



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN HASTALARDA SERUM TİYOL
VE DİSÜLFİD SEVİYELERİNİN SOL ATRİYUM REMODELİNG
PARAMETRELERİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi
Elçin ÖZDEMİR TUTAR

Ankara, 2019



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN HASTALARDA SERUM TİYOL
VE DİSÜLFİD SEVİYELERİNİN SOL ATRİYUM REMODELİNG
PARAMETRELERİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nihal AKAR BAYRAM

Uzmanlık Tezi
Elçin ÖZDEMİR TUTAR

Ankara, 2019

ÖNSÖZ

Tez konusu olarak bu konuyu seçmemdeki amaç; toplumda çok sık görülen atriyal fibrilasyon hastalarında inflamatuvar patolojiler ile ilişkili yeni kan parametreleri tiyol ve disülfid oranlarını ekokardiyografik parametrelere ekleyerek hastalığın patofizyolojisini ve prognozu değerlendirilip mortalitesinin azaltılmasına katkıda bulunmaktır.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımlarını, bilgi ve birikimlerini esirgemeyen kardiyoloji kliniğinin idari ve eğitim sorumlusu Prof. Dr. Engin BOZKURT'a, sonsuz saygı duyduğum, çok kıymetli tez hocam Prof. Dr. Nihal AKAR BAYRAM'a, Prof. Dr. Tahir DURMAZ'a, Prof. Dr. Telat KELEŞ'e, Prof. Dr. Murat AKÇAY'a, Doç. Dr. Hüseyin AYHAN'a, Doç. Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA'ya, Uzm. Dr. Serdal BAŞTUĞ'a, Uzm. Dr. Mehmet ERDOĞAN'a, Uzm. Dr. Abdullah Nabi ASLAN'a, Uzm. Dr. Hafize CORUT GÜZEL'e, Uzm. Dr. Bilge DURAN KARADUMAN'a, Uzm. Dr. Muhammet Cihat ÇELİK'e ve hayat boyu sevgi ve saygıyla hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma; kardiyoloji kliniğinin tüm personellerine; yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemin sebebi anne ve babama, hayat arkadaşım; Cemalettin TUTAR'a, en kıymetlim kızıma, Beyza'ma;

Teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Elçin ÖZDEMİR TUTAR

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Atriyal Fibrilasyon	3
2.2.Sol Atriyumun Değerlendirilmesi.....	17
2.3.Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler	26
2.4.Tiyol/Disülfid Homeostazı (TDH).....	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Hasta Seçimi	34
3.2.Çalışma Protokolü.....	34
3.3.Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	35
3.4.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	35
3.5.Veri Toplama Yöntemi.....	35
3.6. İstatistiksel Analiz.....	38
4.BULGULAR	39
5-TARTIŞMA	51
6-SONUÇLAR VE KISITLILIKLAR.....	58
7-KAYNAKLAR.....	59

ÖZET

Amaç: Oksidatif stres ile ilgili yeni bir parametre olan tiyol ve disülfid dengesi ile ekokardiyografideki sol atriyal değişiklikler arasındaki ilişkinin ve bunların atriyal fibrilasyon gelişimi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Araştırmaya, Mart 2018 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul etmiş, 12 derivasyonlu standart EKG’de ya da takılan EKG holterde AF saptanan hastalar alındı. Kriterlere uyan 123 kişi hasta grubuna alınırken, AF’si olmayan 58 hasta ise kontrol grubununa alınarak toplamda çalışmaya 181 hasta dâhil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki tüm hastalara EKG çekildi ve rutin kan kontrolleri ile tiyol parametreleri istendi. Ekokardiyografide; sol atriyum çapları, sol atriyum volümü hesaplandı, bu ölçümler üzerinden; sol atriyal sferisite indeksi, sol atriyal volüm indeksi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda AF’li hastaların oranı %68, kontrol grubu ise tüm hastaların %32’sini oluşturmaktadır. Atriyal fibrilasyon tanısı alan hasta grubunda ortalama yaş 68 ± 12 , kontrol grubunda ise 57 ± 13 saptanmıştır. Ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde; kalbin bazal ölçümleri ve sol atriyum remodelingini gösteren parametreler; sol atriyal çaplar, sol atriyum boyut indeksi, sol atriyal volüm ve sol atriyal volüm indeksi AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. AF tanısı olan hasta grubunda subgroup analizlerinde (non-valvuler AF, valvuler AF ve paroksizmal AF, kronik AF) serum tiyol/disülfid seviyesi açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir. Nativ tiyol ile sol atriyum çapı (LA longitudinal) arasında negatif korelasyon olduğu ve yine total tiyol ile sol atriyum boyut indeksinin (LA dimension indeks) negatif yönde korele olduğu görülmüştür. Lineer regresyon analizi ile de sol atriyum volüm indeksinin bağımsız belirleyicilerinin serum nativ tiyol seviyesi, vücut yüzey alanı ve AF süresi olduğu gösterilmiştir

Sonuç: Atriyal fibrilasyon hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum tiyol/disülfid seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, ancak sol atriyum remodelingini değerlendiren ekokardiyografik ölçümlerin ise istatistiksel olarak anlamlı

olduğu izlendi. Ayrıca alışmamızda sol atriyal volüm indeksinin bağımsız belirleyicilerinden bir tanesinin serum nativ tiyol seviyesi olduğu saptanmıştır. Sol atriyal volüm indeksi artışı bir mortalite belirtecidir ve gelecekte nativ tiyol, total tiyol ölçümleri de mortalite değerlendirilmesi açısından katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, Tiyol/Disülfid Homeostazı, Tiyol, Disülfid, Sol Atriyal Remodeling, Sol Atriyal Volüm İndeksi



ABSTRACT

Background and Aims: The aim of this study is to evaluate the relationship between left atrial remodelling parameters and thiol/disulfide homeostasis which is a new oxidative biomarker, and their effects on atrial fibrillation. Recent studies showed that there is a relationship between increased risk of atrial fibrillation and left atrial remodelling with oxidative stress.

