol grubu arasındaki sinus ritmine dönme oranını ve transtorasik ekokardiyografi bulgularını karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Atrial fibrilasyon, düzensiz atriyal aktivite ve bunun neden olduğu atriyal mekanik fonksiyonların bozulmasıyla karakterize supraventriküler bir taşiaritmik ritim bozukluğudur (9). Görülme sıklığı % 1-2 olmakla beraber yaş ile birlikte insidans ve prevelansı artmaktadır (2). 60 yaş altındaki popülasyonda % 1 oranında gözlenirken, 75-84 yaş arasındaki popülasyonda görülme sıklığı % 12 ye kadar çıkmaktadır (10). 80 yaşın üzerindeki hastaların ise yaklaşık üçte birinde görülmektedir (3, 11). Avrupa kökenli kişiler için 40 yaş üstü erkeklerde AF gelişme riski % 26, kadınlarda % 23 olarak saptanmıştır (12).

Atriyal fibrilasyonun oluşumunda ve devam etmesinde birçok mekanizma sorumludur. Bu nedenle yönetimi klinisyenler açısından zor ve karmaşıktır. Hasta hiç semptom vermediği gibi çok ciddi şikayetler ile de başvurabilir. Sık hastaneye yatış, hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar AF ile ilgili mortalite ve morbidite nedenleridir. AF beş kat artmış inme riski ile ilişkili olup bu risk yaş ile birlikte artmaktadır (13, 14). AF ilişkili inme AF ile ilgili olmayan inmeden daha ciddidir (15). Ayrıca AF üç kat artmış kalp yetmezliği riski, iki kat artmış demans riski ve mortalite ile de ilişkilidir (14, 16-18). AF'si olan hastaların olmayanlara göre 2 kat daha fazla hastaneye yatışları olurken, AF'si olanların hastane içi ölüm oranı % 2.1 iken olmayanların % 0.1 dir (19, 20).

2.1. AF'NİN TANIMI VE KLİNİK BULGULARI

AF koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve bunun sonucunda inefektif atriyal kasılmanın meydana geldiği bir supraventriküler taşikardidir (11, 21, 22). Karakteristik elektrokardiyografisinde (EKG) düzensiz R-R aralıkları (atriyoventriküler (AV) ileti mevcut ise) ve düzensiz atriyal aktivite görülürken P dalgaları görülmez.

AF'nin hemodinamik etkileri ventrikül hızının çok hızlı ya da çok yavaş olmasının, koordineli atriyal kontraksiyon kaybının, atımdan atıma ventrikül doluşunun değişkenlik göstermesinin ve sempatik aktivasyonun sonucunda oluşur (23, 24, 25). Hastanın kliniği çok değişken olabilir; hiç semptom olmamasından yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı, hipotansiyon, senkop ve kalp yetmezliği bulgularına kadar görülebilir (26). En sık görülen semptom ise yorgunluktur. AF'nin klinik yansıması genellikle altta yatan kalp hastalığının alevlenmesi şeklinde olur (27, 28). Ayrıca AF özellikle sol atriyal apendikte trombüs oluşumuna neden olarak inme ve periferel tromboemboli riskini artırır.

Aksesuar bir AV ileti yolu yokluğunda ventriküler hızı AV noda gelen ileti sayısı, AV nod refrakter periyodu ve ileti zamanı belirler (29-31). AV noda gelen her atriyal uyarı nod hücrelerinin refrakter periyodu olması nedeniyle duraklamaya uğrar. Bu durum ardışık uyarılmaları önler (32).

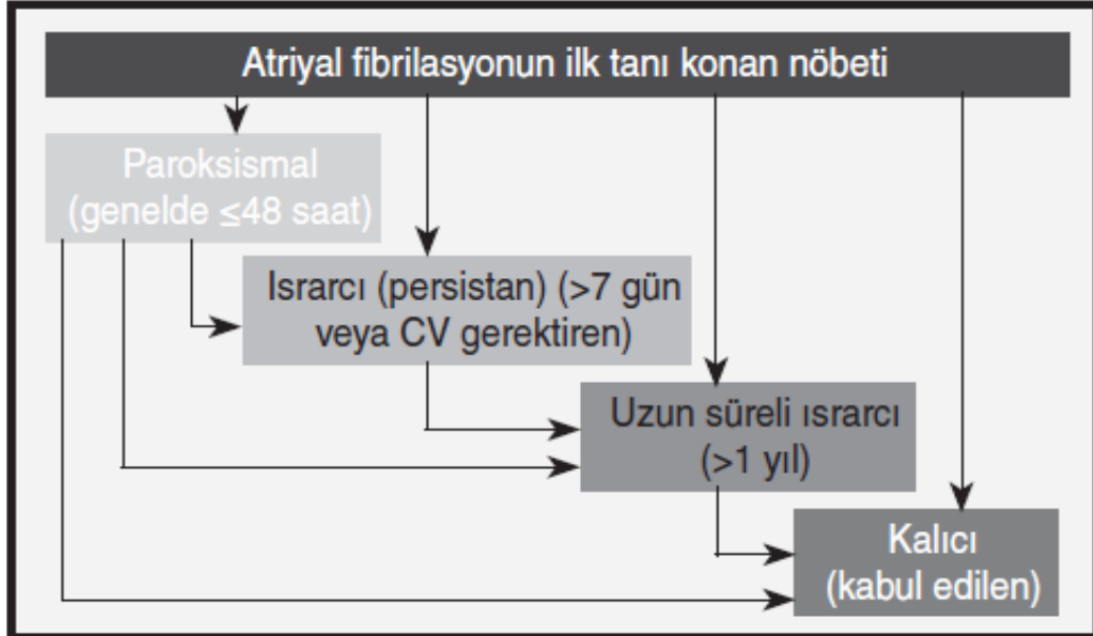
Atriyal kontraksiyon kaybı özellikle mitral stenoz, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati gibi diyastolik dolumun bozulduğu durumlarda kardiyak outputun azalmasına neden olur (28, 33, 34). Bazı hastalar sinüs ritmine dönse bile atriyal mekanik fonksiyonlar atriyal yeniden şekillenmeye, altta yatan atriyal hastalığa ve AF'nin süresine bağlı olarak düzelmeyebilir (35). Ventrikül kontraksiyonu da değişken diyastolik dolum nedeniyle sabit kalmaz (36, 37). Aynı kalp hızı ile karşılaştırıldığında sinüs ritmine göre AF'de kardiyak output azalmışken, dolum basınçları artmıştır.

2.2. AF'NİN SINIFLAMASI

AF epizod süresi açısından aşağıdaki gibi sınıflandırılır (21, 22, 38):

- Paroksismal AF: 7 günden az sürer ve kendiliğinden düzelebilir. AF epizodlarının arası değişken olabilir.
- Persistan (Israrcı) AF: 7 günden uzun sürer.
- Uzun süreli ısrarcı AF: 12 aydan uzun sürer.
- Permanent (Kalıcı) AF: Hasta ve klinisyen tarafından sinüs ritmine çevrilmeyeceğinin kabullenildiği AF tipidir.

İmplant edilebilir pacemaker ve defibrilatörler AF süresinin, hızının ve epizod sıklığının saptanmasında yararlı olabilir (39, 40). AF'nin epizod süresi açısından sınıflandırılmasının nedeni katater ablasyonu gibi tedavilerin paroksismal AF'de permanent AF'ye göre daha iyi klinik sonuçlar vermesidir (22).



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.

Şekil 1. Farklı AF tipleri.

2.2.1. Lone AF

Lone AF tanımı hipertansiyonu, diyabetes mellitusu ve klinik ya da ekokardiyografik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan genç hastalar için kullanılan süreden bağımsız bir tanımdır (41). AF'nin süresi belli olmadığı için bu tanıma göre tedavi kararı vermek uygun değildir. Bu hastaların tromboemboli ve ölüm açısından prognozları daha iyidir. Zamanla hastalar yaşlanmaya veya sol atriyum genişlemesi gibi yapısal kalp anormalliklerine bağlı olarak “lone AF” kategorisinden çıkabilirler.

2.3. AF OLUŞUM MEKANİZMALARI

AF atriyum dokusunun anormal impuls oluşturmaya neden olan bir takım atriyal yapısal ve elektrofizyolojik anormallikler nedeniyle oluşur.

2.3.1. Atriyal Yapısal Anormallikler

Atriyumda meydana gelen herhangi bir yapısal anomali AF gelişim riskini artırır (42). Hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gibi atriyum duvar gerilimini arttıran, atriyal dilatasyona neden olan ve sol atriyum basıncını arttıran durumlar atriyumda inflamasyon, fibrozis ve hipertrofi gibi yapısal değişikliklere neden olurlar. Bununla birlikte KAH'a bağlı atriyal iskemi, amiloidozis, hemakromatozis ve sarkoidozis gibi infiltratif hastalıklar da AF'ye zemin oluşturur. AF riskini arttıran ekstrakardiyak durumlar ise hipertansiyon, uyku apnesi, obezite, alkol/ilaç kullanımı ve hipertroidizmdir. Bu nedenlerin hepsi atriyal hücrelerin yapı ve fonksiyonlarında patofizyolojik değişimlere neden olurlar. Yapısal kalp hastalığı olmayan paroksizmal AF'li hastaların atriyal biopsilerinde miyokardit ve fibrozisle uyumlu inflamatuvar infiltrasyonlar saptanmıştır (43). AF'si olan hastaların ve hızlı atriyal pacing yapılan hayvanların atriyumunda glikojen birikintilerinden dolayı miyosit hasarı, hücrel nekroz ve apoptozise bağlı gap junction anormallikleri ve mitokondriyal bozukluklar görülmüştür (44-46). Bu yapısal anormalliklerin sonucu olarak aritmojenik yatkınlık oluşturan heterojen, normal olmayan impuls üretimi meydana gelir.

Miyokardiyal fibrozis AF'si olanlarda sık rastlanan bir durumdur (47). Atriyumlar ventriküllerden daha fazla fibroblast barındırırlar ve profibrotik sinyallere çok

duyarlıdırlar. Atriyum gerilimi renin- anjiotensin – aldasteron sistemini (RAAS) aktive eder. Bu aktivasyon tranforming growth faktör beta 1 (TGF- β 1) başta olmak üzere birçok profibrotik faktörün salınmasına neden olur. Fibrozis oluşumundan sorumlu diğer etkenler inflamasyon ve genetik faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda atriyal fibrozisin inme riskini arttırdığı ve katater ablasyon başarısını azalttığı gösterilmiştir (48, 49).

2.3.2. Elektrofizyolojik Mekanizmalar

Atriyal fibrilasyonun başlaması için bir tetikleyici, devam etmesi için ise uygun bir anatomik zemin gerekir. Bunların her ikisi de tedavi için potansiyel hedeflerdir. AF'nin başlamasını ve devam etmesini sağlayan elektrofizyolojik mekanizmalar için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (22).

2.3.2.1. AF'nin Tetikleyicileri

Ektopik fokal uyarımlar genellikle AF'yi başlatır (50-52). Genellikle bu uyarımlar pulmoner venlerin içine uzanan sol atriyum uzantılarından kaynaklanır. Bu bilgi pulmoner venlerin radyofrekans katater ablasyon ile tedavisi için köşetaşı olmuştur (22). Pulmoner venlerin ve atriopulmoner ven bileşkesinin benzersiz anatomisi ve elektrofizyolojik durumu onların aritmojenik yatkınlığından sorumlu olabilir. Atriyal miyokardiyal lifler bireyler arasında değişkenlik göstermekle birlikte pulmoner venler çevresinde ve sol atriyumun posteriorunda farklı doğrultularda seyir izler. Pulmoner ven miyositlerindeki sodyum kanallarının inaktivasyonu ve miyosit liflerinin doğrultusundaki ani değişiklikler bu miyositlerdeki dinlenme potansiyelini etkileyerek reentry oluşumuna neden olurlar (53). Ayrıca pulmoner ven miyositlerinin kendisi de anormal otomatisite göstererek hızlı fokal uyarılara neden olabilir. Anormal aktivite oluşumuna pulmoner venlerde bulunan intestisiyel hücreler ve melanositler de katkıda bulunur. Her ne kadar ektopik fokal uyarılar sıklıkla pulmoner venlerden kaynaklansa da sol atriyumun posteriorundan, Marshall ligamentinden, koroner sinüsten, inferior vena cavadan, septumdan ve appendiksten de kaynaklanabilir (54, 55).

İntrasellüler kalsiyum artışı sarkoplazmik retikulumdan diyastolik kalsiyum sızıntısına ve geç afterdepolarizasyona neden olarak AF gelişmesinde rol oynayabilir (56-60).

2.3.2.2. AF'nin Sürdürülmesi

Atriyal fibrilasyonun sürdürülmesi için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Heterojen ileti ve refrakterlikle ilişkili çoklu birbirinden bağımsız reentran dalgalar olması bunlardan birisidir. Bir diğeri kardiyak sinir siteminden gelen uyarıya duyarlı birden fazla ektopik fokal uyarı üreten yer olmasıdır. Fonksiyonel reentry, random reentry ve mikro-makroreentry dalgaları ise AF'nin sürdürülmesinde ortaya koyulmuş diğer teorilerdir (22, 47, 61-68).

2.3.2.3. Otonom Sinir Sistemini Rolü

Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu atriyal aritmileri tetikleyebilir (62, 69). Asetilkolin potasyum kanal aktivasyonu yaparak heterojen atriyal aksiyon potansiyelinin süresini ve refrakter aralığını kısaltarak reentry duyarlılığını artırır. Sempatik sinir sistemi ise hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak otomatasiteyi ve tetikleyici aktivite oluşumunu kolaylaştırır.

Kardiyak otonom sinir sistemini oluşturan ganglionlar pulmoner ven-sol atriyum bileşkesi ve Marshall ligamenti çevresindeki epikardiyal dokuda bulunur. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda bu ganglionların uyarılmasının hızlı atriyal aktivitenin tetiklenmesine neden olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda kalbin otonomik ganglionların ablasyonu pulmoner ven ablasyonuna üstün bulunmuştur (70- 72).

Yapısal kalp hastalığı olmayan bazı hastalarda uyku ve yemek yeme gibi parasempatik sistemi aktive eden durumlarda AF'nin ortaya çıktığı görülmüştür ve 'vagal uyarı aracılı AF' olarak adlandırılmıştır (73). Egzersiz gibi sempatik tonusu arttıran durumlarda AF'yi tetikleyebilir (74).

2.3.3. Patofizyolojik Mekanizmalar

2.3.3.1. Atriyal Taşikardiye Bağlı Remodelling

AF devam etme süresine göre paroksismalden permanenta kadar progresyon gösterebilir. Kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin idamesi 6 aydan kısa süren AF'lerde daha başarılıdır (75). AF'nin uzun süre devam etmesi atriyumlarda elektriksel ve yapısal remodellinge neden olarak sinüs ritme dönüşü zorlaştırır (76).

2.3.3.2. İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Kardiyak cerrahi ve perikardit gibi inflamasyona neden olan durumlar C reaktif protein (CRP) düzeyi ile ilişkili olarak AF'ye neden olabilirler (77). AF'li hastaların atriyum miyositlerinde inflamatuvar infiltratlara sıklıkla rastlanır. CRP ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri AF'li hastalarda yüksek bulunmuştur. CRP düzeyi yüksekliği AF gelişimi ve kardiyoversiyon başarısı için bir öngörücüken, IL-6 promoter gen bölgesindeki mutasyonlar postoperatif AF gelişim riskini arttırmaktadır (78).

Yaşlanma, çevresel stres, inflamasyon ve RAAS aktivasyonu atriyumlarda oksidatif hasara neden olur. Reaktif oksijen radikallerinin üretiminde rol oynayan genlerin upregulasyonu sonucunda AF'li hastaların atriyumlarında oksidatif değişiklikler meydana gelir. Atriyal pacing ile taşikardi oluşturulan domuzlarda ve AF'si olan hastalarda süperoksit radikalının üretiminin arttığı saptanmıştır (79). Bir antioksidan olan askorbat kullanımının bazı çalışmalarda postoperatif AF gelişimini azalttığı gösterilmiştir (80).

2.3.3.3. Renin - Anjiotensin – Aldosteron Sistemi

Renin- Anjiotensin- Aldosteron Sistemi'nin aktivasyonu atriyum ve ventriküllerde yapısal ve elektriksel değişiklikler yaparak aritmiye uygun zemin yaratır (81). Ek olarak hücre içi kalsiyumu artırarak; hipertrofiye, apoptozise, sitokin salınımına, inflamasyona, oksidatif strese neden olarak; fibrozis gelişimi ile sonuçlana bir takım hücre sinyal kaskadlarını aktive ederek ve hemodinamik yan etkileri ile de aritmiye olan duyarlılığı artırır. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genindeki değişiklikler plazma Anjiotensin II artışına neden olarak AF gelişme riskini arttırmalar. Kardiyak disfonksiyonu ya da hipertansiyonu olan hastalarda ACE inhibitörleri ile tedavi AF gelişme riskini azaltır. Ancak bu ilaçların endikasyonsuz, yalnızca AF için kullanılması AF gelişmesini ve tekrarlamasını engellemez (82,83).

Aldosteron, Anjiotensin II aracılı inflamasyon ve fibroziste önemli rol oynar. Primer hiperaldosteronizmi olan hastalarda AF sıklığının arttığı saptanmıştır. Kalp yetmezliği olan hastalarda spironolakton ve eplerenon kullanımının AF gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (84).

2.4. AF ETYOLOJİSİ

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

Hipertansiyon ilk tanı konan AF için ve inme, 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 bulunmakla birlikte 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 yüküne, ikincil valvüler disfonksiyona veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir (26, 85).

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır (26, 85). 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 seyrekdir.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere, kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan kardiyomiyopatiler AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır. 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 geçirmiş ve atriyal septal defekti olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir.

Atriyal fibrilasyon riski oluşturan diğer konjenital kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard veya Fontan operasyonundan sonraki dönem ve tek ventrikülü olan hastalar yer almaktadır.

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur (26, 85). Komplike olmayan KAH'ın tek başına atriyal iskemi oluşturarak AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir (87).

Aşikar tiroid işlev bozukluğu AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlığı artırabilir. Bazı çalışmalarda hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur, ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF'ye katkıda bulunuyor olabilir (26, 85)

Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir Alman AF kaydında 27.5 kg/m² olarak belirlenmiştir (orta düzeyde obeze eşdeğer) (26).

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

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

Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, DM 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.

Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini artırabilir.

2.5. HASTA YÖNETİMİ VE AF'NİN TEDAVİSİ

Atriyal fibrilasyonlu hastaları değerlendirirken önümüze çıkabilecek çeşitli problemlere çözüm bulmamız gerekmektedir. Öncelikle atrial fibrilasyonun süresi ve altta yatan tetikleyici faktörlere göre AF sınıflandırılması yapılmalı ve özellikle AF hızını arttıran faktörlere yönelik medikasyonlar yapılmalıdır. İkinci olarak çözülmesi gereken problemler; hız kontrolü veya ritm kontrolü hakkında karar vermek, hız kontrolü seçilmesi durumunda hangi ilaçların kullanması gerektiğine, ritm kontrolü seçildiğinde

nasıl sinus ritmine çevrilmesi ve sinus ritminde hastaları nasıl tutulması konularına karar vermektir. Son olarak da antikoagülasyonun gerekliliği, gerekliyse hangi ajanlarla ve ne kadar süre yapılması sorularına cevap bulunması gerekmektedir.

2.5.1. Ritim kontrolü mü? Hız kontrolü mü?

Literatürde yapılan birçok çalışma AF’de ritm kontrolüyle hız kontrolünü karşılaştırmıştır. PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT CAFE, AF-CHF, J-RH YTHM, CAFÉ-2 çalışmalarında mortalite açısından iki strateji birbirinden farklı bulunmamıştır (88-92). Peki sinus ritmi doğal ritim olmasına rağmen bu çalışmalarda neden bir yarar elde edilememiştir? Bu sorunun en mantıklı cevabı başarılı kardiyoversiyon sonrasında hastaların sinus ritminde tutulmasında yaşanan başarısızlıktır. Ne yazık ki elimizdeki antiaritmik ilaçların etkileri istenilen kadar yüksek değildir buna karşın yan etkileri bir hayli fazladır.

Hız kontrolü ile hastanın semptomları kontrol altına alınamıyorsa ritm kontrolünü önermeli miyiz? 2010 Avrupa kılavuzunda semptomlara göre Avrupa Kalp Ritmi Birliği (EHRA) skoru oluşturulmuştur. EHRA1 ve yaşlı olgularda Avrupa kılavuzu sınıf 1 düzeyinde hız kontrolünü önermektedir. Yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan, EHRA 2 ve üzeri olgularda ise ritim kontrolü önerilmektedir (Sınıf 1). AF ablasyon tedavisinin dışlanmadığı, genç semptomatik hastalarda ilk yaklaşım olarak ritim kontrolü önerilmektedir (sınıf 2a). AF düzeltilebilir bir tetik veya substrata (iskemi, tirotoksikoz gibi) bağlı ise ve AF ilişkili kalp yetmezliğinde ritim kontrolü sınıf 2 kanıt düzeyi A olarak önerilmiştir (93).

Tablo 1. AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru.

AF İLE İLGİLİ SEMPTOMLARIN SINIFLANDIRILMASI (EHRA SKORU)	
EHRA I	Semptom yok.
EHRA II	Hafif semptomlar ; günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	Ciddi semptomlar ; günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA IV	Özürlülüğe yol açan semptomlar ; günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

AF: Atriyal fibrilasyon EHRA: Avrupa Kalp Ritmi Birliği

Kanada 2010 AF kılavuzu daha net çizgilerle ritim ve hız kontrolü gereken hastaları belirlemektedir. 65 yaş üstü, hafif semptomları olan, hipertansif, konjestif kalp

yetmezliği kliniği olmayan, daha önce antiaritmik ilaç kullanım başarısızlığı olan ve ritim kontrolü istemeyen hastalara hız kontrolünü önermiştir. Yine bu kılavuzda 65 yaş altı, ciddi semptomatik, konjestif kalp yetmezliği olan hastalara ritim kontrolü önerilmektedir (94, 95). Hız kontrolünde AV nod bloke edici ajanlar kullanılmalıdır (Tablo 2). Ritim kontrolünde ise medikal veya elektriki kardiyoversiyona ek olarak ablasyon tedavisi yer almaktadır.

Tablo 2. Hız kontrolü için kullanılan ilaçlar.

	Intravenöz uygulama	Olağan oral idame dozu
β-blokerler		
Metoprolol CR/XL	2.5–5 mg	100–200 mg o.d. (ER)
Bisoprolol	N/A	2.5–10 mg o.d.
Atenolol	N/A	25–100 mg o.d.
Esmolol	10 mg	N/A
Propranolol	1 mg	10–40 mg t.i.d.
Karvedilol	N/A	3.125–25 mg b.i.d.
Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri		
Verapamil	5 mg	40 mg b.d. ila 360 mg (ER) o.d.
Diltiazem	N/A	60 mg t.d.s. ila 360 mg (ER) o.d.
Digitalis glikozidleri		
Digoksin	0.5–1 mg	0.125 mg–0.5 mg o.d.
Digitoksin	0.4–0.6 mg	0.05 mg–0.1 mg o.d.
Diğerleri		
Amiodaron	1 saatte 5 mg/kg ve idame olarak 50 mg/saat	100 mg–200 mg o.d.
Dronedaron ^a	N/A	400 mg b.i.d.

ER: genişletilmiş salınlımlı formülasyonlar; N/A: uygulanabilir değil.

a.Yalnızca kalıcı olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda.

İstirahatta kalp hızı 80/dk'nın altında, egzersizde kalp hızı 110/dk'nın altında olarak bilinen katı hız kontrolü önerileri RACE-2 çalışması sonrasında istirahat kalp hızı 110/dk'nın altında olacak şekilde ılımlı hız kontrolü olarak değiştirilmiştir. Hız kontrolünde intravenöz yoldan metoprolol 2.5 mg-5 mg, esmolol 10 mg, propranolol 1 mg, verapamil 5mg, digoksin 0.5-1 mg olarak önerilmektedir. Diğer ilaçlarla hız kontrolü sağlanamadığında amiodaron Avrupa ve Amerika kılavuzlarında sınıf 2a olarak önerilmektedir. Kalp yetmezliği varlığında hız kontrolünde digoksin ve amiodaron her iki kılavuz tarafından önerilmektedir (Sınıf 1). Oral idame tedavisinde beta-blokerler, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir. Diğer oral tedavilere ek olarak Amerika kılavuzu oral amiodaron'u sınıf 2b olarak önermektedir. Farmakolojik tedavi yetersiz veya yan etki fazlaysa AV nod ablasyonu ve pacemaker uygulaması sınıf 2a olarak önerilmektedir (96).

2.5.2. Medikal ve Elektriksel Kardiyoversiyon

Atriyal fibrilasyonun ilk 48 saat içerisinde olduğundan emin olduğumuzda unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının ardından hemodinamisi stabil hastalarda ilk olarak medikal kardiyoversiyon denenmelidir, sinüs ritmine çevirmede başarısız olunması durumunda elektriksel kardiyoversiyon yapılmalıdır. Medikal kardiyoversiyonda yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ilk tercih olarak flecainide, propafenon, dofetilide, ibutilide ilaçlarından biri (Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2012 güncellemesi ve Amerika Kardiyoloji Koleji/Amerika Kalp Birliği (ACC/AHA) 2014 AF kılavuzu sınıf 1) önerilmektedir. Digoksin ve sotalol idame tedavide önerilmesine karşın sinüs ritmine çevirmede kullanımı önerilmemektedir. Diğer antiaritmik ilaçların sinüs ritmine çevirmede başarısız olması durumunda veya yapısal kalp hastalığı varlığında amiodaron tercih edilmelidir. Amiodaron'a alternatif olarak piyasaya sürülen, yan etki açısından daha güvenilir kabul edilen Dronedaron, Andromeda çalışmasındaki mortalite artışına yol açmasından dolayı NYHA3-4, sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan ve kalıcı AF'si olan hastalarda amiodaron yerine kullanımı önerilmemektedir (97, 98). Yeni bir antiaritmik olan Vernekalant atrial Kv1.5 öncelikli olmak üzere Kir3.1/3.4, IKach, Ito ve geç Ina kanalları üzerinden etki eder. Klas 3 antiaritmik olan vernekalant atrial repolarizasyonu geciktirir. Hayvan deneylerinde 4 kat fazla dozda QT uzaması ve torsades de pointese yol açmıştır. EKG'de QT mesafesinde 20-25 msn, QRS'de 8 ms uzamaya yol açar.

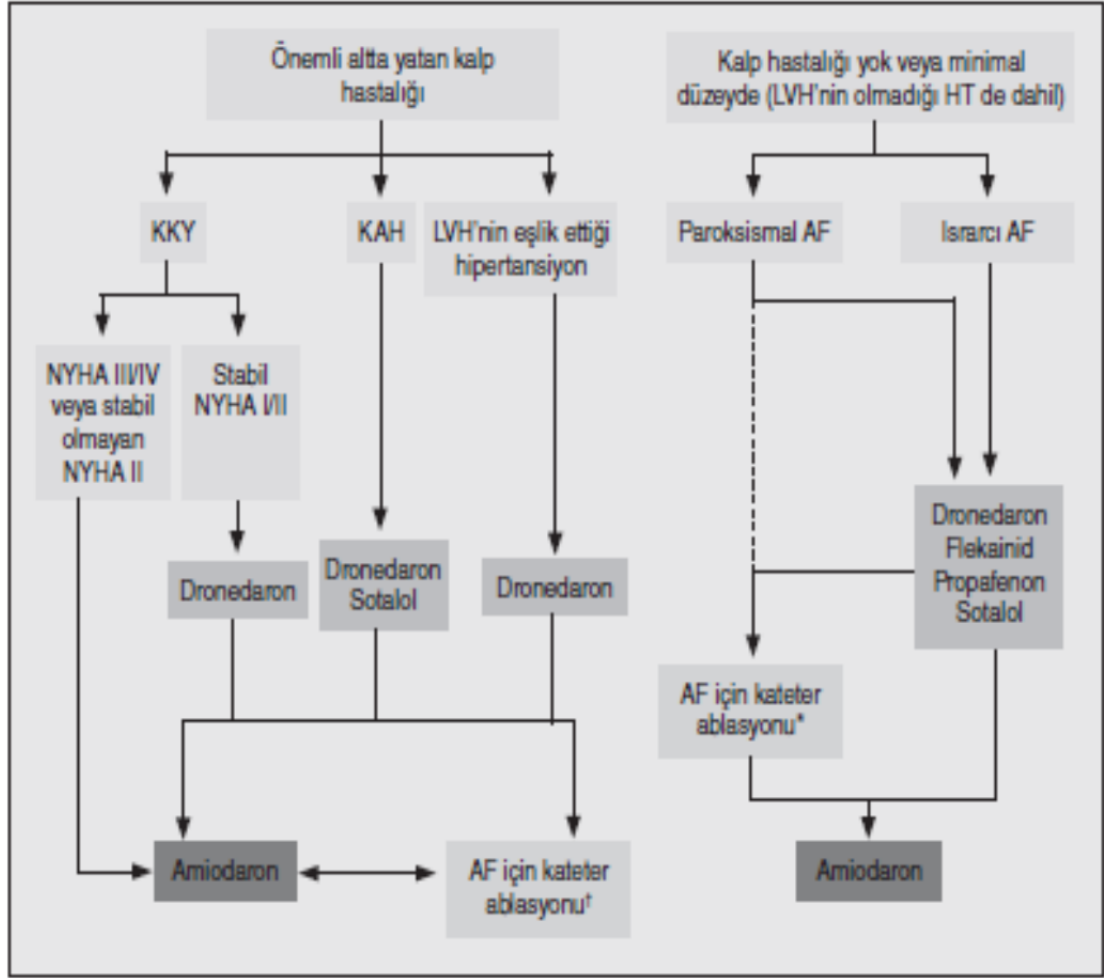
Sistolik kan basıncı 100mmHg altında, 30 gün içerisinde akut koroner sendrom hikayesi varlığında, ciddi aort darlığında, NYHA 3-4 kalp yetmezliğinde kullanılması kontrendikedir. Faz 2 ve 3 çalışmaları olan ACT 1-2-3, Scene 2 ve CRAFT çalışmalarında 3 saatten 7 güne kadar AF'yi sinus ritmine çevirmede plaseboya göre üstün bulunmuştur (%50'ye %10). AVRO çalışmasında amiodaron ile karşılaştırılmış olup AF'yi sinus ritmine çevirmede amiodarondan daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmalar sonrasında ESC 2012 AF kılavuzu güncellemesinde vernekalant, yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda 3 saatten 7 güne kadar olan AF'lerde sınıf 1, postop 3 güne kadar olan AF'lerde ve <7gün olan orta derecede yapısal kalp hastalığı olan bireylerde sınıf 2b öneri düzeyiyle yerini almıştır (99-101). İlacın Amerka Birleşik Devletleri'nde bulunmaması nedeniyle ACC/AHA kılavuzlarında bu ilaç ile ilgili herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

Medikal kardiyoversiyon başarısız olduğunda elektriki kardiyoversiyon denenmelidir. AF için tavsiye edilen başlangıç 200 joule'dir (102). Joglar ve arkadaşları 64 hastalık bir kardiyoversiyon çalışmasında AF süresi 48 saatten fazlaysa başlangıç olarak 360 joule'nin 100 ve 200 joule'den daha efektif ve güvenilir olduğunu göstermişler (103). Transtorasik şok ile kardiyoversiyonda başarı sağlanamazsa sağ atrial katater ile yüksek enerjide şok uygulama denenebilir (104).

Hipertroidi, alkol gibi altta yatan nedenler olduğunda yada altta yatan neden olmayan lone AF'de sinüs ritmine çevirmek için medikal veya elektriksels kardiyoversiyon yeterlidir çünkü AF'nin tekrarlama olasılığı azdır (105). Tekrarlayan AF ataklarında veya medikal tedavi ile semptomların azaltılamadığı hasta grubunda kardiyoversiyondan daha fazlasına ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde gerek etki gerekse yan etki açısından mükemmel bir antiaritmik ilaç bulunmamaktadır. Elimizde bulunan ilaçların sinüs ritmini korumadaki etkinliği yeterli düzeylerde değildir. Cerrahi olarak Maze prosedürü daha önceleri kullanılmakla beraber günümüzde cerrahi ve perkütan olarak ablasyon yöntemleri elimizdeki önemli silahlar olarak gözükmektedir.

Perkütan yolla ablasyon, pulmoner ven ağzlarının ve gangliyon bölgeleri gibi AF'ye neden olabilecek odakların radyofrekans, laser, ultrasound ve kriyo yöntemlerinde birisiyle ablate edilmesidir. Radyofrekans ablasyon (RF) yöntemi, beraberinde CARTO veya NAVIX gibi haritalama yöntemleriyle kullanıldığında etkinliği yüksek bir

yöntemdir. Kriyoablasyon yöntemiyle pulmoner ven ağzlarının soğutularak ablate edilmesi yeni olarak klinik uygulamaya girmiş olup güvenirliliği ve etkinliği STOP AF çalışmasında gösterilmiştir (106). İşlem süresi RF ablasyona göre daha kısa olup komplikasyon oranları da daha azdır. İnme ve geçici iskemik atak kriyobalon ablasyonunda (KBA) %0,3 RF de %0,6, kardiyak tamponad KBA da %0,6 RF de %1, pulmoner ven stenozu KBA da %1,8 RF de %0,2, özefagus fistülü KBA %0,5 RF de %0,04 (107). KBA öncesi mutlaka pulmoner ven anatomisini değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Ana pulmoner ven gibi anatomik varyansı olanlarda KBA yöntemi uygulanamamaktadır. Ablasyon sonrasında ilk 3 aylık dönemde ablate edilen dokuya bağlı ritim düzensizlikleri ve rekürrens görülebildiği için antiaritmik tedavi, ablate edilen dokuda sersemlemeye bağlı staz olması ve trombüs için nidus oluşması nedeniyle antikoagulan tedavi önerilmektedir. Bu 3 aylık periyoda kör period adı verilmiştir ve ablasyon sonrası rekürrensin bu periyottan sonra değerlendirilmesi önerilmiştir (108-110). Antiaritmikler ablasyonun sebep olduğu inflamasyona bağlı proaritmik etkileri azaltıp erken AF rekürrensini engelleyebilirler. Amiodoron kısa süreyle kullanımda iyi tolere edildiği ve toksisite riski düşük olduğu için tercih edilebilir. Aynı zamanda aritmi ortaya çıktığında hız kontrolü sağlar. Ablasyon sonrası ideal antiaritmik tedavi süresi bilinmemekte birlikte 3-6 ay sonra başarıyı değerlendirmek için kesilmesi denenebilir. Ablasyon sonrası rekürrenslerde AF'nin daha az semptomatik olduğu ve antiaritmiklere daha iyi cevap verdiği görülmüştür (111). Antikoagulan tedavi ise en az 3 ay önerilmekte olup kesilip kesilmeyeceğine CHA₂DS₂Vasc skoruna bakılarak karar verilmelidir. İki ve üzeri skorda antikoagulan tedavi süresiz olarak verilmelidir. Atrial fibrilasyon için ablasyon tedavisi; ritm kontrolü arzu edilen ciddi semptomatik, medikal tedaviye cevap vermeyen paroksizmal AF'li hastalara uzmanlaşmış merkezlerde yapılması önerilmektedir (Sınıf 1 ACC/AHA 2014, ESC 2012). Yine bu kılavuzlarda getirilen yeni öneri ise paroksizmal AF de seçilmiş hastalarda ilk tedavi şekli olarak ablasyon tedavisinin (Sınıf 2a) önerilmesidir (Şekil 2). Semptomatik persistan AF'de en az bir adet klas 1 veya klas 3 antiaritmik ilaca direnç var ise ablasyon sınıf 2a düzeyinde önerilmektedir (ACC/AHA 2014).



Önemli bir altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda ve LV hipertrofisinin olmadığı hipertansiyon 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 kutusunda alfabetik sırada listelenmektedir.

Şekil 2. Yapısal kalp hastalığı olan ve olmayan hastalar için ablasyon ve antiaritmik ilaç tedavisi arasındaki seçimi.

Ablasyon tedavisi planlarken hasta seçiminde bazı özelliklere dikkat etmemiz gerekir. Hasta seçiminde elimizde net kriterler bulunmamakla beraber literatürdeki büyük çalışmalarda (112-116) sol atriyum çapı 5.5-6 cm den büyük, LV ejeksiyon fraksiyonu %40'dan az olan, atriyal trombus ya da kitlesi olan, NYHA 2 ve üzeri kalp yetmezliği olan, antikoagülan tedavinin kontraendike olduğu, geri dönüşebilir bir AF sebebi olan hastalarda önerilmemektedir. Hem ACC/AHA hem de ESC/EHRA kılavuzlarında yine de medikal tedaviye refrakter semptomatik hastalarda kalp yetmezliği ve/veya atriyal

genişleme olsa bile zayıf bir düzeyde ablasyon önerilmiştir (sınıf 2b). Herhangi bir nedenden kardiyak cerrahiye giden hastalarda ablasyon önerilmektedir.

2.5.3. Antikoagülan Kullanımı ve Süresi

Antikoagülan endikasyonu CHADS₂ skoruyla belirlenirken 2010 ESC kılavuzu sonrası CHA₂DS₂VASc olarak yenilenmiştir (Tablo 3). Kalp yetmezliği 1 puan, yaş ≥ 75 2 puan 65-75 yaş 1 puan, diyabet 1 puan, inme, geçici iskemik inme 2 puan, vasküler hastalık 1 puan, kadın cinsiyet 1 puan olmak üzere 9 puan üzerinden değerlendirilen skor sisteminde 2 ve üzeri puan alan hastalarda oral antikoagülan (OAK) kullanımı önerilmektedir. 1 puan alan hastalarda asetil salisilik asit (ASA) veya OAK önerilmektedir. 65 yaş öncesi sadece kadın cinsiyetten 1 puan alan hastalar dahil olmak üzere ASA veya OAK önerilmemektedir. Aynı kılavuzda kanama riskide HASBLED skoruyla belirlenmiştir (117-118) (Tablo 4).

Tablo 3. CHA₂DS₂-VASc skor sistemi

Risk faktörü	Skor
Konjestif kalp yetersizliği/sol ventrikül disfonksiyonu	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/geçici iskemik atak/tromboemboli	2
Vasküler hastalık (Geçirilmiş miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aortik plak)	1
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor (Yaş 0, 1 veya 2 olacağından maksimum skor 9'dur)	9

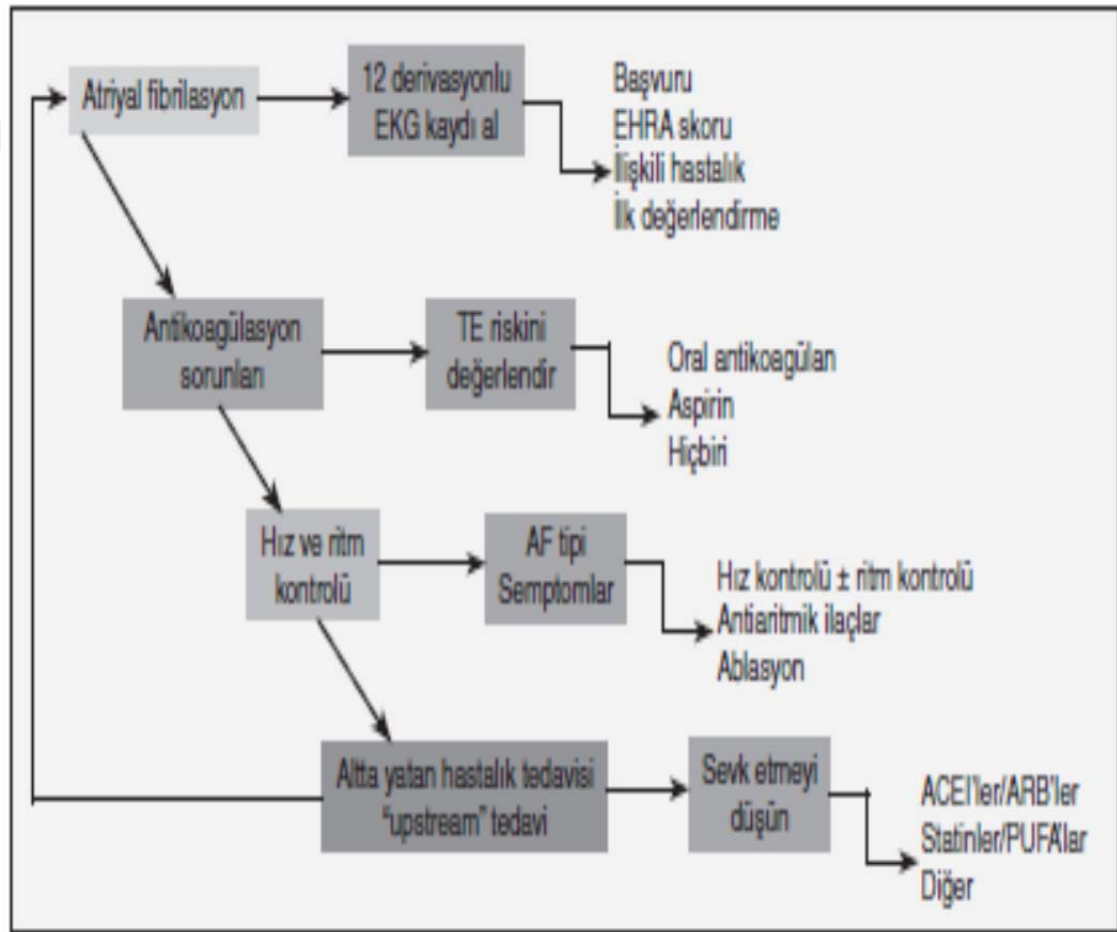
Tablo 4. HASBLED skor sistemi

Harf	Klinik karakteristik	Verilen puan*
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonu**	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR	1
E	Yaş ≥ 65	1
D	İlaç veya alkol**	1 veya 2
*Maksimum 9 puan; **Her biri için 1 puan		

Atriyal fibrilasyonda tedavi seçeneği günümüzde altta yatan sebebe göre değişmektedir. Valvüler AF’de warfarin sodyum elimizdeki tek seçenek olarak görülmekle beraber non-valvüler AF’de yeni oral antikoagülan ilaçlar (OAK) umut vaat etmektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde valvüler AF önemini korumaktadır. Yakın zamanlarda yapılan çok merkezli epidemiyolojik bir çalışma olan ‘AFTER’ (Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry) çalışmasında ülkemizde valvüler patlojilere bağlı AF prevalansı %22 bulunup, gelişmiş ülkelere göre bu oran daha fazla bulunmuştur (119). ‘AFTER’ çalışmasında inme prevalansı %15 bulunmuş olup kadın cinsiyette bu oran erkek cinsiyete oranla 1.5 kat fazla bulunmuştur (119). Yine ülkemizde yapılan önemli çalışmalardan ‘TEKHARF’ çalışmasında kadın cinsiyette inme riski 1.5-2 kat fazla bulunmakla beraber bu bulgular Avrupa ve Amerika kılavuzlarıyla uyumludur (120). Valvüler AF’de hala elimizdeki en büyük silah warfarin sodyum olmakla beraber ‘AFTER’ çalışmasında maalesef optimal düzeyler sadece %41.3 hastada sağlanabildiği görülmüştür (119). Yeni OAK’lardan olan dabigatran REALIGN çalışmasında protez kapaklarda denenmiş olup, çalışma dabigatran kolunda kanama ve kapak trombozunun daha sık görülmesi üzerine erken sonlandırılmıştır. ATI-5923 kod adıyla üretilen Tecarfarin faz 2 çalışmaları yayınlanmış olup valvüler AF’de warfarine rakip olabilecek gibi görünmektedir (121). Tecarfarin esterazlarca metabolize olup CYT-P450 sistemini etkileyen ilaçlarla, yiyeceklerle etkileşimi daha azdır. Takiplerinde warfarin gibi INR kullanılır.