Material and Method: One hundred and twenty three patients who applied to our clinic between March 2018 and August 2018 and accepted to be volunteered, who were diagnosed with atrial fibrillation in 12 derivation ECG or ECG holter, were included in this research. Fifty eight healthy volunteers were selected as control group. A total of 181 cases were evaluated. ECG was performed, routine blood samples as well as thiol parameters were assessed in all cases. The left atrial diameters and left atrial volumes were evaluated in echocardiography. These parameters were used to calculate the left atrial sphericity index and left atrial volume index.

Results: Sixty eight percent of the cases were diagnosed as AF and thirty-two percent were control cases. Mean age was 68 ± 12 years in AF patients and 57 ± 13 years in control group. 2D echo and echo parameters that assess the basal measurement of the heart and left atrium remodelling was found to be statistically significantly higher in AF group. There wasn't any significant difference between non-valvular AF and valvular AF, and paroxysmal and chronic AF in terms of serum thiol levels. Native thiol level was found to be negatively correlated with longitudinal left atrium diameter. Total thiol level was found to be negatively correlated with LA dimension index. Linear regression analysis showed that serum native thiol level, body surface area and AF time were independent markers for left atrial volume index.

Conclusion: In terms of serum thiol/disulfide levels, there wasn't any statistically significant difference between AF patients and control group. Echocardiographic measurements which assess left atrial remodelling was significantly different in atrial fibrillation patients compared to control group. Also in our study showed that one of the independent determinants for left atrium volume index is serum native thiol level. This

indicates that there is correlation between increased volume index and decreased native thiol level and it shows the effect of oxidative stress on left atrial volume. Increased left atrial volume index is an indicative for mortality and in the future, levels of native thiol and total thiol can be useful as a biomarker for mortality.

Keywords: Atrial fibrillation, Thiol / Disulfide Homeostasis, Thiol, Disulfide, Left Atrial Remodelling, Left Atrial Volume Index



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.EHRA Sınıflaması	5
Tablo 2. AF ile İlişkili Semptomların EHRA skoru	11
Tablo 3. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetine Göre CHA ₂ DS ₂ VASc Puanlama Sistemi.....	13
Tablo 4. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetine Göre HAS-BLED Puanlama Sistemi	14
Tablo 5. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetine Göre Antikoagulan Alan Hastalarda Kanama İçin Risk Faktörleri	15
Tablo 6. Kadınlarda Sol Atriyumun Normal Çapları ve Sol Atriyum Çaplarının Vücut Yüzey Alanına Oranının Normal Değerleri	20
Tablo 7. Erkeklerde Sol Atriyumun Normal Çapları ve Sol Atriyum Çaplarının Vücut Yüzey Alanına Oranının Normal Değerleri	21
Tablo 8. Endojen Antioksidan Sistemler	29
Tablo 9.Eksojen Antioksidan Sistemler	29
Tablo 10. Erel Profili	37
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	40
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları	41
Tablo 13.Hasta ve Kontrol Grubu Ekokardiyografik Parametreleri.....	42
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunun İlaç Kullanımı	43
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Tiyol/Disülfid Değerleri	44
Tablo 16. Atriyal Fibrilasyon Tipine Göre Serum Tiyol Değerleri.....	45
Tablo 17. Valvuler / Non- Valvuler AF Tipine Göre Serum Tiyol Parametreleri	46
Tablo 18. Atriyal Fibrilasyonu Olan Hasta Grubunda Serum Total Tiyol Seviyesi İle İlişkili Korelasyon Analizi	47
Tablo 19. Atriyal Fibrilasyonu Olan Hasta Grubunda Lineer Regresyon Analizi İle Sol Atriyal Volüm İndeksinin Bağımsız Belirleyicileri.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları	7
Şekil 2. Sol Atriyum Ölçümleri.....	19
Şekil 3. Sol Atriyum Anteriyor-Posteriyor Çap Ölçümü	20
Şekil 4. Normal Sol Atriyum, Sferik Sol Atriyum	22
Şekil 5. Elipsoid Yöntemle Sol Atriyal Volüm Hesaplanması	23
Şekil 6. Alan-Uzunluk Yöntemi	24
Şekil 7. Simpson's Yöntemi İle Sol Atriyal Volüm Hesaplanması.....	24
Şekil 8. Longitudinal Sol Atriyum Çapı İle Serum Nativ Tiyol Arasındaki İlişki.....	48
Şekil 9. Atriyal Fibrilasyonu Olan Hasta Grubunda Sol Atriyum Dimension İndeksi İle Serum Total Tiyol Arasındaki İlişki	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

A1	:Sol atriyumun 4 boşlukta ölçülen alanı
A2	:Sol atriyumun 2 boşlukta ölçülen alanı
ABC	:Yaş, biyobeliteçler, klinik tabloyu içeren risk skorlaması
ACC	:Amerikan Kardiyoloji Birliği
AF	:Atriyal fibrilasyon
ALT	:Alanin aminotransferaz
ARIC	:Toplumda Aterosklerotik Risk Çalışması
ASE	:Amerika Ekokardiyografi Derneği
AST	:Aspartat aminotransferaz
AKŞ	:Açlık kan şekeri
BUN	:Kan üre azotu
CABG	:Koroner arter bypass cerrahisi
CHARGE	:Genomik Epidemiyolojide Kalp ve Yaşlanma Araştırması
CHA₂DS₂VASc	:Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş \geq 75 (iki katı), diyabet, inme (iki katı), damar hastalığı, yaş 65-74 ve cinsiyet kategorisi (kadın)
CAT	:Katalaz
D1	:Anteriyor-posteriyor çap
D2	:Apikal 4 boşlukta superiyor-inferiyor çap (longitudinal çap)
D3	:Apikal 4 boşlukta mediyal-lateral çap (transvers çap)
DAK	:Direk akım kardiyoversiyon
EHRA	:Avrupa Kalp Ritim Birliği
EKG	:Elektrokardiyografi
ESC	:Avrupa Kardiyoloji Derneği
FHS	:Framingham Kalp Çalışması
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
GIA	:Gecici iskemik atak
GPx	:Glutatyon peroksidaz
GSH	:Sülfhidril formundaki glutatyon
H2O2	:Hidrojen peroksit