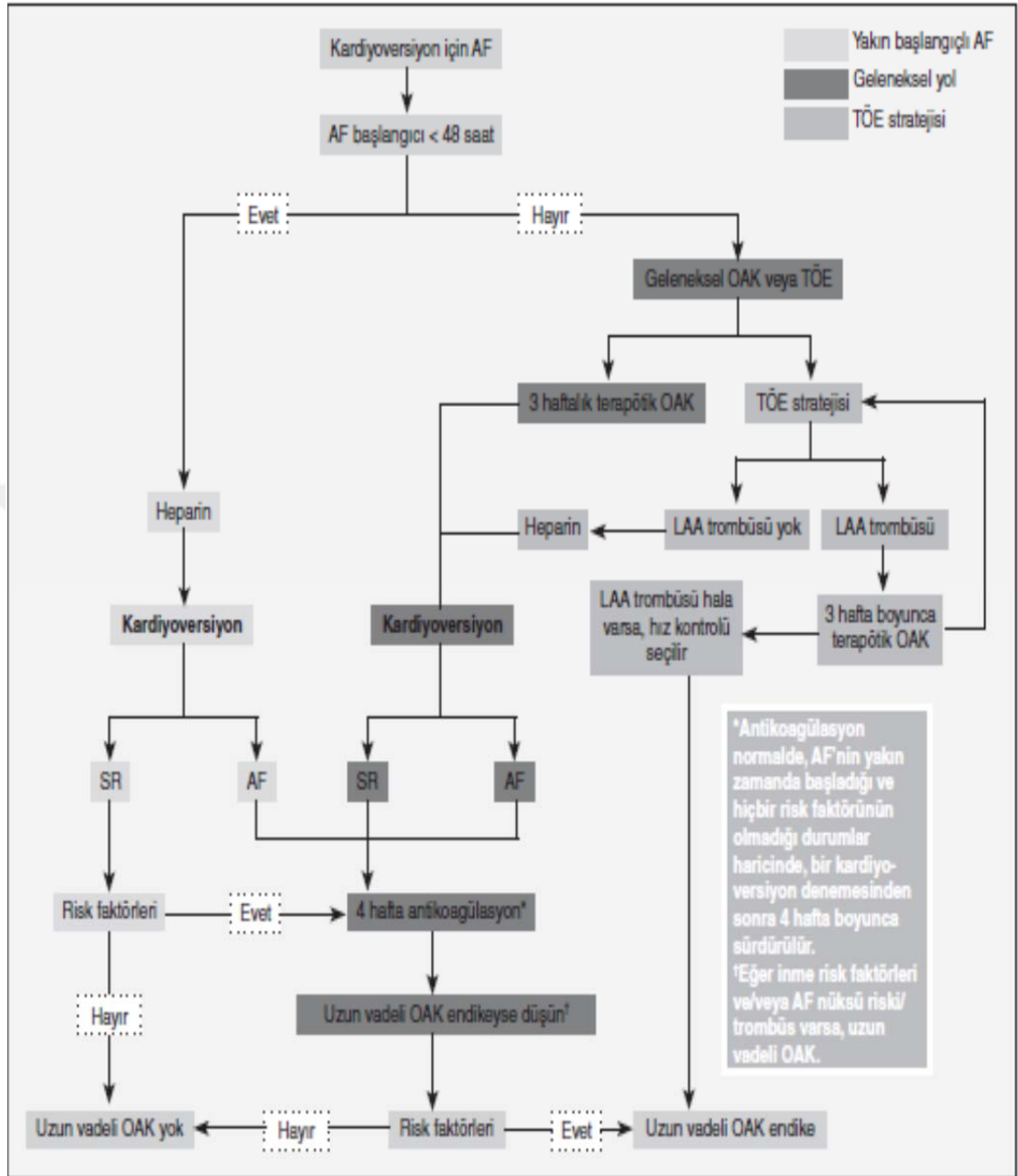
Son yıllarda nonvalvüler AF’de Faktör Xa ve thrombin inhibitörleri olmak üzere iki yeni OAK ilaç grubu kullanıma girmiştir. Direkt Faktör Xa inhibitörlerinden rivoraxaban 1100 merkezde 14.000 den fazla hasta alınan ROCKET-AF çalışmasında nonvalvüler AF’de tek doz kullanımı warfarinle karşılaştırılmış olup non inferior bulunmuştur (122). Diğer bir Faktör Xa inhibitörü olan Apixaban ARISTOTLE çalışmasında warfarinle karşılaştırılmış olup warfarine non inferior bulunmuştur, total mortalitede ek yarar sağladığı gösterilmiştir (123). Direkt thrombin inhibitörü olan dabigatran 44 ülkede 951 merkezde 18113 hastada RE-LY çalışmasında warfarinle karşılaştırılmış olup; 150 mg 2x1 warfarine superior, 110 mg 2x1 non inferior bulunmuştur. 110 mg 2x1 warfarine göre kanama açısından daha güvenilir bulunmuştur (124, 125). Kılavuzların yeni OAK açısından önerileri şu şekilde özetlenebilir; ESC 2012 kılavuzu warfarini ön planda tutmak ile birlikte yapısal kalp hastalığına bağlı olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda

HASBLED kanama skoru 0-2 olanlarda sınıf 2a öneriyle dabigatran 150mg 2x1, HASBLED skoru ≥ 2 olanlarda dabigatran 110 mg 2x1, sınıf 1 olarak önermektedir. ACC/AHA 2014 kılavuzu nonvalvüler AF’de dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanı warfarin ile benzer kanıt düzeyinde (Sınıf 1B) ve warfarin ile INR’nin teröpatik aralıkta tutulamaması durumunda warfarine alternatif olarak(Sınıf 1C) önermektedir. Kanada 2012 kılavuzu ise yeni OAK ilaçları warfarinin yerine önermektedir. Dabigatran, 75 yaş hastalarda kısmen 80 yaş üzeri hastalarda kesin doz azaltımı yapılmalıdır (123-125).



ACEI: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF: atriyal fibrilasyon; ARB: anjiyotensin reseptör blokeri; PUFA: çoklu doymamış yağ asidi; TE = tromboembolizm.

Şekil 3. AF’si olan hastalar için tedavi kaskadı.



AF: atriyal fibrilasyon; DCC: doğru akım kardiyoversiyon; LA: sol atrium; LAA: sol atriyal apendiks; OAK: oral antikoagülan; SR: sinüs ritmi; TÖE: transözofageal ekokardiyografi.

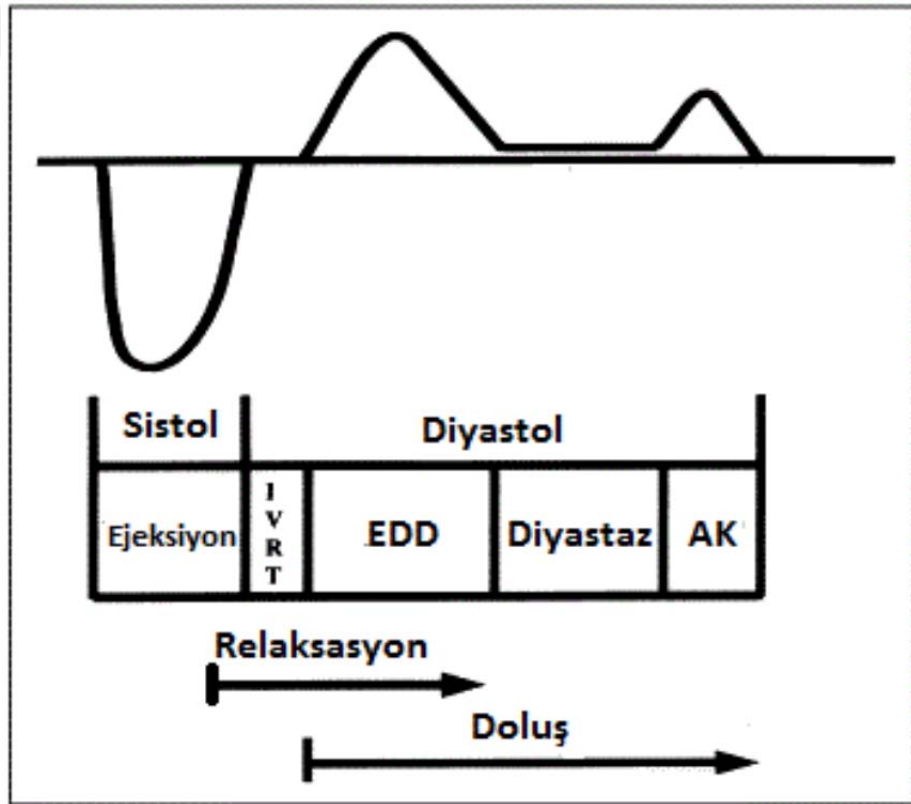
Şekil 4. Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi.

2.6. AF'DE EKOKARDİYOĞRAFI

2.6.1. Diyastolik Fonksiyonlar ve Ekokadiyografi ile Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Bir ya da her iki ventrikülde, ventriküler doluşa karşı direnç gelişmesi sonucu basınç-volüm ilişkisinin bozulması diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanır. Diyastolik disfonksiyon, diyastol sırasındaki relaksasyon anormallikleri ve/veya LV restriksiyonu sonucu ortaya çıkar. Diyastolik kalp yetersizliği kapak hastalıkları olmaksızın korunmuş LV sistolik fonksiyonlarıyla birlikte kalp yetersizliği semptom ve bulgularının olması olarak tanımlanır. Diyastolik disfonksiyonu olan pek çok hasta asemptomatiktir. Hastaneye yatırılan ve polikliniklere başvuran 70 yaş üstündeki hastalarda diyastolik kalp yetersizliği prevalansı % 50'ye ulaşmaktadır (127, 128).

Ventriküler diyastol dört evreye ayrılır: (1) izovolumetrik relaksasyon, (2) erken LV doluşu, (3) diyastaz ve (4) atriyal kontraksiyon sırasında doluş



AK: Atriyal kontraksiyon, EDD: Erken diyastolik doluş, IVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanı

Şekil 5. Diyastolün evreleri.

- **İzovolümetrik Relaksasyon**

Miyokardiyal relaksasyon aort kapağının kapanması ile başlar, mitral kapağın açılması ve kanın LV'ye hızlı doluşu sırasında da devam eder. Normal bir ventrikülde kontraksiyon tamamlandığında, ventrikül relaksasyonu sırasında LV basıncı hızla düşmeye başlar. LV basıncı LA basıncının altına düşünce, LA'dan LV'ye doğru olan akım, transmitral akım hızı eğrisini oluşturur (129). Bu sırada devam eden relaksasyon ve ventrikülün emme kuvveti etkisi nedeniyle LV basıncı düşmeye devam eder. Erken diyastolde LV basıncı minimum seviyeye iner (130).

- **Hızlı Doluş**

Bu periyot mitral kapağın açılmasından ventriküler doluşun pik düzeye çıktığı süreye kadar olan dönemi kapsar. Bu dönem miyokard relaksasyonundan, LA ile LV arasındaki basınç gradiyentinden, miyokardiyumun pasif kompliyansından ve viskoelastik kuvvetten etkilenir (131).

- **Diyastaz (Yavaş Doluş)**

Bu evre hızlı doluş evresini takiben ortaya çıkar. Bu fazda kan periferden sağ ventriküle ve akciğerlerden sol ventriküle akar. Ventriküler doluşa katkı yapan bu küçük ve yavaş akım; kademeli olarak atriyal, ventriküler ve venöz basınçlar ile ventrikül volümü tarafından belirlenir. Bu noktada miyokardiyal relaksasyon durmuştur. Daha fazla kavite genişlemesi pasif kompliyansla ve miyokard sertliğinin izin verdiği ölçüde düzenlenmektedir. Middiyastol sırasında LA ve LV basınçları eşit olmasına rağmen ileriye kan akımı eylemsizlik kuvveti nedeniyle devam eder (132).

- **Atriyal Kontraksiyon**

Diyastol sonunda atriyum kontraksiyonu ile ventrikül volümünde ve basıncında bir miktar artış olur. Atriyal kontraksiyon diyastolik doluşa yaklaşık olarak % 20-25 katkı sağlar. Fakat diyastolik disfonksiyon derecesine göre bu katkı % 40'a kadar da yükselebilir (133). Atriyal kontraksiyonun ventriküler doluşa kazandırdığı miktar altta yatan ventriküler kompliyansa, atriyum kasılmasına ve atriyal kasılmanın başlangıcındaki LV basıncına bağlıdır . Atriyal kasılma sırasındaki LV basıncı veya LV kompliyansındaki azalma atriyal katkırı azaltır.

Transtorastik ekokardiyografide hem M-Mod ve 2 boyutlu görüntüler hem de Doppler görüntüleme ile miyokard fonksiyonlarıyla ilgili önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Özellikle diyastolik LV fonksiyonlarını değerlendirmede rutin bir uygulama olan mitral diyastolik akımın konvansiyonel nabız dalga (PW) Doppler ile incelenmesine ek olarak önyük ve artyükten bağımsız olması nedeni ile doku Doppler görüntüleme (DDG) metodu da LV'nin diyastolik fonksiyonlarını belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (175). LV diyastolik doluşu, miyokardiyal gevşeme (relaksasyon), kompliyans, kardiyak ritim ve perikardiyal kompliyans gibi pekçok faktörden etkilenir.

Diyastolik doluş sıklıkla erken transmitral akım tepe hızı (E), geç doluş tepe hızı (A), E/A oranı, E dalgasının tepe noktasından bazal çizgiye ulaşması için geçen süre olan deselerasyon zamanı (DT) ve aort kapağının kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) temel alınarak sınıflandırılır. Ekokardiyografi ile diyastolik doluşun kapsamlı değerlendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmin edilmesi için DDG, pulmoner ven ve hepatik ven Doppler incelemelerinin yapılması ve mitral akım yayılma hızının (Vp) renkli M-Mod ile değerlendirilmesi gerekir. Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akım PW Doppler hızları henüz değişmemişken, DDG ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir. DDG'de primer ölçümler; sistolik (S), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') mitral anüler hızları içerir. Global LV diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi için mitral anülüs septal ve lateral taraflarında doku Doppler sinyallerinin ölçülmesi ve ortalamasının alınması tavsiye edilir. Oranlar E'/A' ve E/E' oranını içerir (136). E/E' oranı LV doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynar.

Hafif derecede diyastolik disfonksiyonu (anormal relaksasyon, Evre 1) olan hastalarda; mitral E/A oranı <0.8 , DT >200 msn, IVRT >100 msn, pulmoner venöz akımda görülen baskın akım sistolik akım (S $>$ D), anüler E' <8 cm/sn ve E/E' <8 (septal ve lateral) ve mitral Vp <50 cm/sn'dir. Uzun süreli hipertansiyon ya da hipertrofik kardiyomiyopati gibi ciddi miyokardiyal relaksasyon bozukluğu olan bazı hastalar haricinde E/A oranı <0.8 olduğu çoğu durumda ortalama LA basıncı artmamıştır.

Orta derecede diyastolik disfonksiyonu (Evre 2, psödonormal) olan hastalarda mitral E/A oranı 0,8-1,5 arasında olur ve DT normal değerlerine (160-200 msn) döner.

Valsalva manevrası sırasında E/A oranı ters dönerek 0,5 veya altına düşer. E/E' (ortalama) oranı 9-12 arasında ve E' < 8 cm/sn'dir. Pulmoner venöz akımda S < D'dir ve mitral Vp de yavaşlamaktadır. Evre 2 diyastolik disfonksiyon, LV doluş basınçlarında hafif-orta artış ile relaksasyonda bozulmayı temsil eder.

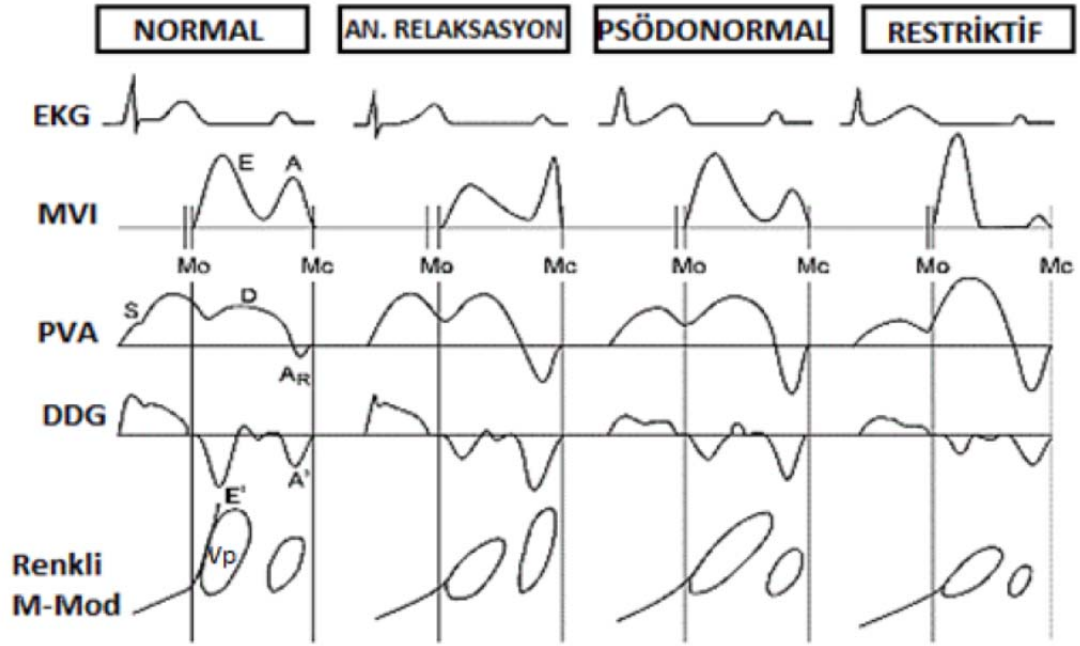
Ciddi diyastolik disfonksiyon (Evre 3, restriktif diyastolik doluş) LV kompliyansının azalıp LA basıncının belirgin arttığı durumlarda izlenebilir. IVRT < 60 msn, E/A oranı > 2, DT < 160 msn, ortalama E/E' oranı > 13 (ya da septal E/E' > 15 ve lateral E/E' > 12) olur ve restriktif LV doluşu meydana gelir.

Değerlendirme esnasında hastaların yaşı ve kalp hızları (mitral E, E/A oranı ve mitral anüler E' kalp hızının artışı ile azalır) göz önünde bulundurulmalıdır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 60 yaş üstü bireylerin çoğunda E/A oranı < 1 ve DT > 200 msn'dir. Bu tür değerlerin kardiyovasküler hastalık göstergelerinin yokluğunda (örnek: LV hipertrofisi) yaşa göre normal olduğu düşünülebilir.

AF'si olan hastalarda klasik diyastolik doluş paterni sınıflama kriterleri uygulanamaz. Mitral giriş akımında A dalgası olmaz ve pulmoner vendeki sistolik ileri akım hızı hemen daima küçülmüştür. Mitral E dalgasının pik hızı ve DT'si kardiyak siklusun uzunluğuna göre değişmektedir. E dalgasının pik akselerasyon zamanı LV doluş basıncı ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır fakat ölçümü zordur (137). Klinik çalışmalarda sinüs ritmindeki hastalarda özellikle LV sistolik fonksiyonu azalmış olanlarda, artmış LV doluş basıncı ile birlikte kısa DT olduğu gösterilmiştir (138-139). Bununla birlikte DT, QRS başlangıcından önce sonlanan E dalgasından ölçülmelidir. Diyastolik doluş periyodu çok kısa olduğu zaman, E dalgası erken sonlanır ve kısa DT olur. E/E' atriyal fibrilasyonlu hastada pulmoner kapiller kama basıncı ile koreledir (140).

2.6.2. AF ve Pulmoner Ven Akım Hızları

Normal pulmoner ven (PV) akım paterni üç veya dört fazlı patern göstermektedir; birinci ileri doğru olan sistolik dalga (S1), ikinci ileri doğru olan sistolik dalga (S2), PD, atriyum kasılması ile oluşan PRA. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda S1 kaybolur ve genellikle S2 PRA'dan küçüktür.



An: Anormal, DDG: Doku dopler görüntüleme, Mc: Mitral kapak kapanması, Mo: Mitral kapak açılması, MVI: Mitral kapak inflow, PVA: Pulmoner ven akımları, Vp: Akım yayılma hızı

Şekil 6. Transtorasik ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması.

2.7. FUROSEMİD

2.7.1. Farmokodinamik Özellikleri

Furosemid, nispeten güçlü ve kısa ömürlü, hızlı başlangıçlı diürez sağlayan bir lüp diüretikidir. Henle kulpunun kalın inen kolunun luminal hücre membranında yer alan $\text{Na}+\text{K}+2\text{Cl}$ -eş-transport sistemini bloke eder: Dolayısıyla, furosemidin salüretik etkisinin etkililiği, ilacın bir anyon transport mekanizması yoluyla tübüler lümene ulaşmasına bağlıdır. Diüretik etki, Henle kulpunun bu kesiminde sodyum klorür reabsorpsiyonunun inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Artmış sodyum atılımının ikincil etkileri, idrar atılımında (ozmotik olarak bağlanan suya bağlı) artış ve distal tübüler potasyum sekresyonunda artıştır. Furosemid, macula densada tübülo-glomerüler geri bildirim mekanizmasını kesintiye uğratar ve bunun sonucu da, salüretik aktivitede hiçbir azalma olmamasıdır. Furosemid RAAS'ın doza bağlı olarak stimülasyonuna neden olur. Kalp yetersizliğinde, furosemid kardiyak pre-loadda (venöz kapasitans

damarları seyrelterek) akut bir azalmaya neden olur. Bu erken vasküler etkinin prostaglandin aracılığıyla oluştuğu ve RAAS ve bozulmamış prostaglandin sentezinin aktivasyonu ile yeterli böbrek fonksiyonunu gerekli kıldığı düşünülmektedir. Furosemidin antihipertansif etkililiği sodyum atılımında artışa, kan hacminde azalmaya ve vasküler düz kasın vazokonstriktör uyarılara duyarlılığında azalmaya bağlanabilir. Furosemidin diüretik etkisi, intravenöz dozdan sonra 15 dakika içinde ve oral dozdan sonra 1 saat içinde görülür. 10 mg ila 100 mg dozlarda furosemid alan sağlıklı bireylerde diürez ve natriürezde doza bağlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde etki süresi, 20 mg intravenöz furosemid dozundan sonra yaklaşık 3 saat ve 40 mg oral dozdan sonra 3 – 6 saattir.

2.7.2. Farmakokinetik özellikleri

Furosemid gastrointestinal yoldan hızla emilir. İlacın emilimi geniş bireyler arası ve birey içi değişkenlik gösterir. Sağlıklı gönüllülerde furosemidin biyoyararlanımı, tabletler için yaklaşık %50 - %70 ve oral çözelti için %80'dir. Hastalarda, ilacın biyoyararlanımı altta yatan hastalıklar dahil çeşitli faktörlerden etkilenir ve %30'a kadar düşebilir (örn. Nefrotik sendromda). Besinlerle birlikte alındığında furosemidin emiliminin etkilenip etkilenmediği ve ne ölçüde etkilendiği farmasötik formülasyona bağlıdır. Furosemidin dağılım hacmi kg vücut ağırlığı başına 0.1 – 0.2 litredir. Dağılım hacmi altta yatan hastalığa bağlı olarak daha yüksek olabilir. Furosemid plazma proteinine, esas olarak albümine güçlü (%98 üzerinde) bağlanır. Furosemidin eliminasyonu büyük ölçüde değişmemiş ilaç olarak, esas olarak proksimal tübüle sekresyon yoluyla gerçekleşir. İntravenöz uygulamadan sonra furosemid dozunun %60 ila %70'i bu yolla atılır. Furosemidin bir glukuronit metaboliti idrarda geri alınan maddelerin %10 ila %20'sinden sorumludur. Kalan doz, muhtemelen safra sekresyonunu takiben feçes yoluyla atılır. İntravenöz uygulamadan sonra furosemidin terminal yarılanma ömrü yaklaşık 1 – 1.5 saattir. Furosemid anne sütünde atılır. Furosemid plasental bariyeri geçer ve fetüse yavaş yavaş taşınır. Fetüs veya yeni doğan bebekte anne ile aynı konsantrasyonda bulunur.

2.7.3. Endikasyonlar

- Kronik konjestif kalp yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer diüretik tedavi gerekiyorsa),

- Akut konjestif kalp yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu,
- Kronik böbrek yetersizliği ile bağıntılı sıvı retansiyonu,
- Gebelik veya yanıklara bağlı olan dahil, akut böbrek yetersizliğinde sıvı atılımının idame ettirilmesi,
- Nefrotik sendromla bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer diüretik tedavisi gerekiyorsa),
- Karaciğer hastalığıyla bağıntılı sıvı retansiyonu (eğer aldosteron antagonistleriyle tedavinin desteklenmesi gerekiyorsa),
- Hipertansiyon,
- Hipertansif kriz (destekleyici önlem olarak)
- Zorlu diürez desteği.

2.7.4. Kontrendikasyonları

- Furosemide ya da ampulünün iğerdiği herhangi bir yardımcı maddesine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Sulfonamidlere (örn., sulfonamid antibiyotikler veya sulfonilüreler) alerjik olan hastalar furosemide çapraz duyarlılık gösterebilir.
- Hipovolemi veya dehidratasyonu olan hastalarda kontrendikedir.
- Furosemide yanıt vermeyen anürik böbrek yetersizliği olan hastalarda kontrendikedir.
- Şiddetli hipopotasemisi ve hiponatremisi olan hastalarda kontrendikedir.
- Hepatik ensefalopatiyle bağıntılı pre-komatöz ve komatöz durumları olan hastalarda kontrendikedir.

2.7.5. Yan Etkileri

Furosemid, sodyum ve klorür ve sonuç olarak su atılımında bir artışa neden olur. Ayrıca, diğer elektrolitlerin (özellikle potasyum, kalsiyum ve magnezyum) atılımı da artar. Semptomatik elektrolit bozuklukları ve metabolik alkaloz, giderek artan elektrolit eksikliği şeklinde ya da örn., böbrek fonksiyonu normal olan hastalara yüksek furosemid dozları uygulandığında, akut şiddetli elektrolit kayıpları şeklinde gelişebilir. Elektrolit bozukluklarının uyarıcı belirtileri arasında susamada artış, baş ağrısı, konfüzyon, kas krampları, tetani, kas zayıflığı, kalp ritim bozuklukları ve gastrointestinal semptomlar sayılabilir. Altta yatan hastalıklar (örn., karaciğer sirozu, kalp yetersizliği), birlikte kullanılan ilaçlar ve beslenme gibi faktörler elektrolit

bozuklukların gelişimini etkiler. Özellikle, kusma ve diyarenin bir sonucu olarak potasyum eksikliği meydana gelebilir. Furosemidin diüretik etkisi özellikle yaşlı hastalarda hipovolemi ve dehidratasyona yol açabilir ya da katkıda bulunabilir. Şiddetli sıvı azalması, tromboz gelişme eğilimi ile birlikte hemokonsantrasyona yol açabilir. Furosemid kan basıncında azalmaya yol açabilir; eğer bu azalma belirginse, konsantrasyon ve reaksiyonlarda bozulma, başta basınç hissi, baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, zayıflık, görme bozukluğu, ağız kuruluğu, ortostatik intolerans gibi belirti ve semptomlar görülebilir. İdrar üretiminde artış, idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastalarda şikayetleri uyarabilir ya da şiddetlendirebilir. Bu nedenle, örneğin mesane boşalma bozuklukları, prostat hiperplazisi veya uretra daralması olan hastalarda olası ikincil komplikasyonların eşlik ettiği akut idrar retansiyonu görülebilir. Furosemid ile tedavi kan kreatinin ve üre düzeylerinde geçici artışlara ve kolesterol ve trigliserid serum düzeylerinde bir artışa yol açabilir. Serum ürik asit düzeyleri artabilir ve gut atakları görülebilir. Furosemid ile glukoz toleransı azalabilir. Diabetes mellitus hastalarında bu durum metabolik kontrolün bozulmasına yol açabilir; latent diabetes mellitus manifest olabilir. Bulantı, kusma veya diyare gibi gastrointestinal reaksiyonlar nadir olarak görülebilir. İzole olgularda, intrahepatik kolestaz, karaciğer transaminazlarında bir artış veya akut pankreatit gelişebilir. Nadir olgularda, özellikle de böbrek yetersizliği, hipoproteinemi (örn. nefrotik sendromda) olan hastalarda ve/veya intravenöz furosemid çok hızlı verildiğinde, çoğunlukla geçici olmakla birlikte işitme bozuklukları ve tinnitus görülebilir. Zaman zaman deri ve mukus membran reaksiyonları görülebilir, örn. şiddetli kaşıntı, ürtiker, diğer döküntüler veya büllöz lezyonlar, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit ve purpura. Şiddetli anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar (örn. şokla birlikte) nadir olarak görülebilir. İnterstisyel nefrit, vaskülit veya eozinofili nadirdir. Nadir olarak, ateş veya parestezi ve zaman zaman ışığa duyarlılık görülebilir. Seyrek olarak trombositopeni görülebilir. Nadir olgularda, lökopeni ve izole olgularda agranülositoz, aplastik anemi veya hemolitik anemi gelişebilir. Prematüre bebeklerde furosemid nefrokalsinoz/nefrolityazisi hızlandırabilir. Furosemidin prematüre bebeklere yaşamın ilk haftası içinde uygulanması halinde, patent duktus arteriosusun devam etme riskini arttırabilir. İntramüsküler enjeksiyonu takiben ağrı gibi lokal reaksiyonlar görülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016 – Haziran 2016 arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut atriyal fibrilasyon nedeni ile başvuran hastalar tarandı. Belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun 40 hasta çalışmaya alındı. Dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- EKG'de ritmin akut atrial fibrilasyon olması

Dışlama kriterleri ise;

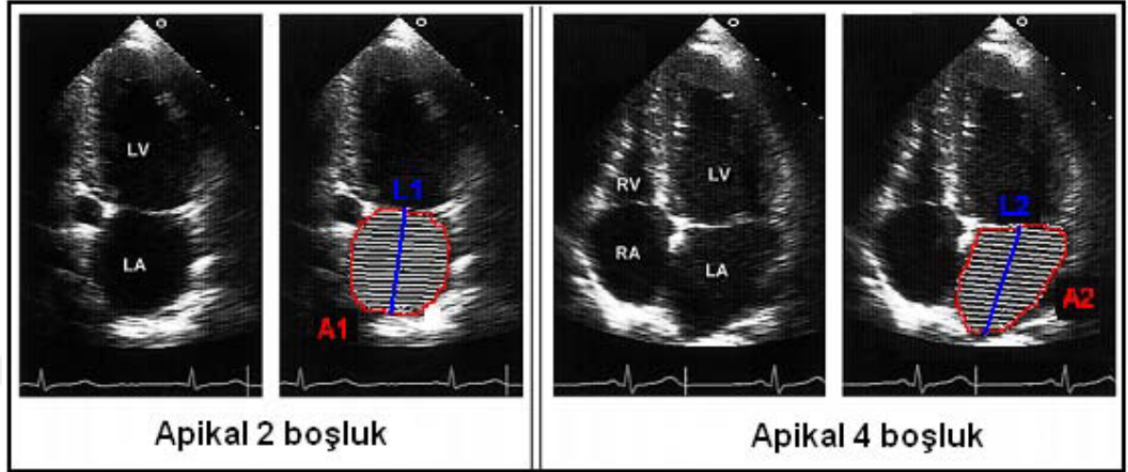
- 18 yaşından küçük olmak
- Hamilelik
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Furosemide karşı bilinen alerjik durum
- Daha önce furosemid kullanıyor olmak
- Ciddi kalp kapak hastalığı olması
- Kronik ya da akut böbrek yetmezliği olan hastalar

Hastalar furosemid alacak olan ve olmayan olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Anamnezi güvenilir olmayan ya da 48 saatten uzun süre şikayeti devam eden hastalara transözafagial ekokardiyografi yapıldı. Ardından furosemid alacak olan hastalara intravenöz yoldan 40 mg furosemid puşe yapıldı. Tüm hastalara 300 mg Amiodarone 100 cc % 0,9'luk serum fizyolojik (SF) içerisinde 15-30 dakikada daha sonra 600 mg Amiodarone 500 cc % 0,9'luk SF içerisinde 24 saatte intravenöz gidecek şekilde verildi. 24 saatin sonunda hastaların EKG'si çekilerek ritmlerine bakıldı. AF'si devam eden hastalara elektriksel kardiyoversiyon uygulandı.

3.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirme Vingmed System 7 (GE Vingmed Sound; Horten,

Norveç) ekokardiyografi cihazı ile 2.5MHz transduser kullanılarak gerçekleştirildi. İnceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk pencerelerinden iki boyutlu görüntüleme yapıldı. İnceleme sırasında eş zamanlı EKG ve kalp hızı takibi yapıldı. Tüm ölçümler; atrial fibrilasyondaki hastalarda beş kez tekrar edilerek ortalamaları alındı. Parasternal uzun aks penceresinden; sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül posteriyör duvar kalınlığı ölçüldü. Apikal iki ve dört boşluk pencereler kullanılarak modifiye Simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Parasternal uzun aks penceresinden aort ve mitral kapak, parasternal kısa aks penceresinden pulmoner kapak, apikal dört boşluk görüntüden mitral ve triküspit kapak yapı ve fonksiyonları değerlendirildi. Kapaklar üzerine CW Doppler örnek volümü yerleştirilerek maksimum ve ortalama gradiyentler elde edildi. Pik triküspit yetersizlik akım hızı kullanılarak modifiye Bernoulli denklemi ile sistolik pulmoner arter basıncı elde edildi . Apikal iki boşluk ve dört boşluk pencereleri kullanılarak ekokardiyografi cihazında mevcut program ile modifiye Simpson kuralına göre sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyal boyut, alan ve hacim hesaplandı. LA volümü vücut yüzey alanına oranlanarak sol atriyal hacim indeksi (LAVI) hesaplandı.



Şekil 7. İki boyutlu yöntemle sol atriyal volüm ölçülmesi. Alan ve uzunluk belirlendikten sonra “ $V = 8 A2 \times A1 / 3 \pi L_o$ ” formülüyle hacim, otomatik program ile hesaplanmaktadır. (Lo: ortalama atriyal uzunluk, V: Volüm, L: atriyal uzunluk, A: atriyal alan)

Diyastolik fonksiyonların saptanması aşamasında PW Doppler kursorü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizginin 1 cm üstüne konularak transmitral akım örnekleri 100 mm/sn hızında yazdırılmıştır. Ekspiryum sonundaki en az 3 farklı akım örneklerinin ortalaması alınarak, E dalga tepe hızı, DT ve IVRT sürelerinin ölçümleri yapıldı. Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm’lik doku Doppler örnek hacmi mitral anülüsün septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Erken diyastolik tepe (E’), sistolik akım tepe (S) hızları ölçüldü.

Apikal dört boşluk görüntüde renkli akım eşliğinde PV içersine PW Doppler kursörü yerleştirilerek PV ileri sistolik dalga (S) ve PV ileri diyastolik dalga (D) değerleri ölçüldü.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(*n*), yüzde(%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), *medyan(min-max)* değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi

ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız iki örnek t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya akut atriyal fibrilasyon tanısı ile yatırılan ve sinüs ritmine çevrilmesi planlanan 40 hasta alındı. 20'sine amiodaron infüzyonu öncesi 40 mg intravenöz furosemid verildi. Furosemid alan ve almayan hastaların yaş ortalaması sırasıyla 55 ± 13 ve 62 ± 12 ($p=0,111$) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,099$). Her iki grupta da 15'er (%75) hastaya işlem öncesi TEE yapıldı. Gruplar arasında diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların bazal karakteristikleri.

Hasta Özellikleri	Furosemid Alan (N:20)	Furosemid Almayan (N:20)	P değeri
Yaş (yıl)	55 ± 13	62 ± 12	0.111
Erkek cinsiyet	14 (%70)	8 ± (% 40)	0.099
Kilo (kg)	76 ± 6	78 ± 10	0.598
Boy (cm)	166 ± 7	170 ± 10	0.204
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.7208 ± 0.018037	1.7909 ± 0.27076	0.342
TEE	15 (%75)	15 (%75)	1.000
Diyabet	3 (%15)	4 (%20)	1.000
Hipertansiyon	8 (%40)	14 (%70)	0.111
Koroner Arter Hastalığı	2 (%10)	2 (%10)	1.000
Kriyo öyküsü	3 (%15)	1 (%5)	0.605
İlaç kullanımı			
• ACE inhibitörü	6 (%30)	11 (%55)	0.200
• Beta bloker	2 (%10)	3 (%15)	1.000
• CA Kanal Blokeri	2 (%10)	5 (%25)	0.407
• ASA	2 (%10)	5 (%25)	0.407
Kalp hızı (atım/dk)	138.4 ± 20.3	136.1 ± 18.3	0.776

TEE: Transözofageal ekokardiyografi, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, CA: Kalsiyum, ASA: Asetilsalisilikasit

Her iki gruba yapılan TTE sonucu saptanan ekokardiyografik bulgular arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. LA çapı, LA volümü, LAV indeksi, Mitral E/septal E', Mitral E/lateral E' oranı normal referans aralıklarına göre karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Hastaların ekokardiyografik bulgularının gruplara göre karşılatırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların TTE bulguları

Ekokardiyografi bulguları	Furosemid Alan (N:20)	Furosemid Almayan (N:20)	P değeri
LVESD (cm)	3.1 ± 0.4	3.2 ± 0.3	0.463
LVEDD (cm)	4.7 ± 0.3	4.7 ± 0.3	1.000
IVS (cm)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.923
PWD (cm)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.924
EF (%)	62.6 ± 4.8	60.5 ± 4.8	0.18
LA (cm)	3.8 ± 0.3	4.0 ± 0.3	0.095
LAV (cm³)	32.5 ± 9.9	35.0 ± 9.7	0.298
LAVI (cm³/ m²)	19.8 ± 6.7	19.9 ± 6.1	0.957
E dalga tepe hızı (cm/sn)	60.9 ± 9.2	60.8 ± 10.6	0.962
IVRT (ms)	55.2 ± 3.6	52.7 ± 3.7	0.273
DT (ms)	48.8 ± 3.0	47.4 ± 3.4	0.138
Pulmoner S (cm/sn)	45.0 ± 5.2	45.7 ± 5.2	0.676
Pulmoner D (cm/sn)	54.5 ± 2.9	53.7 ± 2.6	0.373
S/D	0.84 ± 0.06	0.81 ± 0.06	0.213
E'(lateral) (cm/sn)	5.9 ± 0.6	5.6 ± 0.5	0.101
S (lateral) (cm/sn)	2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.5	0.141
E'(septal) (cm/sn)	5.5 ± 0.6	5.5 ± 1.0	0.514
S (septal) (cm/sn)	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.6	0.564
E/E'(septal)	15.6 ± 3.5	11.4 ± 1.7	0.448
E/E'(lateral)	10.4 ± 2.4	11.7 ± 1.7	0.068
sPAB	26.5 ± 7.0	29.0 ± 8.3	0.372
Kapak patolojisi olanlar	11 (%55)	13 (%65)	0.748

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı, LAV: Sol atriyum volümü, LAVI: Sol atriyum volüm indeksi, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

Hastaların laboratuvar sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen hastaların Pro-BNP değerleri normal referans aralığına göre daha yüksekti. Laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Furosemid alan (N:20)	Furosemid Almayan (N:20)	P değeri
BUN (mg/dl)	16.3 ± 4.3	18.6 ± 4.0	0.076
Cre (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.616
Sodyum (mmol/l)	140.8 ± 3.1	139.9 ± 2.1	0.294
Potasyum (mmol/l)	4.4 ± 0.4	4.5 ± 0.4	0.490
Klor (mmol/l)	103.1 ± 2.8	103.1 ± 2.1	0.950
AST (U/l)	23.1 ± 6.5	24.1 ± 3.9	0.232
ALT (U/l)	22.0 ± 7.2	22.0 ± 5.2	0.614
Hemoglobin (gr/dl)	14.8 ± 2.0	14.0 ± 1.2	0.141
Beyaz küre sayısı (x10 ³ /mm ³)	8.4 ± 2.4	8.3 ± 2.2	0.852
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	248.4 ± 54.2	251.3 ± 59.9	0.873
Pro-BNP (pg/ml)	1262 ± 1430	1264 ± 1247	0.725

BUN: Kan üre azotu, Cre: Kreatinin, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, Pro-BNP: Pro B-tipi natriüretik peptit

Furosemid alan ve almayan grup karşılaştırıldığında elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı

Elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı	Furosemid Alan (N:20)	Furosemid Almayan (N:20)	P değeri
Olan	11 (%55)	9 (%45)	0.752
Olmayan	9 (%45)	11 (%55)	

Çalışmaya alınan 40 hastanın 20'sinin 24 saat amiodaron infüzyonu sonrası çekilen EKG'sinde atriyal fibrilasyonun devam ettiğinin görülmesi üzerine bu hastalara elektriksel kardiyoversiyon yapıldı. Elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında kardiyoversiyon yapılan hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha yaşlı olduğu görüldü (63.3 ± 10.3 ve 54.4 ± 13.9 ; $p:0.028$). Her iki grupta da erkek ve kadın sayısı eşitti. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kardiyoversiyon yapılan hastaların daha fazla diyabetik, hipertansif olduğu, özgeçmişinde koroner arter hastalığı ve AF nedeniyle kriyoablasyon öyküsü bulunduğu saptandı. Her iki gruptaki hastaların ilaç kullanımlarına bakıldığında ise kardiyoversiyon yapılan hastaların anlamlı olarak daha fazla ACE inhibitörü kullandığı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu hastalar da ASA ve beta bloker kullanımının daha fazla olduğu izlendi. Kardiyoversiyon ihtiyacı olan hastaların geliş EKG'lerine bakıldığında daha yüksek kalp hızına sahip oldukları görüldü (151.3 ± 12.9 ve 123.2 ± 13.1 ; $p:0.00$). Kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaların bazal karakteristik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaların bazal karakteristikleri.