HAS-BLED	:Hipertansiyon, Anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu (her biri 1 puan), İnme, Kanama öyküsü, Labil INR, İleri yaş (>65), Eş zamanlı olarak ilaçlar/alkol kullanımı (her biri 1 puan)
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HNO2	:Nitröz oksit
HOCI	:Hipoklorik asit
HRO2-	:Hidrojenperoksil
Hs-CRP	:Yüksek sensitif C reaktif protein
INR	:Uluslararası normalleştirilmiş oran
İSVO	:İskemik serebrovasküler olay
IQR	:İnterkuartil range
KAH	:Koroner arter hastalığı
L	:Sol atriyumun mitral anulus hizasından, arka duvara kadar çapı
LA	:Sol atriyum
LAVI	:Sol atriyal volüm indeksi
LASI	:Sol atriyal sferisite indeksi
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVEDD	:Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVESD	:Sol ventrikül sistol sonu çapı
MET	:Metabolik eşdeğer
NSAİD	:Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NLR	:Nötrofil lenfosit oranı
NO	:Nitrik oksit
NO2-	:Nitrojen dioksit
NOX2	:NADPH katalitik alt birimi
O2-	:Süperoksit
O2	:Oksijen
OH	:Hidroksil
ONOO-	:Peroksinitrit
PCI	:Perkütan koroner girişim
RAAS	:Renin anjiyotensin sistemi

RF	:Radyofrekans ablasyon
RNT	:Reaktif nitrojen türleri
RO2	:Peroksil
RONOO	:Alkil peroksinitrat
ROS	:Reaktif oksitejn türleri
SH	:Sülfidril, fonksiyonel tiyol grubu (nativ tiyol)
S-S	:Dinamik disülfid
SVO	:Serebrovasküler olay
TAVI	:Trans aortik kapak girişimi
TDH	:Tiyol/Disülfid homeostazı
TEKHARF	:Türkiye’de Yaşayan Erişkinlerdeki Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
YOAK	:Yeni Oral Antikoagülan
VKA	:Vitamin K antagonisti
VKİ	:Vücut kitle indeksi
VYA	:Vücut yüzey alanı
WASPO	:80 Yaş ve Üzeri Hasta Popülasyonunda Aspirin ve Varfarinin Karşılaştırıldığı Çalışma

1.GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) atriyal kontraksiyon ve ventriküler uyarıların senkronizasyonunun bozulduğu yüksek frekanslı atriyal uyarılar ile karakterize ve klinik olarak embolik ataklarla sonuçlanabilen bir ritim bozukluğudur (1). Atriyal fibrilasyon her ne kadar iyi yönetilse de hala dünyada inme, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve kardiyovasküler mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. AF en sık görülen aritmi olduğu gibi, hastaneye yatış gerektiren aritmilerin de %33'ünü oluşturur (2).

Atriyal fibrilasyon oluşum şekli ve tetikleyici faktörleri birkaç farklı mekanizma ile gerçekleşebilir; atriyal gerilme, iskemi, sempatovagal etki, inflamasyon ve fibrozis buna sebep olabilir. AF oluşumu için atriyumda yapısal bir değişiklik ve buna eşlik eden elektrofizyolojik anormallikler gereklidir. Bu anormallikler atriyumun farklı bölgelerinden kaynaklanabilir. AF daha çok pulmoner venlerin ağzından kaynaklanırken; atriyal flutter sağ atriyal isthmustan kaynaklanır (3).

Atriyal fibrilasyonu olan çoğu hasta hipertansif kalp hastalığına sahiptir ve çoğunlukla sol ventrikül hipertrofisi bulunur. Diğer yapısal kalp hastalıkları; mitral darlık, hipertrofik kardiyomiopati gibi sol ventrikül diyastolik doluşunu bozan hastalıklar zamanla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açarak sol atriyum disfonksiyonuna neden olup, atriyal fibrilasyonu predikte ettirir (4).

Sol atriyum volümü atriyal fibrilasyonun tanı ve tedavisini değiştirebilecek önemli bir parametredir. Daha önce yapılmış metaanalizlerde artmış anterior-posterior çap, radyofrekans (RF) ablasyon sonrası rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (5). Sol atriyum yapısının asimetrik olmasından dolayı, sadece anterior-posterior, mediyal-lateral ve süperiyor-inferiyor çapların değerlendirilmesi yeterli veri sağlamamaktadır. Bu nedenle sol atriyum genişliği hesaplanırken; sol atriyal volüm, sol atriyal volüm indeksi, sol atriyal sferisite indeksi, sol atriyal dimension indeks gibi sol atriyumu üç boyutlu değerlendiren ölçümler göz önüne alınmalıdır (4).

Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli bir rolü vardır (6). Kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda proteinlerin oksidatif modifikasyona uğradığı ve oksidatif stresin AF'nin genetiğinde yer aldığına dair veriler mevcuttur (7). Oksidatif stres doğrudan kardiyak elektrofizyolojik dengeyi değiştirir ve

miyositlerdeki kalsiyum mekanizmasının regülasyonunu engeller. Bu durum AF oluşumunu kolaylaştırır (8,9). Ayrıca AF'nin kendisi de hem sol atriyum hem de sol atriyal apendikte süperoksit (O₂⁻) radikallerinin oluşumunu artırır. Oluşan bu süperoksit radikalleri ve metabolitleri atriyal fibrilasyona bağlı gelişen tromboz, inflamasyon ve doku remodelingini açıklamaktadır (10).

Oksidatif stres radikallerinin vücuttaki zararlı etkilerini azaltmak için bir takım antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır. Bu antioksidan mekanizmalardan biri de tiyollerdir. Tiyol sülfidril grubu içeren oksidatif maddelerle etkileşime girerek geri dönüşümlü disülfid bağı oluşturan bir moleküldür (11). Vücutta oksidan ve antioksidan sistem dengesine göre tiyol ve disülfid dengeleri değişir. Sonuç olarak bu moleküller vücutta bir denge içerisinde yer alır ve bozulmuş tiyol/disülfid homeostazı (TDH) oksidatif stresin belirtisidir. TDH ölçümünde sadece hücre içi değerler ölçülebilirken artık Erel ve arkadaşları tarafından yeni geliştirilen bir yöntem ile plazmadaki seviyesi de ölçülebilmektedir (12).

Atriyal fibrilasyon hastalarında artmış oksidatif stres ve bunun sol atriyum remodeling parametreleri ile olan ilişkisi bildiğimiz kadarı ile literatürde değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yeni geliştirilen dinamik tiyol disülfid homeostazının ölçümü ve bu ölçümlerin sol atriyal fonksiyonlar ile sol atriyal remodeling parametreleri ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı

Atriyal fibrilasyon düşük amplitütlü fibrilasyon dalgaları ve düzensiz ventriküler ritim ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Fibrilasyon dalgaları birbirinden farklı morfolojide, dakikada 300-600 atım olarak izlenir. Ventriküle iletilen atım sayısı dakikada 170'i geçtiğinde atriyal fibrilasyon dalgaları düzenli bir ventriküler ritim şeklinde görülebilir (2). Atriyal fibrilasyonun elektrokardiyografi (EKG) bulguları özetlenecek olursa; R-R mesafeleri düzensiz, belirgin bir P dalgası içermeyen ve sıklıkla atriyal siklus uzunluğunun değişkenlik gösterdiği bir ritim bozukluğudur.

2.1.2. Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi

Dünya çapında 2010 verilerine göre 20.9 milyon erkek, 12.6 milyon kadında atriyal fibrilasyon görülmektedir ve zamanla gelişmiş ülkelerdeki insidansı ve prevalansı artmaktadır. 20 yaş ve üzerinde ortalama %3 oranında görülürken 80 yaş üzeri %10'a varan prevalansla en sık görülen aritmiyi oluşturur (13).

TEKHARF (Türkiye'de Yaşayan Erişkinlerdeki Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasında ülkemizdeki AF insidansı %1.25 olarak tanımlanmıştır (14).

2.1.3 Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırılması

Atriyal fibrilasyon son ESC (Avrupa Kardiyoloji Topluluğu) kılavuzuna göre 5 farklı grupta değerlendirilir.

Yeni Tanı AF: AF'nin oluşturduğu semptomlardan, süreden ve semptomların ciddiyetinden bağımsız olarak ilk kez tanı koyulan AF tipidir.

Paroksizmal AF: Çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanan AF tipidir. AF atakları 7 güne kadar devam edebilir. 7 gün içinde kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlandığında da paroksizmal AF kabul edilir.

Israrıcı (Persistan) AF: Bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya 7 gün sonrasında ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DAK) ile sonlandırma gerektiğinde persistan AF kabul edilir.

Uzun süreli ısrarcı (Perminent) AF: Bir ritim kontrol stratejisine karar verildiğinde, en az 1 yıldır devam eden AF tipidir.

Kalıcı (Kronik) AF: Aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edilen ve herhangi bir ritim kontrol stratejisi planlanmayan AF tipidir.

Bunların dışında AF klinik olarak semptomatik ve asemptomatik (sessiz) AF olarak da sınıflandırılabilir.

AF tanımı için EKG ile kanıtlanmış ve 30 saniyeden uzun süren ritim tespiti gereklidir, asemptomatik AF'de ritim tespiti EKG'de yapılmaz, bu hastalar sessiz embolik ataklara maruz kalabilirler. Özellikle yeni geçirilen iskemik serebrovasküler olayı (İSVO) olan ve neden belirlenemeyen hastalarda 72 saatlik EKG holter takibi önerilmektedir (15).

Son yayınlanan EHRA (Avrupa Kalp Ritim Birliği) kılavuzunda AF hastalarında antikoagülan tedavinin seçimi açısından valvuler ve non valvuler sınıflamasını kaldırıp yeni bir sınıflama getirilmiştir (16). Bu sınıflamaya göre;

EHRA Tip 1: Vitamin K antagonisti tedavisine ihtiyaç duyan bir kapak hastalığına sahip atriyal fibrilasyon tipi olarak tanımlanmıştır.

EHRA Tip 2: Vitamin K antagonisti ya da yeni oral antikoagülan(YOAK) ile tedavi edilebilecek türde bir kapak hastalığı ile ilişkili olan ve CHA₂DS₂VASC₂ (Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş 65-74 ya da ≥ 75 (iki katı), diyabet, inme(iki katı), damar hastalığı ve cinsiyet kategorisi (kadın)) skoruna göre antikoagülan tedavinin düzenlendiği atriyal fibrilasyon tipidir.

Tablo 1.EHRA Sınıflaması

	Kapak Hastalığı
EHRA Tip 1	-Mitral darlık (romatizmal orjinli, orta ya da ciddi) -Mekanik prostetik kapak replasmanı
EHRA Tip 2	-Mitral yetmezlik -Mitral kapak tamiri -Aort darlığı -Aort yetersizliği -Triküspit yetersizlik -Triküspit darlığı -Pulmoner yetmezlik -Pulmoner darlık -Bioprostetik kapak replasmanı -Trans aortik kapak girişimi (TAVI)

EHRA; Avrupa Kalp Ritim Birliği

2.1.4 Atriyal Fibrilasyon Mekanizması

2.1.4.1 Atriyal Yapıda Remodeling

Yapısal kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve AF'nin kendisi de yavaş fakat ilerleyici bir atriyal remodeling yapar. Konnektif doku depozitlerinin artışı, fibroblast aktivasyonu ve bunlara ek olarak atriyumun yağlı infiltrasyonu, inflamatuvar birikintiler, miyosit hipertrofisi, nekroz, amiloidoz AF'ye predispozan olarak bulunmuştur (17). Yapısal değişiklikler kas lifleri arasında elektriksel ve lokal iletim heterojenitesine sebep olur, bu durum re-entry halkası oluşturarak aritmiye zemin hazırlar (18).

Bunlara ek olarak çok kısa bir AF periyodu bile atriyum miyokard hasarını tetikleyebilir, atriyum endotel yüzeyinde hasar oluşturup protrombotik olaylara sebep

olabilir (19). Bu nedenle kısa süreli AF atakları bile koagülasyon kaskatının sistemik aktivasyonu ile uzun dönem inme riski yaratır.