Hasta özellikleri	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:20)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:20)	P değeri
Yaş (yıl)	63.3 ± 10.3	54.4 ± 13.9	0.027*
Erkek cinsiyet	11 (%55)	11 (%55)	1.000
Kilo (kg)	78.5 ± 8.6	76.3 ± 9.3	0.438
Boy (cm)	167.4 ± 8.5	168.9 ± 9.8	0.609
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.6431 ± 0.2394	1.8686 ± 0.1560	0.001*
TEE	15 (%75)	15 (%75)	1.000
Diyabet	6 (%30)	1 (%5)	0.091
Hipertansiyon	13 (%65)	9 (%45)	0.341
Koroner Arter Hastalığı	4 (%20)	0 (%0)	0.106
Kriyo öyküsü	4 (%20)	0 (%0)	0.106
İlaç kullanımı			
• ACE inhibitörü	13 (%65)	4 (%20)	0.010*
• Beta bloker	4 (%20)	1 (%5)	0.342
• CA Kanalı Blokeri	2 (%10)	5 (%25)	0.407
• ASA	6 (%30)	1 (%5)	0.091
Kalp hızı (atım/dk)	151.3 ± 12.9	123.2 ± 13.1	< 0.001*

TEE: Transözofageal ekokardiyografi, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, CA: Kalsiyum, ASA: Asetilsalisilikasit

Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların TTE bulgularına bakıldığında kardiyoversiyon yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olarak interventriküler septumlarının daha kalın, sol atriyum volümlerinin ve sol atriyum volüm indekslerinin daha fazla, mitral E dalga tepe hızının daha yüksek, IVRT ve DT'lerinin ise daha kısa olduğu görüldü. Pulmoner S ve D pik hızlarının anlamlı olarak kardiyoversiyon yapılan hastalarda daha kısa olduğu saptandı. Hem Mitral E/lateral E' oranının hem de Mitral E/septal E' oranının kardiyoversiyon yapılan hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. Kapak patolojisi

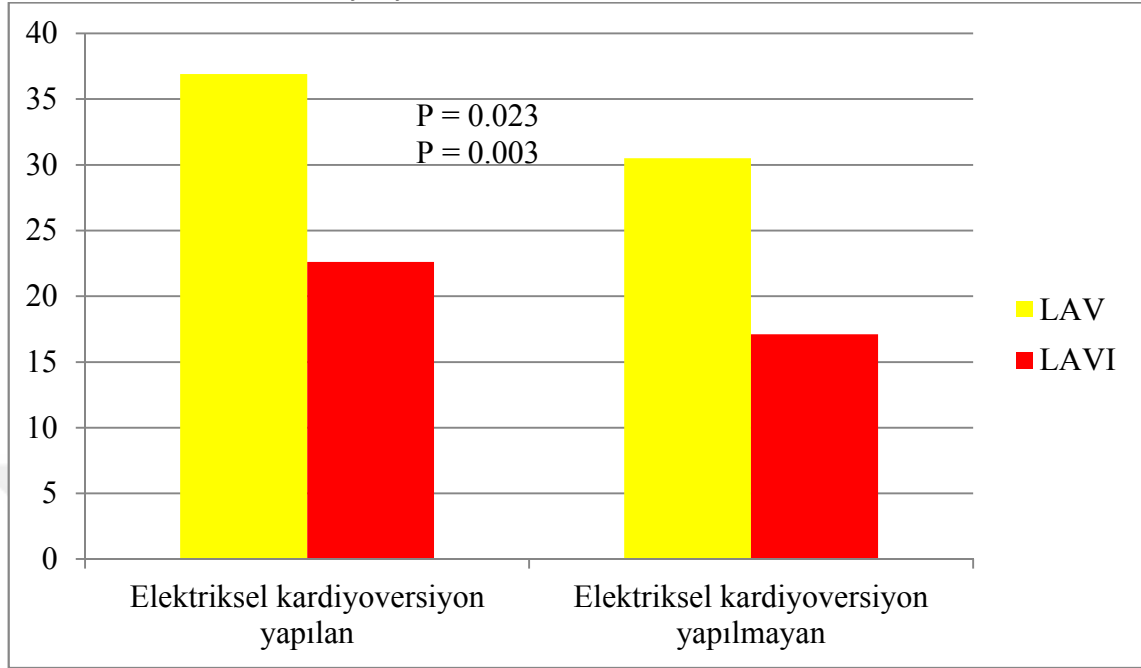
açısından bakıldığında da kapak hastalağı olan hasta sayısının kardiyoversiyon yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğı izlendi. Kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaların TTE bulgularının karşılaştırılması Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaların TTE bulguları.

Ekokardiyografi bulguları	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:20)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:20)	P değeri
LVESD (cm)	3.2 ± 0.4	3.09 ± 0.2	0.287
LVEDD (cm)	4.8 ± 0.3	4.7 ± 0.3	0.231
IVS (cm)	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.022*
PWD (cm)	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.173
EF (%)	60.8 ± 5.7	62.2 ± 3.2	0.375
LA (cm)	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.3	0.114
LAV (cm³)	36.9 ± 10.4	30.5 ± 8.1	0.023*
LAVI (cm³/ m²)	22.6 ± 6.6	17.1 ± 4.8	0.003*
E dalga tepe hızı (cm/sn)	67.2 ± 9.5	54.5 ± 4.7	<0.001*
IVRT (ms)	45.1 ± 2.1	51.1 ± 2.5	<0.001*
DT (ms)	51.3 ± 2.4	56.5 ± 3.2	<0.001*
Pulmoner S (cm/sn)	41.1 ± 3.0	49.6 ± 3.8	<0.001*
Pulmoner D (cm/sn)	52.3 ± 1.8	55.9 ± 2.4	<0.001*
S/D	0.78 ± 0.04	0.88 ± 0.03	<0.001*
E’(lateral) (cm/sn)	5.5 ± 0.5	5.5 ± 0.8	0.882
S (lateral) (cm/sn)	2.8 ± 0.4	2.7 ± 0.4	0.530
E’(septal) (cm/sn)	5.4 ± 0.5	5.6 ± 1.0	0.505
S (septal) (cm/sn)	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.6	0.932
E/E’(septal)	17.0 ± 20.5	10.0 ± 1.5	<0.001*
E/E’(lateral)	12.2 ± 1.8	9.9 ± 1.6	<0.001*
sPAB	29.7 ± 8.1	25.7 ± 6.9	0.103
Kapak patolojisi olanlar	16 (%80)	8 (%40)	0.022*

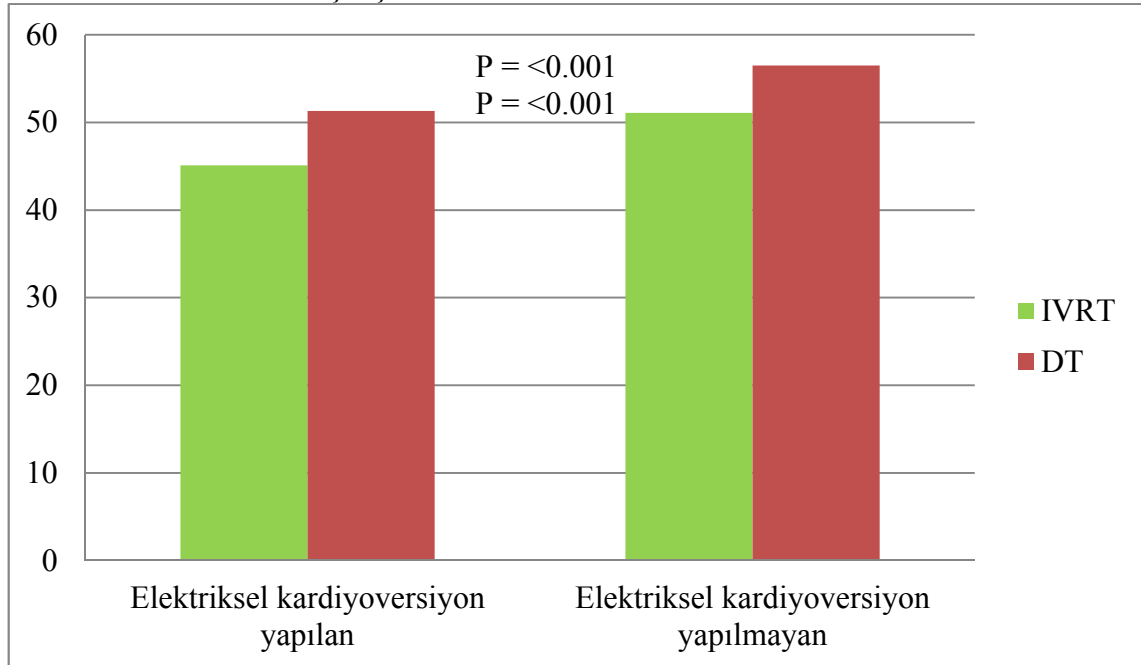
LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı, LAV: Sol atriyum volümü, LAVI: Sol atriyum volüm indeksi, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

Tablo 11: Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların LAV ve LAVI'lerini karşılaştırılması.



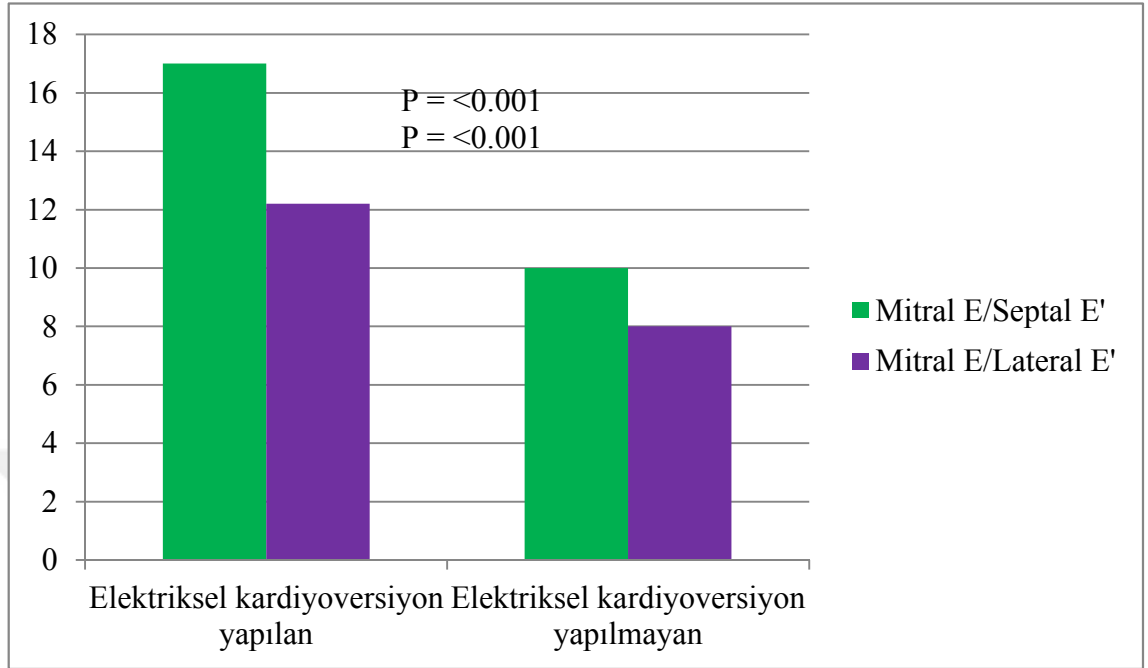
LAV: Sol atriyum volümü, LAVI: Sol atriyum volüm indeksi

Tablo 12. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların IVRT ve DT'lerinin karşılaştırılması.



IVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı

Tablo 13. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların Mitral E/Septal E' ve Mitral E/Lateral E' oranları arasındaki ilişki.



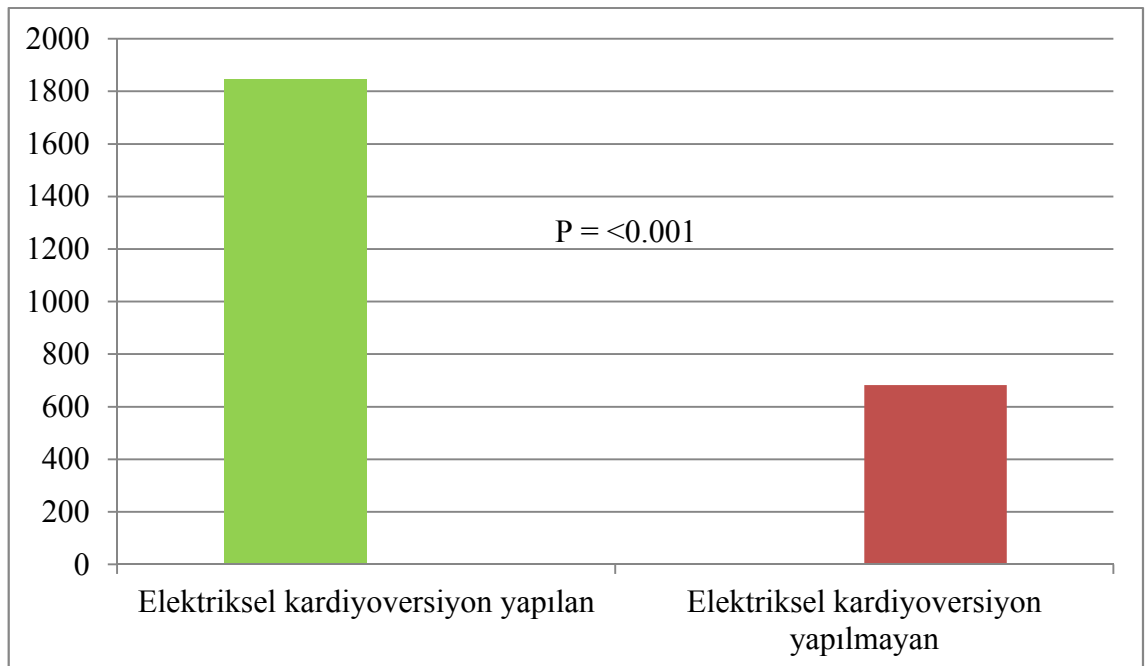
Kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek beyaz küre sayısına ve Pro-BNP düzeyine sahip oldukları görüldü. Kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların laboratuvar bulguları Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:20)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:20)	P değeri
BUN (mg/dl)	18.1 ± 4.0	16.8 ± 4.3	0.352
Cre (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.238
Sodyum (mmol/l)	139.8 ± 2.4	140.9 ± 2.7	0.198
Potasyum (mmol/l)	4.5 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.63
Klor (mmol/l)	103.0 ± 2.6	103.2 ± 2.2	0.752
AST (U/l)	23.3 ± 5.4	23.8 ± 5.4	0.431
ALT (U/l)	20.3 ± 6.2	23.8 ± 5.9	0.020*
Hemoglobin (gr/dl)	14.1 ± 1.5	14.8 ± 1.8	0.186
Beyaz küre sayısı (x10 ³ /mm ³)	9.3 ± 2.6	7.4 ± 1.5	0.011*
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	240.3 ± 40.5	259.3 ± 62.4	0.293
Pro-BNP (pg/ml)	1845.5 ± 1649.2	681.9 ± 412.2	< 0.001*

BUN: Kan üre azotu, Cre: Kreatinin, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, Pro-BNP: Pro B-tipi natriüretik peptit

Tablo 15. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan hastaların Pro-BNP düzeyleri arasındaki ilişki.



Furosemid verilmeyen hastalar arasında kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayanlara bakıldığında kardiyoversiyon yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaşlarının daha yüksek olduğu, daha fazla diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığına sahip oldukları görüldü. Kardiyoversiyon yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ACE inhibitörü kullandığı ve kalp hızlarının daha yüksek olduğu saptandı. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 16’da gösterilmiştir

Tablo 16. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının bazal karakteristikleri.

Hasta özellikleri	Elektriksele kardiyoversiyon yapılan (N:9)	Elektriksele kardiyoversiyon yapılmayan (N:11)	P değeri
Yaş (yıl)	67.1 ± 5.8	58.2 ± 14.7	0.091
Erkek cinsiyet	3 (%33.3)	5 (%45.4)	0.465
Kilo (kg)	79.0 ± 7.0	74.7 ± 5.2	0.140
Boy (cm)	165.5 ± 6.6	166.9 ± 8.3	0.699
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.7338 ± 0.2423	1.8376 ± 0.097	0.208
TEE	7 (%77.7)	8 (%72.7)	0.604
Diyabet	3 (%33.3)	1 (%9.1)	0.217
Hipertansiyon	8 (%88.8)	6 (%54.5)	0.119
Koroner Arter Hastalığı	2 (%22.2)	0 (%0)	0.189
Kriyo öyküsü	1 (%11.1)	0 (%0)	0.450
İlaç kullanımı			
• ACE inhibitörü	8 (%88.8)	3 (%27.2)	0.009*
• Beta bloker	3 (%33.3)	0 (%0)	0.074
• CA Kanal Blokeri	1 (%11.1)	4 (%36.3)	0.221
• ASA	4 (%44.4)	1 (%9.1)	0.098
Kalp hızı (atım/dk)	149.5 ± 12.6	125.1 ± 14.1	0.007*

TEE: Transözofageal ekokardiyografi, ACE: Anjiyotensin converting enzim, CA: Kalsiyum, ASA: Asetilsalisilikasit

Furosemid almayan hastaların TTE bulgularına bakıldığında kardiyoversiyon yapılan hastaların sol atriyum volüm indeksinin ve mitral E dalga tepe hızının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu hastalarda mitral E/septal E' ve mitral E/septal E' oranları arasında anlamlı fark izlenmedi. Kalp kapak patolojisi olan hasta sayısı anlamlı olmasa da bu grupta daha yüksekti. Tablo 17'te furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının TTE bulguları gösterilmiştir.

Tablo 17. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının TTE bulguları

Ekokardiyografi bulguları	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:9)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:11)	P değeri
LVEDD (cm)	3.3 ± 0.4	3.1 ± 0.2	0.246
LVEDD (cm)	4.9 ± 0.3	4.6 ± 0.2	0.166
IVS (cm)	1.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.004*
PWD (cm)	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.057
EF (%)	59.4 ± 5.6	41.3 ± 4.1	0.392
LA (cm)	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.3	0.474
LAV (cm³)	38.0 ± 0.7	32.4 ± 10.1	0.117
LAVI (cm³/ m²)	22.1 ± 6.1	18.1 ± 5.8	0.184
E dalga tepe hızı (cm/sn)	68.1 ± 10.8	54.8 ± 5.8	0.003*
IVRT (ms)	46.0 ± 1.0	51.0 ± 1.6	<0.001*
DT (ms)	52.1 ± 2.1	57.8 ± 2.4	<0.001*
Pulmoner S (cm/sn)	40.0 ± 2.6	49.0 ± 2.5	<0.001*
Pulmoner D (cm/sn)	52.3 ± 1.5	56.2 ± 2.5	0.001*
S/D	0.75 ± 0.03	0.86 ± 0.03	<0.001*
E'(lateral) (cm/sn)	5.4 ± 0.5	4.9 ± 0.5	0.095
S (lateral) (cm/sn)	2.8 ± 0.6	2.5 ± 0.5	0.201
E'(septal) (cm/sn)	5.5 ± 0.5	5.4 ± 1.3	0.412
S (septal) (cm/sn)	2.8 ± 0.3	2.8 ± 0.8	0.552
E/E'(septal)	12.2 ± 1.6	10.7 ± 1.6	0.080
E/E'(lateral)	12.4 ± 1.5	11.2 ± 1.1	0.068
sPAB	31.1 ± 8.9	27.2 ± 7.8	0.375
Kapak patolojisi olanlar	7 (%77.7)	6 (%66.6)	0.272

LVEDD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı, LAV: Sol atriyum volümü, LAVI: Sol atriyum volüm indeksi, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının laboratuvar değerlerine bakıldığında beyaz küre sayısının ve pro-BNP düzeyinin kardiyoversiyon yapılanlarda daha yüksek olduğu görüldü. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Furosemid almayan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının laboratuvar sonuçları.

Laboratuvar bulguları	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:9)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:11)	P değeri
BUN (mg/dl)	18.8 ± 3.6	18.4 ± 4.5	0.821
Cre (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.532
Sodyum (mmol/l)	139.1 ± 1.5	140.6 ± 2.3	0.115
Potasyum (mmol/l)	4.6 ± 0.4	4.5 ± 0.4	0.713
Klor (mmol/l)	102.8 ± 2.2	103.2 ± 1.9	0.681
AST (U/l)	22.7 ± 3.4	25.1 ± 4.2	0.201
ALT (U/l)	19.8 ± 5.2	23.8 ± 4.8	0.095
Hemoglobin (gr/dl)	13.7 ± 0.7	14.3 ± 1.5	0.376
Beyaz küre sayısı (x10³/mm³)	9.6 ± 2.5	7.3 ± 1.2	0.016*
Trombosit sayısı (x10³/mm³)	247.8 ± 56.4	254.0 ± 65.2	0.825
Pro-BNP (pg/ml)	1837.7 ± 1713.5	781.7 ± 391.8	0.038*

BUN: Kan üre azotu, Cre: Kreatinin, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, Pro-BNP: Pro B-tipi natriüretik peptit

Furosemid alan hastalar arasında kardiyoversiyon yapılanlara bakıldığında vücut yüzey alanının diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek ve kalp hızlarının daha fazla olduğu görüldü. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının bazal karakteristikleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının bazal karakteristikleri

Hasta özellikleri	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:11)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:9)	P değeri
Yaş (yıl)	60.2 ± 12.3	49.6 ± 11.9	0.069
Erkek cinsiyet	8 (%72.7)	6 (%66.6)	0.574
Kilo (kg)	78.0 ± 10.1	78.2 ± 12.3	0.979
Boy (cm)	168.9 ± 9.8	171.3 ± 11.3	0.616
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.5690 ± 0.2201	1.9064 ± 0.2075	0.003*
TEE	8 (%72.7)	7 (%77.7)	0.604
Diyabet	3 (%27.2)	0 (%0)	0.145
Hipertansiyon	5 (%45.4)	3 (%33.3)	0.465
Koroner Arter Hastalığı	2 (%18.1)	0 (%0)	0.289
Kriyo öyküsü	3 (%27.2)	0 (%0)	0.145
İlaç kullanımı			
• ACE inhibitörü	5 (%45.4)	1 (%11.1)	0.119
• Beta bloker	1 (%9.1)	1 (%11.1)	0.711
• CA Kanal Blokeri	1 (%9.1)	1 (%11.1)	0.711
• ASA	2 (%18.1)	0 (%0)	0.289
Kalp hızı (atım/dk)	152.7 ± 13.3	120.8 ± 11.2	<0.001*

TEE: Transözofageal ekokardiyografi, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, CA: Kalsiyum, ASA: Asetilsalisilikasit

Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının TTE bulguları karşılaştırıldığında sol atriyum volüm indeksinin ve mitral E dalga tepe hızının istatistiksel anlamlı olarak kardiyoversiyon yapılan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. Bu hastalarda mitral E/septal E', mitral E/lateral E' oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Kalp kapak patolojisi olan hasta sayısı anlamlı olarak bu grupta daha yüksekti. Tablo 20'de furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının TTE bulguları gösterilmiştir.