2.1.4.2 Elektrofizyolojik Mekanizma

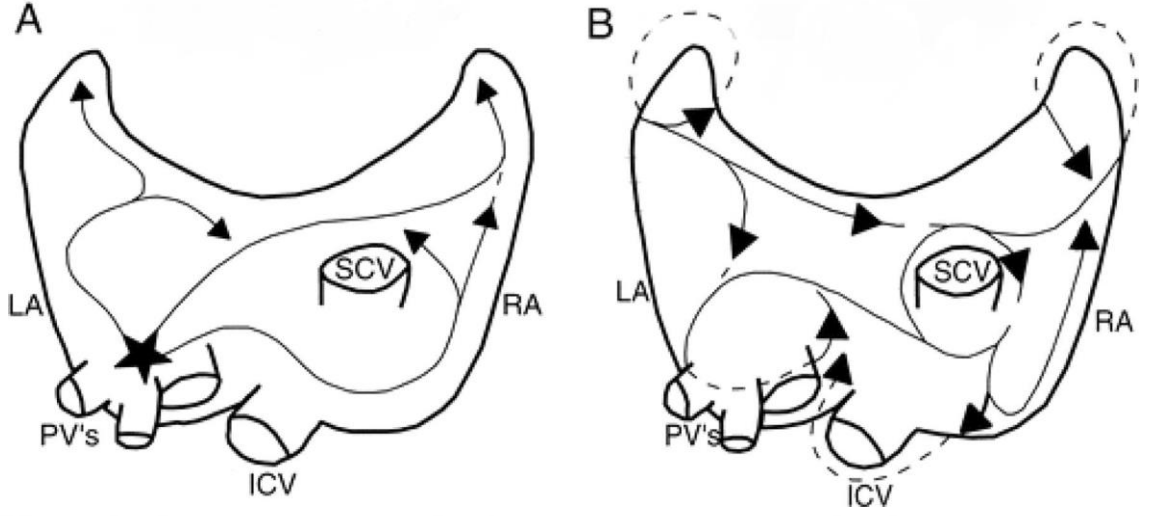
Artmış hücre içi potasyum akımı ve kalsiyumun hücre içi seviyelerindeki azalma ile atriyal refrakter periyod kısalır ve AF için zemin hazırlar (20). Özellikle yapısal kalp hastalıkları iletim defektlerine neden olarak uzamış atriyal refrakter periyoda eğilim yaratabilir, bu da başka bir mekanizma ile AF oluşum riskini artırır (21). Kalsiyum kullanan proteinlerin fosforilasyonlarının artması da kendiliğinden kalsiyum salınımını artırır ve sonuç olarak tetikleyici aktivite oluşur ve oluşan ektopi AF'yi teşvik eder. Son dönemde ise özellikle kalsiyum kullanımındaki düzensizlik kavramı üzerinde durulmaktadır (22). Bu durum yapısal kalp hastalığı olanlarda atriyal yeniden şekillenmesini ve otomatisite sağlayarak AF oluşumunu açıklamaktadır (23).

2.1.4.2.1 Fokal Başlangıç ve AF Sürekliliği

Daha önceki çalışmalarda pulmoner venlerde oluşan odakların AF'yi tetikleyeceği bilinmektedir (24). Odaksal aktivitenin oluşumu ile ilgili hem tetikleyici (trigger) aktivite, hem de lokalize yeniden giriş (re-entry) mekanizmaları etkili olabilir. Paroksizmal AF'si olan hastalarda pulmoner venlerdeki aritmi yaratan geniş odakların varlığı gösterilmiş olsa da aynı mekanizma persistan AF hastalarında izlenmemiştir (25).

2.1.4.2.2 Çoklu Dalga Hipotezi

Atriyal fibrilasyon patogenezini açıklayan diğer bir temel mekanizma ise çoğul yeniden giriş dalgacıkları hipotezidir. Bu hipotez, birbirinden bağımsız, çok sayıda ve sürekli kendini yeniden üreten yavru dalgacıkları öngörmektedir. Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun, AF'nin devamlılığını sağlayan mekanizmanın, çok sayıda halkacığın oluşturduğu re-entry olduğu düşünülmektedir (26).



Şekil 1. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları (A: Fokal Başlangıç, B: Çoklu Dalga Hipotezi) (27)

2.1.5 Atriyal Fibrilasyonun Nedenleri ve Risk Faktörleri

AF'nin risk faktörlerinin ve nedenlerinin bilinmesi AF'den korunma için önemlidir. Değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak 2 grupta sınıflandırılır.

2.1.5.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1) Genetik

Birinci derece akrabalarında AF'si olan hastaların hayat boyu %40 oranında artmış AF'ye yakalanma riski olduğu izlenmiştir (28). AF ile ilişkili olarak şimdiye kadar 15 farklı potasyum iyon kanalı ve 6 farklı sodyum iyon kanal defekti tanımlanmıştır (29). Potasyum kanallarında yeni gelişen fonksiyon kazanımı sonrası atriyum refrakter periyodununun kısalması, sodyum kanallarının mutasyon sonrası aktivasyon kazanması ile atriyum uyarılabilirliğinin artması, AF insidansında artışla ilişkilidir. Ayrıca AF'nin ailevi gen defektleri 10q22-24, 6q14-16, 11p15-5 kromozomlarında daha önce tanımlanmıştır (30,31). Bunlara ek olarak Pitx2c geni de hem 7 kat artmış AF'ye yakalanma riski hem de diğer AF hastalarına göre artmış inme riski ile ilişkili bulunmuştur (32).

2) Yaş

Atriyal fibrilasyonu en fazla predikte ettiren risk faktörü yaştır. Yeni yapılan bir İskoç çalışmasında her 1000 insandan 45-54 yaş arası 0,5'inde, 55-64 yaş arası 1,1'inde, 65-74 yaş arası 3,2sinde, 75-84 yaş arası 6,2'sinde, 85 yaş üstü 7,7'sinde AF izlenmektedir (33).

3) Cinsiyet

Erkekler kadınlara göre daha yüksek oranda AF prevelansına sahiptir. Kuzey Amerika ve Avrupa toplumunda 65 yaş üstü erkeklerde AF prevelansı %10,3 iken, kadınlarda %7,4 oranında görülmektedir (34). Son yapılan CHARGE –AF (Genomik Epidemiyolojide Kalp ve Yaşlanma Araştırması) birliğinde erkek cinsiyetin bir risk faktörü olmasından çok, artmış kardiyovasküler hastalık riskine bağlı olarak erkek cinsiyette daha çok AF prevelansı izlendiği saptandı (35).

2.1.5.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1) Fiziksel Aktivite ve Sedanter Yaşam

Fiziksel aktivite ve AF arasındaki ilişki doğrusal değildir. Her iki yönlü; azalmış fiziksel aktivite ve tersine fazlasıyla artmış fiziksel aktivite AF riskini artırır (36). Her bir MET(metabolik eşdeğer) kardiyο-respiratuar aktivite artışı AF riskinde %7 azalma sağlar (37). Buna rağmen 2000 saat ve üzeri egzersiz yapan atletlerde AF riskinde artış izlenmiştir. Bu durum artmış vagal tonusun, atriyal refrakter periyodu kısaltmasına bağlanmıştır. Bu durum uzun süreli egzersizin atriyal kardiyak yeniden şekillenmeye ve sol atriyal genişlemeye neden olması ile de açıklanabilir (38).

2) Sigara

ARIC (Toplumda Aterosklerotik Risk Çalışması) çalışmasında sigara içenlerde 1.58 kat artmış atriyal fibrilasyon riski olduğunu göstermiştir (39). Bu durum miyokardın oksijen ihtiyacının artışı, koroner vazokonstriksiyon, ateroskleroz ile ilişkili olabildiği gibi, eşlik eden endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili de olabilir (40).

3) Obezite

Obezite ve vücut kitle endeksi artışı; diyabet, hipertansiyon diyastolik disfonksiyon, sol atriyal genişleme, ateroskleroz artmış AF riski ile ilişkilidir. 5 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde AF gelişme riskinin obez hastalarda %50 daha fazla arttığı görülmüştür. Vücut kitle endeksindeki her bir birim artış %4,7 oranında AF riskini arttırmaktadır (41).

Özellikle obezitenin sol ventrikül kitlesindeki artışa neden olması, diyastolik disfonksiyon ve sol atriyal genişleme ile AF riskini arttırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte miyokardiyal fibrozis ve inflamatuvar infiltratların varlığı artmış kilo ile orantılı olarak artmakta ve bu tabloda azalmış atriyal iletisi hızı ile AF'ye sebep olmaktadır (42).

4) Diyabet

Kötü glikoz kontrolü ve uzamış diyabet süresi AF riski artırır. Framingham Kalp Çalışması'nda (FSH) diyabeti olan kadınlara %40, erkeklerde %60 oranında artmış AF riski saptanmıştır (43). 10 yılı geçmiş bir diyabet hastası AF açısından %64 risk içerirken 5 yıldan kısa süreli diyabeti olan hastada risk %7dir (44).

Diyabet patofizyolojisi değerlendirildiğinde; insülin direnci mitokondriyel fonksiyonları bozar ve oksidatif stres yaratır bu da transkripsiyon faktörlerini değiştirerek kardiyak adaptasyon ve atriyal remodeling ile sonuçlanır (45). Ayrıca diyabetin yarattığı otonomik disfonksiyon da AF'ye katkı sağlar (46).

5) Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi özellikle hipertansiyon ve hipertansiyona ikincil diyastolik disfonksiyon ile birlikte sol atriyal genişlemeye neden olarak AF riskini artırır. Sleep Heart Health Study çalışmasında uyku esnasında apnesi olan hastalarda 4 kat artmış AF riski saptanmıştır. Özellikle geceleri oksijen saturasyonunun düşmesi AF riskini belirgin arttırmakta, hipoksi ve apne geçici sempatik sistem artışı ile birlikte tansiyon yüksekliği oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak intratorasik basınç artışı da atriyal volümde genişlemeye sebep olur. Ayrıca apneye ikincil olarak oluşan oksidatif stres de sistemik inflamatuvar mediyatörleri arttırarak atriyal yeniden şekillenmeye sebep olur, böylece AF riski artar (47).

6) Hipertansiyon

Artmış sol atriyum basıncı AF'nin bilinen bir prediktörüdür, fakat daha az bilinen sol ventrikül hipertrofisi ve kronik hipertansiyon da bozulmuş diyastolik disfonksiyona neden olarak artmış AF riski oluşturur. Büyümüş sol atriyal kitle çoklu re-entran halkalar oluşturur ve atriyal yeniden şekillenme ile pulmoner venlerden odak oluşma olasılığını arttırır. FSH çalışmasında hipertansiyon 1,5 kat artmış AF riski ile ilişkili bulunmuştur (48).

RAAS (renin anjiyotensin sistemi) aktivasyonu; miyosit hipertrofisi ve hücreler arası fibrozisi arttırır, bu nedenle RAAS blokörlerinin atriyal fibrilasyonun tekrarını azaltmalarına ilişkin tek fayda hipertansiyonu olan ya da hipertrofik kalp hastalığı olanlarla sınırlıdır (49).

7) Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği atriyal fibrilasyonun hem sebebi hem de sonucudur. FSH çalışmasında kalp yetmezliği; erkeklerde 4,5 kadınlarda 5,9 kat artmış AF riski ile ilişkili bulunmuştur (50). Özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında semptomların AF'den mi yoksa yetmezlikten mi kaynaklandığı çoğunlukla net değildir. Daha öncede de bahsedildiği gibi hipertrofi, diyastolik disfonksiyon ve sol atriyal genişleme AF gelişimine katkıda bulunur. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde de sol atriyumun genişlemesi ve fibrozis patofizyolojiyi oluşturur. Özellikle beta blokör kullanımı ve RAAS blokörlerinin kullanımı kalp yetmezliğinde %33 oranında AF gelişim insidansını azaltır (51).

8) Kapak Hastalıkları

Kapak hastalıkları özellikle de mitral kapak hastalıkları artmış sol atriyal volüm ile AF insidansını arttırır. AF hastalarının %33'ünde en az bir kapak hastalığı bulunmaktadır (52). Özellikle mitral darlık gibi sol atriyum basınç yükünün artışı AF ile ilişkilidir. Bununla birlikte valvuler kapak hastalığı yeni tanımıyla EHRA tip 1 grubu olan AF hastalarının antikoagülan ihtiyacı değişmektedir.

2.1.6 Atriyal Fibrilasyonun Değerlendirilmesi ve Klinik Bulgular

Düzensiz ritim ya da çarpıntı tarifleyen ve paroksizmal AF'den şüphelenilen hastalarda ambulatuvar monitörizasyon önerilmelidir. Monitörizasyon temel olarak 24 saat holter EKG ile ya da 2-4 hafta uzamış loop recorder cihazı ile yapılmalıdır.