Tablo 20. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının TTE bulguları.

Ekokardiyografi bulguları	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:11)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:9)	P değeri
LVESD (cm)	3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.2	0.641
LVEDD (cm)	4.8 ± 0.3	4.7 ± 0.3	0.749
IVS (cm)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.628
PWD (cm)	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.1	1,0
EF (%)	62.0 ± 5.9	63.3 ± 3.3	0.559
LA (cm)	3.9 ± 0.4	3.6 ± 0.1	0.071
LAV (cm³)	36.0 ± 11.9	28.2 ± 4.1	0,112
LAVI (cm³/ m²)	23.1 ± 7.3	15.9 ± 3.2	0,006*
E dalga tepe hızı (cm/sn)	66.5 ± 8.8	54.1 ± 3.1	0.010*
IVRT (ms)	44.4 ± 2.0	51.2 ± 3.4	<0,001*
DT (ms)	50.7 ± 2.6	55.0 ± 3.5	0,006*
Pulmoner S (cm/sn)	42.0 ± 3.1	50.2 ± 3.2	<0,001*
Pulmoner D (cm/sn)	52.2 ± 2.0	55.4 ± 2.4	0,005*
S/D	0.79 ± 0.04	0.89 ± 0.02	<0,001*
E'(lateral) (cm/sn)	5.5 ± 0.5	6.3 ± 0.5	0,016*
S (lateral) (cm/sn)	2.8 ± 0.4	3.0 ± 0.0	0,503
E'(septal) (cm/sn)	5.2 ± 0.6	5.8 ± 0.6	0,080
S (septal) (cm/sn)	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.4	0,603
E/E'(septal)	21.0 ± 27.5	9.1 ± 0.7	<0,001*
E/E'(lateral)	12.1 ± 2.1	8.4 ± 0.6	<0,001*
sPAB	28.6 ± 7.7	23.8 ± 5.4	0,131
Kapak patolojisi olanlar	9 (%81.8)	2 (%22.2)	<0,001*

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı, LAV: Sol atriyum volümü, LAVI: Sol atriyum volüm indeksi, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

Furosemid alan hastaların laboratuvar bulgularına bakıldığında sadece Pro-BNP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu diğer bulgular arasında ise bir fark izlenmediği görüldü. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Furosemid alan hastaların kardiyoversiyon yapılan ve yapılmayan alt gruplarının laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırılması.

Laboratuvar bulguları	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan (N:9)	Elektriksel kardiyoversiyon yapılmayan (N:11)	P değeri
BUN (mg/dl)	17.4 ± 4.4	14.8 ± 3.2	0.165
Cre (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.053
Sodyum (mmol/l)	140.4 ± 3.0	141.3 ± 3.3	0.545
Potasyum (mmol/l)	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.4	0.693
Klor (mmol/l)	103.0 ± 3.1	103.2 ± 2.7	0.923
AST (U/l)	23.8 ± 6.8	22.2 ± 6.5	0.766
ALT (U/l)	20.6 ± 7.1	23.8 ± 7.3	0.295
Hemoglobin (gr/dl)	14.3 ± 2.0	15.4 ± 1.9	0.235
Beyaz küre sayısı (x10³/mm³)	9.1 ± 2.7	7.7 ± 1.9	0.225
Trombosit sayısı (x10³/mm³)	234.4 ± 44.9	262.7 ± 62.0	0.203
Pro-BNP (pg/ml)	1855.1 ± 1670.2	560.0 ± 425.7	0.004*

BUN: Kan üre azotu, Cre: Kreatinin, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, Pro-BNP: Pro B-tipi natriüretik peptit

Kardiyoversiyon yapılan hastaların bazal karakteristiklerine bakıldığında furosemid alan hastalar arasında almayanlara göre erkek cinsiyet sayısının istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kriyo öyküsü olan hasta sayısının bu hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü. Furosemid alan hasta grubunda kalp hızı anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksekti. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının bazal karakteristikleri Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının bazal karakteristikleri.

Hasta Özellikleri	Furosemid Alan (N:11)	Furosemid Almayan (N:9)	P değeri
Yaş (yıl)	60.2 ± 12.3	67.1 ± 5.8	0.146
Erkek cinsiyet	8 (%72)	3 (%33)	0,034*
Diyabet	3 (%27.2)	3 (%33.3)	0,992
Hipertansiyon	5 (%45.4)	8 (%88.8)	0,556
Koroner Arter Hastalığı	2 (%18.1)	2 (%22.2)	0,993
Kriyo öyküsü	3 (%27.2)	1 (%11.1)	0,741
İlaç kullanımı			
• ACE inhibitörü	5 (%45.4)	8 (%88.8)	0,556
• Beta bloker	1 (%9.1)	3 (%33.3)	0,321
• CA kanal Blokeri	1 (%9.1)	1 (%11.1)	0,956
• ASA	2 (%18.1)	4 (%44.4)	0,478
Kalp hızı (atım/dk)	152.7 ± 13.3	149.5 ± 12.6	0,426

TEE: Transözofageal ekokardiyografi, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, CA: Kalsiyum, ASA: Asetilsalisilikasit

Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının TTE bulgularına bakıldığında S/D oranı, mitral E/lateral E' ve mitral E/septal E' oranının istatistiksel anlamlı olarak furosemid alan grupta daha yüksek olduğu saptandı. Kapak patolojisi olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da furosemid alan grupta daha fazlaydı. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının TTE bulgularının karşılaştırılması Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının TTE bulgularının karşılaştırılması

Ekokardiyografi bulguları	Furosemid Alan (N:11)	Furosemid Almayan (N:9)	P değeri
LVESD (cm)	3.1 ± 0.4	3.3 ± 0.4	0.463
LVEDD (cm)	4.8 ± 0.3	4.9 ± 0.3	0.582
IVS (cm)	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.223
PWD (cm)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.095
EF (%)	62.0 ± 5.9	59.4 ± 5.6	0.340
LA (cm)	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.3	0.481
LAV (cm³)	36.0 ± 11.9	38.0 ± 8.7	0.503
LAVI (cm³/ m²)	23.1 ± 7.3	22.1 ± 6.1	0.882
E dalga tepe hızı (cm/sn)	66.5 ± 8.8	68.1 ± 10.8	0.726
IVRT (ms)	44.4 ± 2.0	46.0 ± 1.8	0.080
DT (ms)	50.7 ± 2.6	52.1 ± 2.1	0.234
Pulmoner S (cm/sn)	42.0 ± 3.1	40.0 ± 2.6	0.146
Pulmoner D (cm/sn)	52.2 ± 2.0	52.3 ± 1.5	0.943
S/D	0.79 ± 0.04	0.75 ± 0.03	0.045*
E'(lateral) (cm/sn)	5.5 ± 0.5	5.4 ± 0.5	0.710
S (lateral) (cm/sn)	2.8 ± 0.4	2.8 ± 0.6	0.882
E'(septal) (cm/sn)	5.2 ± 0.6	5.5 ± 0.5	0.412
S (septal) (cm/sn)	2.8 ± 0.3	2.6 ± 0.5	0.370
E/E'(septal)	21,0 ± 27.5	12.1 ± 1.6	0.035*
E/E'(lateral)	12.4 ± 2.1	12.0 ± 2.5	0.042*
sPAB	28.6 ± 7.7	31.1 ± 8.9	0.656
Kapak patolojisi olanlar	9 (%81.8)	7 (%77.7)	0,842

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum çapı, LAV: Sol atriyum volümü, LAVI: Sol atriyum volüm indeksi, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının laboratuvar bulgularına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da furosemid alan gruptaki hastaların Pro-BNP seviyeleri daha yüksek saptandı. Tablo 24'te

kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması gösterilmiştir.

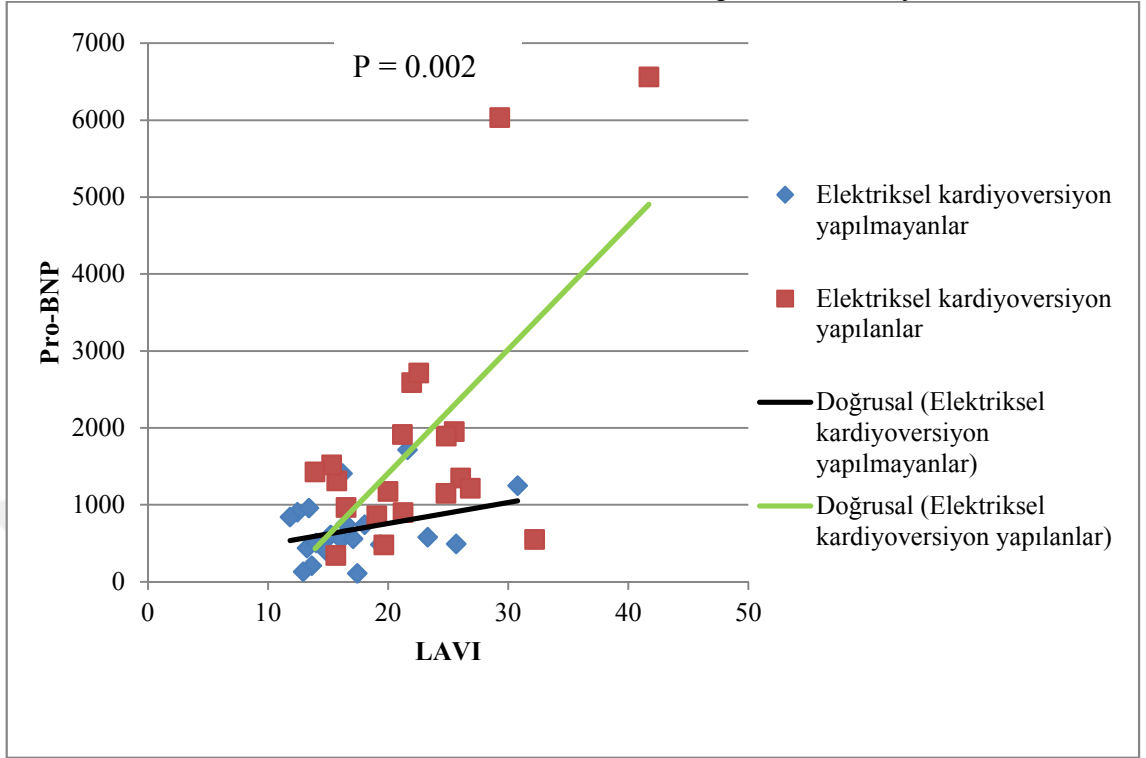
Tablo 24. Kardiyoversiyon yapılan hastaların furosemid alan ve almayan alt gruplarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Furosemid alan (N:11)	Furosemid almayan (N:9)	P değeri
BUN (mg/dl)	17.4 ± 4.4	18.8 ± 3.6	0.447
Cre (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.067
Sodyum (mmol/lt)	140.4 ± 3.0	139.1 ± 1.5	0.241
Potasyum (mmol/lt)	4.5 ± 0.5	4.6 ± 0.4	0.647
Klor (mmol/lt)	103.0 ± 3.1	102.8 ± 2.8	0.873
AST (U/lt)	23.8 ± 6.8	22.7 ± 3.4	0.824
ALT (U/lt)	20.6 ± 7.1	19.8 ± 5.2	0.941
Hemoglobin (gr/dl)	14.3 ± 2.0	13.7 ± 0.7	0.466
Beyaz küre sayısı (x10³/mm³)	9.1 ± 2.7	9.6 ± 2.5	0.682
Trombosit sayısı (x10³/mm³)	234.4 ± 44.9	247.8 ± 56.4	0.553
Pro-BNP (pg/ml)	1855.1 ± 1670.2	1837.7 ± 1713.5	0.766

BUN: Kan üre azotu, Cre: Kreatinin, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, Pro-BNP: Pro B-tipi natriüretik peptit

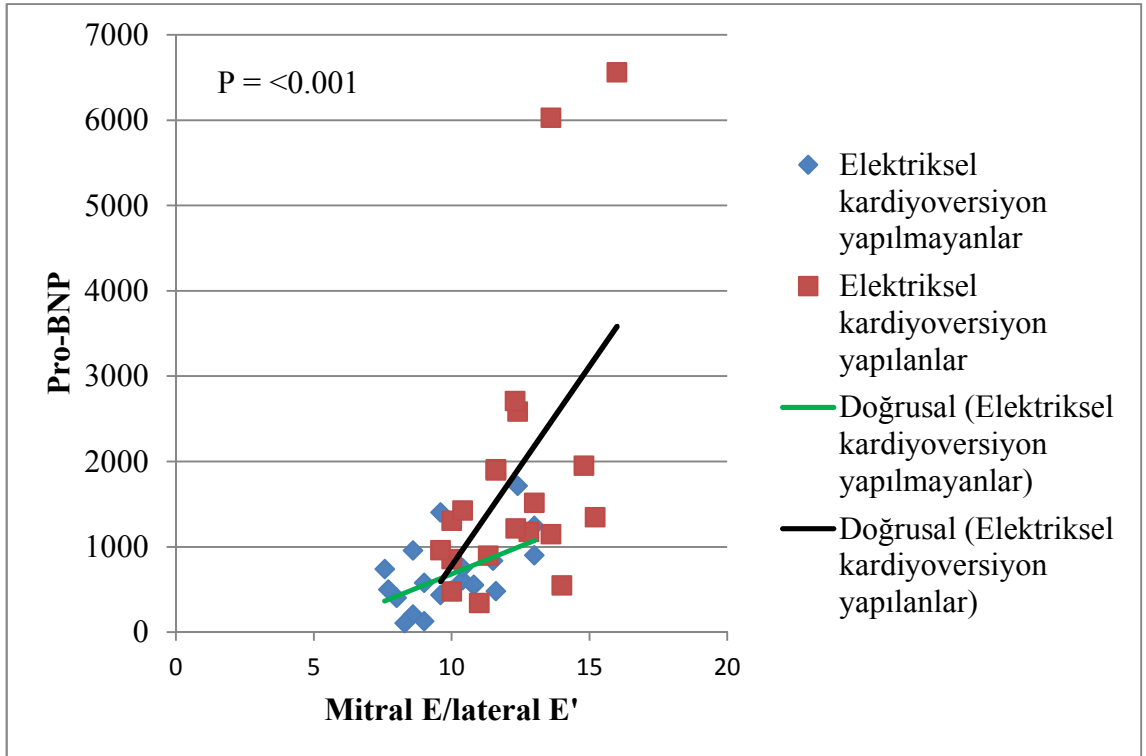
Yapılan analiz sonucu AF'si olan hastaların LAVI'leri ile Mitral E dalga tepe hızı (p: <0.001), Mitral E/lateral E' oranı (p: <0.001) arasında doğru orantılı ve IVRT (p: 0.001), DT (0.008), pulmoner S (p: 0.001), pulmoner D (p: 0.005) arasında ters orantılı bir değişim olduğu görüldü. Pro-BNP düzeyi ile Mitral E/lateral E' (p:<0.001), LAVI (p:0,002), Mitral e dalga tepe hızı (0.002) ile doğru orantılı; IVRT (p: <0.001), DT (p:<0.001), Pulmoner S (p:<0.001) ve Pulmoner D (p:0.002) ile ters orantılı ilişki saptandı.

Tablo 25. Pro-BNP ile LAVI arasındaki pozitif korelasyon



LAVI: Sol atriyum volüm indeksi

Tablo 26. Pro-BNP düzeyleri ile Mitral E/Lateral E' oranı arasındaki pozitif korelasyon.



5. TARTIŞMA

Son yıllarda AF’de tedavi yöntemlerini karşılaştıran geniş çaplı çalışmalar yayımlanmıştır. Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM), Rate Control Versus Electrical Cardioversion for AF (RACE) ve Strategies for Treatment of AF (STAF) çalışmalarında ritm ve hız kontrol stratejileri karşılaştırılmıştır. Mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olup, hız kontrolünün AF tedavisinde yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır (89,90,92). AFFIRM çalışmasının yapılan bir altgrup analizinde çalışmadaki 3677 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve sağkalım belirleyicileri ‘‘ontreatment’’ analiz kullanılarak incelenmiştir (89). Bu analizde sinüs ritminin, sağkalım üzerinde etkisi olan iki bağımsız prediktörden biri olduğu görülmüştür. Ayrıca sinüs ritmindeki hastalarda ölüm oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olarak izlenmiştir (89). Ancak sinüs ritminde kalmanın bu olumlu sonuçları antiaritmik ilaçların olumsuz yan etkileri ile dengelenmektedir. Sinüs ritmi korunan hastalarda mortalitedeki azalma DIAMOND ve CHF-STAT çalışmalarında da gösterilmiştir (142,143). Sinüs ritminin korunmasının yaşam kalitesini arttırdığı ve semptomları iyileştirdiği bazı çalışmalarda ispatlanmıştır (151).

5.1. SOL ATRİYUM, AF VE MEDİKAL KARDİYOVERSİYON

Çalışmamıza sinüs ritmine çevrilmesi planlanan 40 akut AF’li hasta aldık. Literatürde olduğu gibi AF’si olan erkek hasta sayısı daha fazlaydı. Hastaları rastgele iki gruba ayırarak bir gruba medikal kardiyoversiyon öncesi 40 mg intravenöz furosemid verdik.

İki grup arasında medikal kardiyoversiyon sonrası elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı olan hasta sayısında anlamlı fark saptayamadık. Hastalara Furosemid vermemizdeki amaç AF'li hastada artmış olan LA volüm ve basıncını düşürerek hastaların daha hızlı bir şekilde ve elektriksel kardiyoversiyona ihtiyacı kalmadan hastaların ritmini sinüse çevirmektir. Sol atriyum ventrikül sistolü esnasında rezervuar (depolama), erken diyastolde iletim (pulmoner venlerden gelen kanın sol ventriküle iletimi), geç diyastolde de sol ventrikül doluşuna katkıda bulunan aktif bir pompa görevi yapmaktadır (146). Atriyum boyutları, atriyal fonksiyonun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Sol atriyal genişleme atriyal yapısal yeniden şekillenmenin progresyonuna neden olur ve AF'nin başlangıcı ve sürdürülmesinde anahtar rol oynar. LA volümü AF'si olan hastalarda artmıştır ve AF oluşumunu da içeren kardiyovasküler sonlanımların önemli bir öngördürücüsüdür (147). Herhangi bir sebeple oluşan atriyal basınç artışının, RAAS'ın merkezinde olduğu nörohümorale sistemin aktivasyonu sonrası gelişen miyokardiyal fibrozis ve atriyal elektriksel yeniden biçimlenme, atriyal fibrilasyon fizyopatolojisinde iyi tanımlanmış bir mekanizmadır (149).

Tenekecioğlu ve arkadaşlarının en az bir AF atağı geçirmiş hipertansif hastalar ile hiç AF atağı geçirmemiş hastaları karşılaştırmış olduğu bir çalışmada AF öyküsü olan hastaların sol atriyum çapı, sol atriyum volümü ve sol atriyum volüm indeksinin diğer hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğunu saptamıştır (6). Okçün ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada sol atriyum çapının 4 cm'den büyük olduğu hastalarda AF gelişim riskinin anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir (144). Chen J ve arkadaşlarının sol atriyum anatomisinin bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirdiği ve atriyal fibrilasyon ile ilişkisini ortaya koyduğu bir çalışmada AF'li hastalarda sol atriyum boyut ve volümünün AF'si olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (145). Maran T ve arkadaşlarının lone AF'si olan hastalar ile normal hastaları karşılaştırdığı bir başka çalışmada sol atriyum çapının ve sol atriyum alanının istatistiksel anlamlı olarak AF'li hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (150). Pierre ve arkadaşlarının AF'li hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada AF'li hastalarda invaziv ölçülen ortalama sol atriyum basıncının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

LAV atriyal yeniden şekillenmeyi gösteren en önemli belirteçlerdendir. LV doluş basınçlarının artışı sol atriyal genişlemeye, atriyal duvar geriliminde, etkin refrakter

periyod dispersiyonunda ve fibroziste artışa neden olur. Meydana gelen elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme sonucunda AF tetiklenebilir. AF'nin uzun süre devam etmesiyle LA dilatasyonu daha da artıp atriyal kasılma fonksiyonu bozulabilir. AF'nin kateter ablasyonundan sonra sinüs ritminin sağlanmasıyla sol atriyumda yapısal ve fonksiyonel düzelmeler görülebilmektedir. Bu da AF'nin kendisinin de sol atriyal genişlemeye neden olduğunu destekler niteliktedir.

LAVI'nin lone AF'li hastalarda kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olduğu belirtilmektedir. 46 lone AF hastasının ortalama 27 yıl takip edildiği bir çalışmada LAVI'nin tanı anında veya izlemde 32 ml/m^2 'nin üzerinde olmasının, yaş ve klinik risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra ölüm, serebral infarktüs, miyokart infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği gibi istenmeyen olayların en güçlü bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (148). Sol atriyumu küçük olanların klinik seyrinin ise daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da tüm hastalara bakıldığında sol atriyum çapı, sol atriyum volümü ve sol atriyum volüm indeksinin Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kullandığı normal referans değerler baz alındığında bu değerlere göre daha yüksek olduğu görüldü.

Amiodaron AF'yi sinüs ritmine çevirmede çok etkili bir antiaritmik ilaçtır. Amiodaron ile yapılan klinik çalışmalarda ilaç başlandıktan 24 saat sonrasında sinüs ritmine dönen hasta oranı % 64 olarak bulunmuştur (152-153). Hastaların sinüs ritmine dönmesinde AF'nin başlangıç süresinin yanında kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı öyküsü olmasının da etkili olduğu gösterilmiştir (152-154). Galve ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 saatlik amiodaron infüzyon tedavisinin AF'si olan hastaların % 68'ini sinüs ritmine çevirdiğini saptamıştır. Sinüs ritmine dönen ve dönmeyen hastaları karşılaştırdığında ise sinüs ritmine dönen hastaların daha genç, sol atriyumlarının daha küçük ve supraventriküler taşikardi öyküsünün olmadığını göstermiştir (155). Kreiss ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada sinüs ritmine dönme oranı % 55 olarak saptanmış ve sinüs ritmi sağlanan hastaların sol atriyum çaplarının daha küçük olduğu görülmüştür (156). Kochiadakis ve arkadaşlarının bir çalışmasında amiodaron hastaların % 48'inde sinüs ritmi sağlandığı ve 48 mm'den daha küçük sol atriyumu olan hastalarda bu oranın % 88.5 olduğu saptanmıştır. Sol atriyum çapı ile hastaların sinüs ritme dönüş hızı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (157).

Çalışmamızda tek başına amiodaron infüzyonunun sinüs ritmine çevirmedeki başarı oranı % 55 olarak saptadık. Amiodaron tedavisi öncesi hastalara furosemid verdiğimizde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadı. Amiodaron infüzyonu sonrası elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığımızda literatüre benzer sonuçlar elde edildi. Elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı olan hastalar daha yaşlı ve kronik hastalık öyküsü (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı) daha fazlaydı. İlginç olarak kriyoablasyon öyküsü olan hastaların hiçbirisi medikal kardiyoversiyona cevap vermedi. İlaç kullanımlarına bakıldığında ise amiodaron infüzyonu başarısız olan hastalar daha fazla ACE inhibitörü, beta bloker ve ASA kullandığı görüldü. Literatürde olduğu gibi amiodaron infüzyonuna cevap veren hastaların sol atriyum çapı, sol atriyum volümü ve sol atriyum volüm indeksleri diğer hastalara kıyasla daha küçüktü.

LA boyutları, volümü ve volüm indeksi sadece AF gelişmesinde değil kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin idamesinde de önemlidir. Caputo ve ark. (160) başarılı elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların birinci yıl sonundaki takiplerinde LAVI'nin AF tekrarlarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada AF'nin başarılı kateter ablasyonundan sonra 3.ayda LA çapının % 69,2 duyarlılık ve % 66,2 özgüllükle sinüs ritminin idamesini öngördürdüğü belirtilmiştir (161).

LA boyutlarının; AF'ın gelişmesi ve kronikleşmesiyle, AF'de tedavi başarısıyla ve ileride meydana gelebilecek istenmeyen kardiyovasküler olaylarla ilişkili olması nedeniyle AF hastaları tanı anında ve takipte LA boyutları ve fonksiyonları açısından yakın takip edilmeli, takipte ortaya çıkabilecek risk faktörleri de göz önünde bulundurularak hastalarda seçilecek tedavi yöntemleri planlanmalıdır.

5.2. LV DİYASTOLİK FONKSİYONLARI, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON

Toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalarda LV diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda AF prevalansının yüksek olduğu (% 25-30) bildirilmiştir (158). Buna karşın diyastolik disfonksiyonun da gelecekte AF gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (179).

LV relaksasyon anormallikleri pasif LA boşalmasında azalmaya ve atriyal diyastol sırasında atriyal basıncın yükselmesine neden olur. Bu da atriyal sistolün başlangıcında daha geniş bir sol atriyum hacmine ve atriyal ejeksiyonun kompensatuar artışına yol açar (162). Zamanla LA ve pulmoner venler genişler. Bu genişleme ve gerilme atriyal etkin refrakter periyodun kısalmasıyla ya da refrakterlik dispersiyonunda artışla birlikte elektriksel yeniden şekillenmeye neden olarak AF'yi tetikler (163).

Tsang ve ark. (159) 840 yaşlı hastada yaptıkları bir çalışmada ortalama 4 yıllık takip sonunda 80 hastada nonvalvuler AF geliştiğini, diyastolik disfonksiyon varlığının ve ciddiyetinin yaşlılarda ilk nonvalvuler AF atağının bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Rosenberg ve arkadaşları da (166) E dalga tepe hızı, sol atriyum boyutu ve A dalga hız-zaman integrali (VTI) gibi diyastolik fonksiyon parametrelerinin AF'nin bağımsız öngördürücüleri olduğunu belirtmişlerdir.

LV diyastolik fonksiyonlarını incelemede doku Doppler görüntüleme ile mitral anülüs dinamiklerinin değerlendirilmesi çeşitli sınırlılıkları olan standart mitral inflow indekslerinden daha üstündür. Mitral E dalga tepe hızı LV relaksasyonuna ve LA doluşuna bağlı olarak oluşur (137). Yüksek pik E velositesi normal sol ventrikül relaksasyonunu ve düşük sol atriyum basıncını gösterir. . AF'li hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğu meydana geldiğinde Mitral E dalga tepe hızı progresif olarak azalır (180-181). Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda istatistiksel anlamlı olmasa da mitral E pik velositesi ile LV dolum basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (137,140,175,178). Bizim çalışmamızda tüm hastalara bakıldığında Mitral E pik velositesi Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği referans aralığının alt sınırında olduğunu saptadık. Mitral E pik velositesi ile LA volüm indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu gördük.

Erken diyastolik mitral anülüs tepe hızı (lateral E') LV relaksasyonunun önyükten bağımsız bir göstergesidir ve erken diyastolik transmitral tepe akım hızı (Mitral E)'nin (lateral E')'ne oranı LV doluş basıncını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Mitral E/lateral E' oranı LV doluş basıncı ile korele olduğu Dokainish ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (167). Sohn ve arkadaşları ise AF hastaları üzerinde yaptıkları çalışma ile mitral E/lateral E' oranının LV doluş basıncı ile ilişkili olduğunu saptamıştır(140). Nagueh ve arkadaşlarının bir çalışmasında Mitral E/lateral E' oranının

11'den büyük olmasının LV doluş basıncının 15 mmHg'dan fazla olduğunu % 75 sensitivite ve % 93 spesifite ile gösterilmiştir (137). Kusunose ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mitral E/lateral E' oranının pulmoner kapiller kama basıncı 15 mmHG'dan büyük olan AF'li hastalarda 15 mmHG'dan küçük olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (171). Bir başka çalışmada da pulmoner kapiller kama basıncının 12'den fazla olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak Mitral E/lateral E' oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu oran AF'si olan hastalarda ciddi kardiyak olayların kuvvetli bir öngörücüsü olmakla birlikte hastalığın prognozu ve hastanın egzersiz kapasitesi ile koreledir(168-170). Mitral E/lateral E' oranının 13'ün üzerinde olmasının yaşlı AF'li hastalarda kalp yetmezliği gelişmesini öngördüğü Arques ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (172). Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, lone AF hastalarında diyastolik disfonksiyon varlığına işaret eden ekokardiyografik bulgular olmasa da, hemodinamik değerlendirmede LV diyastol sonu basınçlarının anlamlı oranda daha yüksek olduğu Jais ve ark.'ın yaptığı çalışmada gösterilmiştir (13 ± 5 'e karşı 8 ± 3) (164). Tamamıyla AF'si olan 24 hastayla 24 sağlıklı olguyu karşılaştırdıkları çalışmalarında AF 'li hastalarda transmitral E dalga hızını ve doku dopple görüntüleme ile mitral anüler E' hızlarını daha düşük saptayarak diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermişlerdir (159). Aynı çalışmada AF'si olan hastaların sol ventrikül duvar kalınlıklarının AF'si olmayan hasta grubuna daha kalın olduğu saptanmıştır (159). Okura ve arkadaşlarının AF'li hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada mitral E/lateral E' oranının 15'ten fazla olan hastalarda sol atriyum çapının, diastol sonu volümün, sol ventrikül kitle indeksinin daha fazla olduğunu ve bu hastalarda takipte konjestif kalp yetmezliğinin ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (170). Çalışmamıza aldığımız hastalarda da literatürde olduğu gibi Mitral E/lateral E' oranının yüksek olduğunu saptadık. Mitral E/lateral E' oranı ile LA volüm indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu gördük.

Tsang ve arkadaşları 840 yaşlı hastada yaptıkları bir çalışmada ortalama 4 yıllık takip sonunda 80 hastada nonvalvuler AF geliştiğini, diyastolik disfonksiyon varlığının ve ciddiyetinin yaşlılarda ilk nonvalvuler AF atağının bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir (159). Benzer şekilde Rosenberg ve arkadaşları da E dalga tepe hızı, sol

atriyum boyutu ve A dalga hız-zaman integrali gibi diyastolik fonksiyon parametrelerinin AF'nin bağımsız öngördürücüleri olduğunu belirtmişlerdir (166).

AF'li hastalarda mitral deselasyon zamanının (DT) ölçümü LV doluş basıncının değerlendirilmesinde yararlı olacağı birçok çalışmada gösterilmiştir (137,173,174). Matsukida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DT<100 msn ise pulmoner kapiller kama basıncının 18 mmHg'den fazla olduğunu % 80 sensitivite ve % 85 spesifite ile saptamıştır (175). DT LV doluş basıncı yükseldiğinde azalan sol ventrikül kompliyansına bağlı olarak kısalır (176). LV doluş basıncı ile DT'nin negatif korelasyon gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (137, 177-179). Okura ve arkadaşlarının AF'li hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise DT süresi kısa olan hastaların surveylerinin daha kısa olduğu görülmüştür (170). Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi hastaların DT'lerini normal değerlerin altında olduğunu saptadık. DT ile LA volüm indeksi ve Mitral E/lateral E' arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

AF'li hastalarda IVRT ile pulmoner kapiller kama basıncı arasında negatif korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (137,178,179,182). Çalışmaya aldığımız hastalarda da literatüre benzer şekilde Mitral E/lateral E' oranı yüksek olan hastalarda IVRT'nin kısa olduğunu saptadık. IVRT ile LA volüm indeksi arasında da negatif korelasyon vardı.

Diyastolik disfonksiyonun elektriksel kardiyoversiyon veya pulmoner ven izolasyonu sonrası AF tekrarlarında da önemli olduğu bildirilmiştir. Caputo ve ark. (160) elektriksel kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmine dönen AF'li hastalarda E/E' oranının ikinci hafta ve birinci yıldaki tekrarların bağımsız öngördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir. Chen ve arkadaşları da pulmoner izolasyonu yapılan 103 hastanın 3 aylık takiplerinde E/E' oranının % 80,8 duyarlılık ve % 81,8 özgüllükle AF tekrarının bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (161).

Diyastolik fonksiyonlar ile amiodaron ile yapılan medikal kardiyoversiyon ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız AF'li hastalarda diyastolik parametreler ile amiodaron ile yapılan medikal kardiyoversiyonun başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Yalnızca amiodaron ya da amiodaron öncesi furosemid alan ve medikal kardiyoversiyon ile sinüs

ritmi sağlanamayan hastalara bakıldığında bu hastaların Mitral E dalga tepe hızının, Mitral E/lateral E' ve Mitral E/septal E' oranının daha yüksek; DT ve IVRT'lerinin ise daha kısa olduğunu saptadık. Medikal kardiyoversiyona cevap vermeyen ve furosemid alan hastaların almayanlara göre Mitral E/septal E' oranı daha fazlaydı. Saptadığımız bu bilgiler ışığında sol venrikül dolum basıncı ve dolayısıyla sol atriyum basıncı yüksek olan hastalarda medikal kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlanma oranının düşük olduğu söyleyebili. Bu hastalara amiodaronun yan etkileri göz önüne alındığında direk elektriksel kardiyoversiyon denemek mantıklı olabilir.

5.3. PULMONER VEN DALGALARI, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON

Normal sinüs ritmi olan hastalarda pulmoner ven dalgaları trifazik ya da quadrifazik görünümde olur. Bu dalgalar, biri ya da ikisi ileri sistolik dalga, biri ileri diyastolik dalga ve biri de atriyal kasılma sonucu meydana gelen atriyal diyastolik geri akım dalgasıdır (191). Pulmoner ven dalgalarının AF'si olan hastalarda nasıl değıştiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Tipik bulgu atriyal geri akımın kaybolması, sistolik dalga pik velositesinin azalması ve diyastolik dalgadan daha küçük seviyelere gelmesi, erken sistolik ileri dalganın kaybolmasıdır (185-187).

Diyastol sonu atriyal geri akımın kaybolması AF'li hastaların çoğunda görülen bir durumdur. Bu tipik bulgu global atriyal kontraktilitenin kaybolmasının bir sonucu olarak oluşur (186). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirisinde literatürde de olduğu gibi atriyal diyastolik geri akım izlenmedi.

Pulmoner sistolik dalga pik velositesi (pulmoner S) AF'li hastalarda düşük saptanmıştır. Bu durum AF'li hastalarda atriyum relaksasyonunun, kompliyansının ve rezervuar fonksiyonunun azaldığının ve atriyal duvar geriliminin arttığının göstergesidir (187-188). Lindgren ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulmoner S velositesinin düşük olması ile AF'nin süresinin ilişkili olduğu bununla birlikte atriyal mekanik yeniden şekillenmenin bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (189). Ayrıca düşük Pulmoner S'in başarılı kardiyoversiyon sonrası AF'ni rekürrensi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (190).

Chirillo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulmener ven dalgaları ile ortalama pulmoner kama basıncı arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (177). Bu ilişki

sol ventrikül doluş basıncı arttığında diyastol sırasında sol ventrikül ve sol atriyum basınçlarının erken eşitlendiği manasına gelir.

Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi Pulmoner S velositesini düşük saptandı. S velositesi tüm hastalarda Pulmoner D velositesinden daha düşüktü. Mitral E/lateral E' oranı ve LA volüm indeksi ile Pulmoner S arasında negatif korelasyon vardı. Mitral E/lateral E' oranının LV doluş basıncı ve LA basıncı ile ilişkili olduğunu düşünürsek Pulmoner S pik velositesi ile sol kalp doluş basınçları arasında negatif korelasyon saptadığımız söylenebilir.

Literatürde amiodaron infüzyonu ile yapılan medikal kardiyoversiyon çalışmalarında pulmoner ven dalgaları ile ilgili herhangi bir bilgi saptanamadı. Bu nedenle çalışmamız amiodaron ile yapılan medikal kardiyoversiyon başarısının pulmoner ven dalgaları ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamamızda elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı olan tüm hastalara bakıldığında pulmoner S ve D pik velositesinin medikal kardiyoversiyona cevap veren hastalara oranla daha düşük olduğunu saptandı. Düşük pulmoner S velositesinin sol kalp basınçlarının yüksek olduğunu düşündüğümüzde medikal kardiyoversiyonun bu hastalarda başarısızlık oranının daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Pulmoner S pik velositesi düşük olan hastalarda amiodaronun yan etkileri göz önüne alındığında direk elektriksel kardiyoversiyon uygulamak mantıklı olabilir.

5.4. PRO-BNP, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON

Pro-BNP atriyum ve ventriküllerden duvar geriliminin artışına yanıt olarak salgılanan bir hormondur. BNP salınımı sonucu sodyum emilimi, renin ve anjiotensin salınımı azalırken parasempatik sistem aktive olur.

Pro-BNP düzeyleri kalp yetmezliği hastaları dekompanse olduğunda durumun ciddiyeti ile korele olarak yükselir. AF'si olan hastalarda da Pro-BNP seviyelerinin yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (194-197). Yükselmenin sebebi tam açıklanamamakla birlikte atriyal miyositlerin geriliminin artması ve inflamasyon olduğu düşünülmektedir (194). Tuinenburg ve arkadaşları AF'si olan hastalarda sağ atriyum apendiksinden Pro-BNP artışına neden olan mRNA gen ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (200). Shin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Pro-BNP düzeylerinin AF'li hastalarda yüksek olmasına rağmen, AF süresi ve LA boyutları ile ilişkili olmadığını saptanmıştır

(196). Pro-BNP seviyesinin AF başladıktan sonra nasıl hızlıca yükseldiği bilinmemekle birlikte Tsuchida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AF başladıktan 4 saat sonra Pro-BNP düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (198). Ellinor ve arkadaşlarının AF'li hastalarla sinüs ritmindeki hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada Pro-BNP seviyelerini AF'li hastalarda daha yüksek saptamışlardır. Pro-BNP düzeyleri yüksek olan hastaların kalıcı AF'ye progrese olma oranının daha fazla olduğu bulmuşlardır (192). Schnabel ve arkadaşlarının genel popülasyon üzerinde yaptığı bir çalışmada ise Pro-BNP düzeylerinin AF'li bireylerde daha yüksek olduğunu (202) ve normal sinüs ritminde olan bireylerde Pro-BNP yüksekliği ile AF insidansı arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (202,203). Yaowu ve arkadaşlarının yaptığı 11 çalışmayı içeren bir meta analizde çalışmaların 2'sinde Pro-BNP seviyeleri ile AF'li hastalar arasında bir ilişki saptanmamışken diğer 9 çalışmada AF'li hastalarda Pro-BNP seviyelerini yüksek bulmuşlardır (204). Sitar Taut ve arkadaşlarının kalp yetmezliği olan hastalar arasında AF'si olanların sinüs ritminde olan hastalara göre daha yüksek Pro-BNP seviyelerine sahip olduklarını saptamışlardır (199).

Pro-BNP seviyeleri ile LV doluş basıncını ve LA ölçülerini gösteren ekokardiyografik parametreler arasında birçok çalışmada ilişki saptanmıştır. Pro-BNP düzeyi ile Mitral E/lateral E' oranı arasında pozitif korelasyon olduğu Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (193). Kornej ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise AF'li hastalarda Pro-BNP seviyesi ile sol atriyum büyüklüğü arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (201). Shin Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AF'li hastalarda Pro-BNP seviyelerini sinüs ritmindeki hastalara oranlada daha yüksek olduğunu saptamakla birlikte Pro-BNP seviyeleri ile LA çapı, LA volüm indeksi, Mitral E pik velositesi arasında pozitif yönde, DT, Pulmoner S velositesi ve Pulmoner S/D oranı arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır (205).

Bizim çalışmamızda Pro-BNP seviyelerini literatürde olduğu gibi yüksek saptandı. Pro-BNP seviyeleri ile LA volüm indeksi, Mitral E pik velositesi, Mitral E/lateral E' oranı, Mitral E/septal E' oranı arasında pozitif korelasyon varken, IVRT, DT, Pulmoner S ve D pik velositeleri arasında negatif korelasyon vardı.

Amiodaron infüzyonu ile yapılan medikal kardiyoversiyon çalışmalarında Pro-BNP seviyeleri ile medikal kardiyoversiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyan herhangi bir

bilgiye rastlanmadı. Bu açıdan çalışmamız bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda medikal kardiyoversiyona cevap vermeyen hastaların Pro-BNP seviyelerini diğer hastalara oranla daha yüksek saptadındı. Furosemid alan gruba kendi içinde baktığımızda medikal kardiyoversiyona cevap veren hastaların Pro-BNP seviyeleri daha düşüktü. Furosemid almayan grupta ise medikal kardiyoversiyona cevap veren ve vermeyen hastalar arasında Pro-BNP açısından anlamlı fark yoktu.

AF'si olan ve Pro-BNP seviyeleri yüksek olan hastalara amiodaronunun yan etkileri düşünüldüğünde medikal kardiyoversiyon yerine direk elektriksel kardiyoversiyon yapılması mantıklı olabilir. Pro-BNP seviyeleri çalışmamızda olduğu gibi normalin 5-6 kat üzerindeki hastalara amiadorane tedavisine furosemid eklemenin yararlı olabileceği kanısındayız.

5.5. İNFLAMASYON, AF VE MEDİKAL KARDİOVERSİYON

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun AF'nin başlaması ve sürdürülmesindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Lone AF'si olan hastaların atriyal ve ventriküler biyopsilerinde inflamatuvar infiltratların saptanması AF de inflamasyonun rolü olduğunu düşündürmüştür (43, 208). AF'li hastalarda CRP, protrombin fragmanları ve interlökin-6 gibi biyobelirteçlerin yüksek saptanması da bu durumu destekler niteliktedir (45, 207, 208).

İnflamasyonun hangi mekanizma ile AF'ye neden olduğu açık değildir. Bu inflamatuvar süreçte RAAS ve anjiyotensin 2'nin inflamatuvar sitokinlerin üretimiyle sonuçlanan etkilerinin olabileceği yönünde görüşler vardır (209). Atriyal dokudaki inflamasyon, hücresel düzeyde kalsiyum akımını bozabilir ve elektriksel yeniden şekillenmeye yol açarak AF'nin tetiklenmesine, tekrarlamasına ve kronikleşmesine neden olabilir (210).

Watanabe ve arkadaşları elektriksel yeniden şekillenme ile sonuçlanacak atriyal yapısal yeniden şekillenmenin ortaya çıkışında CRP düzeylerindeki artışın rolü olduğunu belirtmişlerdir. Uzun süreli paroksismal AF'si olan hastaların CRP düzeylerinin kısa süreli paroksismal AF'si olanlara göre daha yüksek olduğunu saptayarak CRP düzeylerindeki artışın AF yükünde artış ile ilişkili olabileceğini ve paroksismal AF hastalarında bu durumun atriyal yapısal yeniden şekillenmenin öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (210).

Yao ve arkadaşlarının AF hastalarında yaptığı bir çalışmada inflamasyon ile AF ilişkisi gösterilmiş ve paroksizmal AF hastalarında izlenen geçici CRP yüksekliğinin sinüs ritminin yeniden sağlanması ile ortadan kalktığı belirtilmiştir. Bu çalışmada inflamasyon artışının AF'nin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu belirtilmese de inflamasyonla ilişkili stres reaksiyonun AF'nin başlamasında önemli olabileceği üzerinde durulmuştur (211). Bir başka çalışmada ise inflamasyonun AF'nin sebebi mi yoksa sonucu mu sorularına yanıt aranmıştır. 15 AF hastasının farmakolojik kardiyoversiyon öncesinde ve kardiyoversiyondan 24 saat ve 2 hafta sonra hsCRP, IL-6 ve TNF alfa ölçümleri yapıldığında, kardiyoversiyon sonrası inflamatuvar belirteç düzeylerinin halen yüksek seyretmesi nedeniyle inflamasyonun AF'ye neden olabileceği yönünde görüş bildirilmiştir (211).