Hastanın semptomları, AF tetikleyicisi ve AF'nin tipi sorgulanmalı; tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonları laboratuvarında bakılmalıdır. EKG ve ekokardiyografi ile konjenital hastalıklar, kapak hastalıkları sol atriyal fonksiyonlar değerlendirilmeli, her hasta için EHRA skoru saptanmalıdır.

Tablo 2. AF İle İlişkili Semptomların EHRA skoru

AF İle İlgili Semptomların Sınıflandırılması (EHRA Skoru)	
EHRA Sınıfı	Açıklama
I	Semptom yok
II	Hafif semptomlar, günlük aktiviteyi etkilemeyen
III	Ciddi semptomlar, günlük aktiviteyi orta seviyede etkileyen
IV	Günlük aktiviteyi engelleyecek seviyede semptomatik

EHRA, Avrupa Kalp Ritim Birliği

2.1.7 Atriyal Fibrilasyonda İnmeden Korunma ve Risk Belirlenmesi

Atriyal fibrilasyonun ilişkili olduğu en önemli komplikasyon tromboembolidir, bu nedenle en önemli tedavi hedeflerinden biri de inmeden korunmadır. Tromboemboliden korunma için antikoagülan kullanımı ne kadar önemli ise, antikoagülan kullanımının en önemli yan etkisi olan kanamadan korunma da bir o kadar önemlidir. Bu nedenle antikoagülan tedavi ihtiyacını belirlemek için risk sınıflamaları belirlenmiştir.

2.1.7.1 Atriyal Fibrilasyonda İnme ve Tromboemboli Riskinin Belirlenmesi

Atriyal fibrilasyonda antikoagülan ihtiyacını belirleyen ve şimdiye kadar benimsenmiş en önemli skor; CHA₂DS₂VASc skorudur. Kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, geçirilmiş inme, damar hastalığı ve bayan cinsiyet skorun bileşenlerini oluşturur. Klinik olarak inme için risk faktörü olmayan hastalarda antikoagülan gerekli değildir. Fakat CHA₂DS₂VASc skoru 1 ve üzeri erkek hastalarda, 2 ve üzeri kadın hastalarda bir antikoagülan kullanımı gereklidir.

Daha önceleri yalnızca CHADS₂ skoru kullanılırken hastalarda saptanan gereksiz antikoagülasyon oranlarının yüksek olduğu izlenmiş bu nedenle CHA₂DS₂VASc skoru geliştirilmiştir. CHA₂DS₂VASc skoru, CHADS₂ skoruna göre düşük ve orta riskli hastaları daha iyi belirlemektedir (53).

Böbrek yetersizliği de daha önce AF hastalarında inme açısından rölatif risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 45 ml/min/1.73m² değerinin altında olan hastalarda inme açısından 1.4 kat rölatif risk artışı saptanmıştır. Fakat GFR ileri yaş ve kalp yetmezliği ile orantılı olarak azaldığı için henüz skorlamada değerlendirilmemektedir (54).

AF yükü ve inme ile ilgili yapılan çalışmalarda, inme yükü ve AF'nin tipine bağlı olarak değerlendirilme yapılmış ancak AF'nin paroksizmal ya da persistan tipte olmasının hastanın inme geçirme riskini etkilemediği görülmüştür. 15 dakikalık bir AF atağı bile endotel disfonksiyonu ve trombüs oluşumuna neden olabilmektedir (55).

İnme açısından diğer risk faktörleri; INR(international normalized ratio)'nin terapötik aralıkta takip edilememesi, kanama öyküsü, anemi, alkol kullanımı, böbrek fonksiyon bozukluğu, artmış troponin ve pro-BNP seviyeleridir (13).

Tablo 3. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetine Göre CHA₂DS₂VASc Puanlama Sistemi

CHA₂DS₂VASc Risk Faktörleri	Puan
Konjestif Kalp yetmezliği; Kalp yetmezliği bulguları ya da azalmış EF kanıtı	1
Hipertansiyon Kan basıncı ölçümünün en az iki kez 140/90mmhg üzerinde saptanması ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak	1
Yaş >75 65-75	2 1
Diyabet Tokluk glikozu 125mg/dl üzerinde ya da antidiyabetik ilaç kullanımı olması	1
Daha Önce SVO, GİA ya da Tromboemboli Geçirmiş Olmak	2
Vasküler Hastalık Miyokard infarktüsü, perifer hastalığı öyküsü varlığı ya da aortada plak izlenmesi	1
Cinsiyet; Kadın	1

EF, ejeksiyon fraksiyonu; GİA, geçirilmiş iskemik atak; SVO, serebrovasküler olay

2.1.7.2 Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülan Tedavide Kanama Riskinin Belirlenmesi

Kanama riski belirlenirken birçok farklı risk skoru olsada en basit ve kılavuzlarca önerilen skora HAS-BLED skorudur. HAS-BLED skoru; hipertansiyon, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyonu, inme, daha önce kanama öyküsü ya da kanamaya predispozan faktör varlığı, labil INR, ileri yaş, eşlik eden NSAID/antiplatelet ya da alkol alımı olarak belirlenmiştir. Her komponent 1 puan içerir ve skor 0 iken kanama riski %3,7, skor 3 iken %6,7, skor 5 iken %12,5 oranında kanama riski vardır (56).

Son dönemde hastalardaki kanama riski değerlendirilirken biyobelirteçlerin de bulunduğu yeni risk skorları oluşturulmuştur. ABC risk skoru gibi yaş, biyobelirteç ve klinik hikâyeyi barındıran yeni bir risk skoru da kullanılmaktadır (57).