Shimao Dai ve arkadaşlarının AF'li hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada CRP seviyelerinin ve beyaz küre sayılarının AF'li hastalarda sinüs ritmindeki hastalara oranla daha yüksek olduğu ve CRP seviyesi ile beyaz küre sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (212).

Bizim çalışmamızda inflamasyon belirteci olarak hastaların beyaz küre sayısına bakıldı. Medikal kardiyoversiyona cevap veren hastaların beyaz küre sayısını elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastalarinkine kıyasla daha düşük saptandı. Literatürde amiodaronun medikal kardiyoversiyon başarısı ile beyaz küre sayısını inceleyen bir veri bulamadık. Bu nedenle çalışmamız bu konuda bilgi sağlayan tek çalışmadır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, ekokardiyografik ölçümler her ne kadar dikkatli yapılsa da hastaların ekojinitesi ve atriyal fibrilasyonu olması nedeni ile özellikle pulmoner ven PW ve CW Doppler ölçümlerinin sağlıklı olmaması, pulmoner ven Doppler velositelerinin tranözafagial ekokardiyografi ile bakılmamış olması çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

7.SONUÇ

Atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine döndürmede amiadaronun yanı sıra furosemid verilmesinin bir etkisi olmadığı yaptığımız çalışmada görüldü. Ancak sol atriyum hacmi ve basıncı ile sol ventrikül diyastol sonu basıncının ekokardiyografik ölçümlerle yüksek olduğu saptanan, Pro-BNP düzeyi yüksek olan hastalara furosemidin etkili olabileceği bulunan sonuçlar ışığında söylenilebilir. Ekokardiyografik olarak sol atriyum volüm indeksi ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksek saptanan hastaların medikal kardiyoversiyona cevap vermediği çalışmamızda saptandı. Medikal kardiyoversiyon ve furosemidin atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine çevirmede etkinliğini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Chugh SS, Blackshear JL, Shen W-K, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 371-8.
- 2) Ostranderld JR, Brandt RL, Kjelsberg MO, et al. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. Circulation. 1965; 31: 888-98.
- 3) Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalance of diagnosed atrial fibrillation in adult: National implication for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. JAMA 2001; 285: 2370-5.
- 4) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339:659-66.
- 5) 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation.
- 6) Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk ÖA, et al. Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(3):253-62.
- 7) Ikram H, Nixon PGF, Arcan T. Left Atrial Function After Electrical Conversion to Sinus Rhythm. Brit. Heart J. 1968; 30: 80-8.
- 8) Sonya M. Vaziri, MD, MPH; Martin G. Larson, ScD; Emelia J. Benjamin, MD, ScM; et al. Echocardiographic Predictors of Nonrheumatic Atrial Fibrillation. Circulation. 1994;89:724-30.
- 9) Institute For Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Atrial Fibrillation. (Seventh Edition); October 2008.
- 10) Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J 1996;131:790-5.

- 11) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- 12) Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–6.
- 13) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
- 14) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561–4.
- 15) Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke* 2005;36:360–6.
- 16) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
- 17) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A populationbased study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
- 18) Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316–21.
- 19) Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129: 28–292.
- 20) Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313–20.
- 21) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of

patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011;48:149–246.

- 22) Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). *Heart Rhythm* 2012;9:632–96.
- 23) Ikeda T, Murai H, Kaneko S, et al. Augmented single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure with chronic atrial fibrillation. *J Physiol* 2012;590:509–18.
- 24) Segerson NM, Sharma N, Smith ML, et al. The effects of rate and irregularity on sympathetic nerve activity in human subjects. *Heart Rhythm* 2007;4: 20–6.
- 25) Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373–83.
- 26) Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–34.
- 27) Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation* 2011;123:2094–100.
- 28) Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517–24.

- 29) Gelzer AR, Moise NS, Vaidya D, et al. Temporal organization of atrial activity and irregular ventricular rhythm during spontaneous atrial fibrillation: an in vivo study in the horse. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:773–84.
- 30) Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, et al. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:754–62.
- 31) Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Lond)* 1994;86:531-5.
- 32) Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Lond)* 1994;86:531-5.
- 33) Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;9:817–822.
- 34) Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2490–6.
- 35) Wang YC, Lin JL, Hwang JJ, et al. Left atrial dysfunction in patients with atrial fibrillation after successful rhythm control for >3 months. *Chest* 2005;128:2551–6.
- 36) Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762–8.
- 37) Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039–45.
- 38) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- 39) Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120–9.

- 40) Santini M, Gasparini M, Landolina M, et al. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:167–72.
- 41) Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954;16:189–94.
- 42) Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:109–16.
- 43) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
- 44) Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
- 45) Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006–10.
- 46) Jesel L, Abbas M, Toti F, et al. Microparticles in atrial fibrillation: a link between cell activation or apoptosis, tissue remodelling and thrombogenicity. *Int J Cardiol* 2013;168:660–9.
- 47) Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:802–9.
- 48) Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:831–8.
- 49) Dickfeld T, Kato R, Zviman M, et al. Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:370–8.
- 50) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.

- 51) Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572–6.
- 52) Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J* 1948;36:241–51.
- 53) Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol* 2003;551:801–13.
- 54) Gherghiceanu M, Hinescu ME, Andrei F, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *J Cell Mol Med* 2008;12:1777–81.
- 55) Levin MD, Lu MM, Petrenko NB, et al. Melanocytelike cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers. *J Clin Invest* 2009;119:3420–36.
- 56) Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J* 2012;33:1870–7.
- 57) Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genis A, et al. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation* 2004;110:1358–63.
- 58) Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res* 2010;106:1134–44.
- 59) Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:2059–70.
- 60) Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR, et al. Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:2025–32.

- 61) Wakili R, Voigt N, Kaab S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011;121:2955–68.
- 62) Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S, et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:869–79.
- 63) He B, Scherlag BJ, Nakagawa H, et al. The intrinsic autonomic nervous system in atrial fibrillation: a review. *ISRN Cardiol* 2012; 49: 6-74.
- 64) Hunter RJ, Diab I, Tayebjee M, et al. Characterization of fractionated atrial electrograms critical for maintenance of atrial fibrillation: a randomized, controlled trial of ablation strategies (the CFAE AFtrial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:622–9.
- 65) Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194–9.
- 66) Narayan SM, Patel J, Mulpuru S, et al. Focal impulse and rotor modulation ablation of sustaining rotors abruptly terminates persistent atrial fibrillation to sinus rhythm with elimination on follow-up: a video case study. *Heart Rhythm* 2012;9:1436–9.
- 67) Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:628–36.
- 68) Narayan SM, Krummen DE, Rappel WJ. Clinical mapping approach to diagnose electrical rotors and focal impulse sources for human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:447–54.
- 69) Park HW, Shen MJ, Lin SF, et al. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:24–8.

- 70) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327–34.
- 71) Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:876–85.
- 72) Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, et al. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm* 2013;10:1280–6.
- 73) Coumel P, Attuel P, Lavallee J, et al. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978;71:645–56.
- 74) Patton KK, Zacks ES, Chang JY, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:630–8.
- 75) Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, et al. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001;24:238–44.
- 76) Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:62–73.
- 77) Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines: part I: primary prevention. *Europace* 2011;13:308–28.
- 78) Goldstein RN, Ryu K, Khrestian C, et al. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterilepericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:74–81.
- 79) Dudley SC Jr., Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005;112:1266–73.

- 80) Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89:E32–8.
- 81) Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9.
- 82) Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–8.
- 83) Zaman AG, Kearney MT, Schechter C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;147:823–7.
- 84) Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–603.
- 85) Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–34.
- 86) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. 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;113:1807–16.
- 87) Goette A, Bukowska A, Dobrev D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;30:1411–20.

- 88) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834- 40.
- 89) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- 90) Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-7.
- 91) Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430- 6.
- 92) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate- control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
- 93) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
- 94) Gillis AM, Burland L, Arnburg B, et al. Treating the right patient at the right time: an innovative approach to the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2008;24:195-8.
- 95) Gillis AM, Burland L, Arnburg B, et al. Treating the right patient at the right time: an innovative approach to the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2008;24:195-8.
- 96) Camm J A, Kirchhof P, Gregory Y.H, et al. Guidelines of atrial fibrillation treatment. *Eur Heart J* 2010;2369-429
- 97) Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678- 87.

- 98) Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al; PALLAS Investigators. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
- 99) Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al; CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2355-61.
- 100) Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010;159:1095-101.
- 101) Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodaron in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-21.
- 102) Ricard P, Lévy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Cardiol* 1997;79:815-16.
- 103) Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Am Cardiol* 2000;86:348-50.
- 104) Levy S, Lacombe P, Cointe R, Bru P. High energy journal of the national medical association transcatheter cardioversion of chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:514-8.
- 105) Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
- 106) Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al; STOP AF Cryoablation Investigators. Reply: CryoBalloon ablation: first results of North American STOP AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1307-8.
- 107) Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011; 8:1444- 51.

- 108) Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-6.
- 109) Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 25;367:1587-95.
- 110) Pison L, La Meir M, van Opstal J, et al. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:54-61.
- 111) Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized double-blinded trial. *Ann Intern Med.* 1987;106:503-6.
- 112) Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *J Am Med Association* 2005;293:2634-40.
- 113) Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
- 114) Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. STOP AF Cryoablation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2013;1;62:1307- 8.
- 115) Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al; Thermo Cool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *J Am Med Association* 2010;303:333-40.
- 116) Stabile G, Bertaglia E, Turco P, et al. Role of pulmonary veins isolation in persistent atrial fibrillation ablation: the pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (PIPA) study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:116- 9.
- 117) Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores

- in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;10;62:2199-204.
- 118) Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011;342.
 - 119) Ertaş F, Kaya H, Kaya Z, et al. The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J* 2013;20:447-52.
 - 120) Uyarel H, Onat A, Yuksel H, et al. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008;36:214-22
 - 121) Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, Tencarfarin, in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;120:1029-35
 - 122) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
 - 123) Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al; ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1864-72 .
 - 124) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 - 125) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875- 6.
 - 126) Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22(1): 318-25.

- 127) Philbin EF, Rocco TA, Jr. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *American heart journal*. 1997; 134(2 Pt 1): 188-95.
- 128) O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *The American journal of cardiology*. 2000; 86(8): 863-7.
- 129) Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology. Circulation*. 1991; 84(3): 977-90.
- 130) Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990; 16(3): 644-55.
- 131) Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation*. 1984; 69(4): 836-41.
- 132) Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation*. 1994; 89(5): 2241-50.
- 133) Bristow JD, Van Zee BE, Judkins MP. Systolic and diastolic abnormalities of the left ventricle in coronary artery disease. Studies in patients with little or no enlargement of ventricular volume. *Circulation*. 1970; 42(2): 219-28.
- 134) Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, et al. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *American heart Journal*. 1979; 98(6): 742-51.
- 135) Clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 29(4): 862-79.

- 136) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(6): 1527-33.
- 137) Nagueh S, Kopelen H, Quinones M. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation*, 1996 ; 94: 2138-3145.
- 138) Hurrell D, Oh J, Mahoney D, et al. Short deceleration time of mitral flow E velocity: Prognostic implication with atrial fibrillation versus sinus riythm. *Journal of the Americen Society of Echocardiography*, 1998; 11: 450- 7.
- 139) Chrillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, et al. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with choroniv atrial fibrillation from transthorasic Doppler index mitral and pulmonary venosus index flow velocity. *Journal of the Americen College of Cardiology*, 1997; 30: 19-26.
- 140) Sohn D-W, Kim Y-J, Kim H-C, et al. Mitral annulus velocity in the evaulation of the end ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1999; 12: 927-31.
- 141) Bartzokis T, Lee R, Yeoh TK, Grogin H, Schnittger I. Transesophageal echo-Doppler echocardiographic assesment of pulmonary venous flow patens. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:457-64.
- 142) Pedersen OD, Brendorp B, Elming H, et al. Does conversion and prevention of atrial fibrillation enhance survival in patients with left ventricular dysfunction? Evidence from the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide/ (DIAMOND) study. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 220–4.
- 143) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodaron in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT): the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574–9.

- 144) Okçün B, Yigit Z, Küçükoglu MS, et al. Predictors for maintenance of sinus rhythm after cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* 2002; 19: 351-357.
- 145) Chen J, Yang ZG, Xu HY, et al. Assessments of pulmonary vein and left atrial anatomical variants in atrial fibrillation patients for catheter ablation with cardiac CT. *Eur Radiol* 2016;51: 56-65
- 146) Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, et al. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999; 100(4): 427-36.
- 147) Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension*. 2010; 55(5): 1150-6.
- 148) Osranek M, Bursi F, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *European heart journal*. 2005; 26(23): 2556-61.
- 149) Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(4):256-69.
- 150) Maran Thamilarasan, MD, Richard A. Grimm, DO, L. Leonardo Rodriguez, MD, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Lone Atrial Fibrillation Determined by Doppler Tissue Imaging of Mitral Annular Motion. *The American Journal of Cardiology*;2000: 86; 1026-9
- 151) Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodaron versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–72
- 152) Installe E, Schoevaerds JC, Gadiuseux P, Charles S, Tremoureaux J. Intravenous amiodaron in the treatment of various arrhythmias following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:302-8.
- 153) Faniel R, Schoenfeld P. Efficacy of i.v. amiodaron in converting rapid atrial fibrillation and flutter to sinus rhythm in intensive care patients. *Eur Heart J* 1983;4:180-5.

- 154) Strasberg B, Arditti A, Sdarovsky S, Lewin RF, Buimovici B, Agmon J. Efficacy of intravenous amiodaron in the management of paroxysmal or new atrial fibrillation with fast ventricular response, *Int J Cardiol* 1985;7:47- 55
- 155) Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous Amiodaron in Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation: Results of a Randomized, Controlled Study. *JACC* 1996; 27:1079-82
- 156) Kreiss Y, Sidi Y, Gur H, et al. Efficacy and safety of intravenous amiodaron in recent-onset atrial fibrillation: experience in patients admitted to a general internal medicine department. *Postgrad Med J* 1999;75:278–81
- 157) Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Amiodaron Versus Propafenone for Conversion of Chronic Atrial Fibrillation: Results of a Randomized, Controlled Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:966–71.
- 158) Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, et al. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *Journal of cardiac failure*. 2002; 8(5): 279-87.
- 159) Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(9): 1636-44.
- 160) Caputo M, Urselli R, Capati E, et al. Usefulness of left ventricular diastolic dysfunction assessed by pulsed tissue Doppler imaging as a predictor of atrial fibrillation recurrence after successful electrical cardioversion. *The American journal of cardiology*. 2011; 108(5): 698-704.
- 161) Li C, Ding X, Zhang J, et al. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? *Echocardiography*. 2010; 27(6): 630-6.
- 162) Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, et al. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *Journal of the American*

Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. 1995; 8(6): 801-9.

- 163) Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation*. 1997; 96(5): 1686-95.
- 164) Jais P, Peng JT, Shah DC, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2000; 11(6): 623-5.
- 165) Thamilarasan M, Grimm RA, Rodriguez LL, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in lone atrial fibrillation determined by Doppler tissue imaging of mitral annular motion. *The American journal of cardiology*. 2000; 86(9): 1026-9, A10.
- 166) Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, et al. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *European heart journal*. 2012; 33(7): 904-12.
- 167) Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressure: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004;109:2432–9.
- 168) Yu CM, Sanderson JE, Marwick T, Oh JE. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903–14.
- 169) Lee SH, Jung JH, Choi SH, et al. Exercise intolerance in patients with atrial fibrillation: clinical and echocardiographic determinants of exercise capacity. *J Am Soc Echocardiography* 2005;18:1349–54.
- 170) Okura H, Takada Y, Kubo T, et al. Tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure, E/E', predicts survival of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart* 2006;92:1248–52.

- 171) Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. Clinical Utility of Single-Beat E/e₊ Obtained by Simultaneous Recording of Flow and Tissue Doppler Velocities in Atrial Fibrillation With Preserved Systolic Function. *JACC* 2009; 2: 1147-56
- 172) Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Usefulness of bedside tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide (BNP) in differentiating congestive heart failure from noncardiac cause of acute dyspnea in elderly patients with a normal left ventricular ejection fraction and permanent, nonvalvular atrial fibrillation: insights from a prospective, monocenter study. *Echocardiography* 2007;24:499–507.
- 173) Henry W, Morganroth J, Pearlman A, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273–9.
- 174) Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792–7.
- 175) Matsukida K, Kisanuki A, Toyonaga K, et al. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography and natriuretic peptides in predicting mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1080–7.
- 176) Mishra RK, Galloway JM, Lee ET, et al. The ratio of mitral deceleration time to E-wave velocity and mitral deceleration slope outperform deceleration time alone in predicting cardiovascular outcomes: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1300–6.
- 177) Chirillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, et al. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:19–26.
- 178) Temporelli PL, Scapellato F, Corra U, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:724–7.

- 179) Traversi E, Cobelli F, Pozzoli M. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure even when atrial fibrillation is present. *Eur J Heart Fail* 2001;3:173–181.
- 180) Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, et al. Intraventricular dispersion of early diastolic filling: a new marker of left ventricular diastolic dysfunction *Am Heart J* 1995;129:291–9.
- 181) Kozan O, Nazli C, Kinay O, et al. Use of intraventricular dispersion of the peak diastolic flow velocity as a marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1036 –43.
- 182) Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* 2005;111:3281–3289.
- 183) Wada Y, Murata K, Tanaka T, et al. Simultaneous Doppler Tracing of Transmitral Inflow and Mitral Annular Velocity as an Estimate of Elevated Left Ventricular Filling Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation Journal* 2012;76:675-81
- 184) Pierre J, Peng JT, Dipen CH, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with So-Called Lone Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; Vol.11. pp. 623-5.
- 185) Keren G, Bier A, Sherez J, et al: Atrial contraction is an important determinant of pulmonary venous flow. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:693–5.
- 186) Ren WD, Visentin P, Nicolosi GL, et al: Effect of atrial fibrillation on pulmonary venous flow patterns: Transoesophageal pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993;14:1320–7
- 187) Paraskevaidis IA, Kremastinos DT, Matsakas EP, et al: Transesophageal detection of early systolic reverse pulmonary venous flow in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1994;73:392–6.

- 188) Hoit BD, Shao Y, Gabel M et al. Left atrial systolic and diastolic function accompanying chronic rapid pacing-induced atrial failure. *Am J Physiol* 1998;275:183-9.
- 189) Lindgren KS, Pekka Raatikainen MJ, Juhani Airaksinen KE, et al: Relationship between the frequency of paroxysmal episodes of atrial fibrillation and pulmonary venous flow pattern. *Europace* 2003;5:17–23.
- 190) Paraskevaidis IA, Theodorakis GN, Katriotis DG, et al: Pulmonary vein flow analysis by transoesophageal echocardiography in patients with chronic atrial fibrillation; 1 year follow-up after cardioversion. *Eur Heart J* 1999;20:375–85.
- 191) Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern—its relationship to cardiac dynamics: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985;71:1105–12.
- 192) Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, Macrae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*; 2005: 82-6
- 193) Lee SH, Choi S, Chung WJ, et al. Tissue Doppler index, E/E', and ischemic stroke in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 27: 148–152
- 194) Möllmann H, Weber M, Elsässer A, et al. NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. *Circ J*. 2008;72:921-5.
- 195) Danicek V, Theodorovich N, Bar-Chaim S, et al. Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of Nterminal pro-BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:955-60.
- 196) Shin DI, Jaekel K, Schley P, et al. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol*. 2005;94:795-800.
- 197) Buob A, Jung J, Siaplaouras S, Neuberger HR, Mewis C. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:559-63.

- 198) Tsuchida K, Tanabe K. Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion. *J Cardiol.* 2004;44:1-11.
- 199) Sitar Taut AV , Pop D, Zdrengea DT. NT-proBNP values in elderly heart failure patients with atrial fibrillation and diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2015; 29: 1119–23.
- 200) Tuinenburg AE, Brundel B J, Van Gelder IC, et al. Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999; 10(6): 827–35
- 201) Kornej J, Löbe S, Efimova E, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. NT-proBNP in “low risk” patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2015; 179: 493–4.
- 202) Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 2010; 121: 200–7.
- 203) Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, et al. Multiple Biomarkers and Atrial Fibrillation in the General Population. *Plos One.* 2014 ;9(11):1124-86.
- 204) Liu Yaowu, Xiao Yunyun, Chen Xinguang, Zhang Fengxiang. Association between plasma brain natriuretic peptide/N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *Chin Med J* 2014;127 (15):2824-28.
- 205) Woo Shin Kim, MD, Seong-Hoon Park, MD. Correlation between N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Doppler Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Filling Pressure in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19(1):26-31.
- 206) Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest.* 1991; 100(2): 303-6.

- 207) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104(24): 2886-91.
- 208) Roldan V, Marin F, Blann AD, et al. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *European heart journal*. 2003; 24(14): 1373-80.
- 209) Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002; 22(8): 1257-66.
- 210) Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2003; 9(9): 225-9.
- 211) Yao SY, Chu JM, Chen KP, et al. Inflammation in lone atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2009; 32(2): 94-8.
- 212) Shimo Dai, MD; Shu Zhang, MD; Ying hua Guo, MD; Jianmin Chu, MD; Wei Hua, MD; Fang zheng Wang, MD. C–Reactive Protein and Atrial Fibrillation in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Clin. Cardiol*. 2009; 32(9):45–50.

TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Mustafa Yaşan'ın 22/07/2016 tarihinde yapılan "Furosemidin akut atrial fibrilasyonun sinüs ritmine çevrilmesindeki etkinliği" Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan

Prof. Dr. İbrahim Özdoğru

Üye

Prof.Dr.Abdurrahman Oğuzhan

Üye

Doç. Dr. Hayrettin Sağlam