Tablo 4. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetine Göre HAS-BLED Puanlama Sistemi

Harf	Klinik Özellikler	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal karaciğer ya da böbrek işlevi (her biri 1 puan)	1 ya da 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR	1
E	İleri yaş>65	1
D	İlaç ya da alkol kullanımı	1 ya da 2

INR, International Normalized Ratio

Tablo 5. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetine Göre Antikoagulan Alan Hastalarda Kanama İçin Risk Faktörleri

Değiştirilebilen Risk Faktörleri
Hipertansiyon, sistolik kan basıncı 160 mmhg üzerinde ise
Labil INR, terapötik aralık %60'ın altındaysa
Kanamaya neden olacak NSAİD, antiplatelet ilaç alımı
Yoğun alkol alımı
Potansiyel Olarak Değiştirilebilen Risk Faktörleri
Anemi
Bozulmuş böbrek fonksiyonları
Bozulmuş karaciğer fonksiyonu
Azalmış platelet fonksiyonu ya da sayısı
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
Yaş >75
Kanama öyküsü
İnme öyküsü
Böbrek nakil öyküsü ya da kronik böbrek hastalığı
Sirotik karaciğer hastalığı
Kanser
Genetik faktörler
Kanama İle İlişkili Biyobelirteçler
Yüksek duyarlı troponin
Growth differention faktör-15
GFR

GFR, Glomerüler filtrasyon hızı ; INR, İnternational normalized ratio; NSAID, Non steroid anti inflamatuvar

2.1.7.3 Antikoagülan tedavi

Tüm EHRA tip-1 AF'ye sahip hastalara kontrendike olmadığı sürece INR 2.0-3.0 aralığında olacak şekilde vitamin K antagonistiyile (VKA) antikoagülasyon önerilmektedir. CHA₂DS₂VASc skoru 1 ve üzeri olan EHRA tip 2 AF'si olan hastalarda ise antikoagülan tedavi olarak VKA ya da YOAK'lardan biri seçilebilir. VKA ile tüm inmelerde yıllık %2,7 oranında mutlak risk azalması ve %65 oranında rölatif risk azalması sağlandığını gösterilmiştir (58). Yalnızca iskemik inmeler değerlendirildiğinde, ayarlanmış dozda VKA kullanımını %67'lik bir rölatif risk azalması ile ilişkili bulunmuştur. Bu azalma hem birincil ve ikincil korunma için hem de özürüllüğe yol açan ve açmayan inmeler için benzerdir (59).

Belirtmek gerekir ki, VKA ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen birçok inme; hastalar antikoagülan tedavi almıyorken veya subterapötik olarak antikoagüle olduklarında meydana gelmiştir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda antiplatelet ajanların kullanımını plasebo ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inme riskini %22 oranında azalttığı tespit edilmiştir (60).

Ancak VKA'lar inmeden korumada önemli oranda aspirinden daha üstündür. 80'li yaşlardaki hastalarda yapılan 80 Yaş ve Üzeri Hasta Popülasyonunda Aspirin ve Varfarinin Karşılaştırıldığı (WASPO) çalışmasında warfarinin inmeyi önlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda istenmeyen olayların aspirin grubunda (%33), warfarin grubuna göre (%6) anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulunmuştur. Ayrıca aspirin ile intrakraniyal kanama riski diğer oral antikoagülanlardan daha az değildir (61).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmenin önlenmesinde yeni kullanılan antikoagülan ajanlar iki gruba ayrılmaktadır, bunlar; oral direkt trombin inhibitörleri (örn: dabigatran) ve oral direkt faktör Xa inhibitörleridir (örn: rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban gibi). Vitamin K antagonistleri, vitamin K bağımlı birçok faktörün oluşumunu engellerken, YOAK'lar koagülasyon sistemindeki sadece bir basamağı inhibe etmektedir. Bir diğer fark ise YOAK'ların sadece non-valvuler AF'li hastalarda kullanılabilmesidir.

Yeni oral antikoagülanlar ile yapılan çalışmalar sonucunda hepsinin en az warfarin kadar etkin ve kanama yan etkisi açısından daha güvenilir oldukları tespit

edilmiştir. Kullanım kolaylığı, etkinin kısa sürede başlaması ve bırakıldıktan sonra da kısa sürede yok olması yeni oral antikoagulanların ek avantajlarıdır.

2.2. Sol Atriyumun Değerlendirilmesi

Sol atriyumun yapısının ve fonksiyonunun değerlendirilmesi ekokardiyografik olarak kardiyak ve non-kardiyak hastalıkların patofizyolojisinin değerlendirilmesinde önem arz etmektedir. Hipertansiyon, ileri yaş, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon gibi hastalıkların sol atriyum yapısında bozulma ve fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğu önceden gösterilmiş olmakla birlikte, sol atriyal genişlemenin kronik AF ve inme riskinde artışla olan ilişkisi de gösterilmiştir (62).

2.2.1 Sol Atriyal Anatomi ve Fizyoloji

İnteratriyal septumun oblik duruşu, uzun ve dar sol atriyal apendiks varlığı sol atriyumun ekokardiyografik olarak değerlendirmesini güçleştiren karmaşık bir yapı oluşturmaktadır (63).

Sol atriyum, esas olarak sol atriyum kavitesi ve sol atriyal apendiks olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki boşluk dışarıdan sol atriyal koroner ven ve Marshall ligamenti, içeriden ise apendiks ostiumu ile birbirinden ayrılır. Sol atriyumun arka duvarı düzgün, geniş ve oldukça konkavdır. Bu bölgede dört adet pulmoner ven girişi bulunur. Sağ ve sol pulmoner venlerin girişi sol atriyal boşluğun posterolateral (sol pulmoner venler) ve posteromedial (sağ pulmoner venler) tarafında bulunur.

Sol ve sağ üst pulmoner venler anterosüperiora doğru yönelirken, alt pulmoner venler posterior atriyal duvara dik bir açıyla sol atriyuma girerler. Sol atriyumda ve pulmoner venlerin girişinde gerçek kapaklar bulunmaz fakat sol atriyal kas kitlesi pulmoner venlerin içine doğru bir miktar uzanır. Sonuçta ortaya çıkan kas kelepçesi atriyal sistolde sfinkter gibi davranır ve atriyal sistol ve mitral regürjitasyonu esnasında reflüyü azaltan bir yapı oluşturur fakat bu kas demeti fokal atriyal fibrilasyon kaynağı olabilir.

Sol atriyumun üst ve alt duvarları dar olup önemli bir yapı içermez. İç yan duvar aynı zamanda interatriyal septumun sol yüzünü oluşturur. İnteratriyal septumun alt

kısımında açıklığı yukarı ve öne bakan foramen ovalenin kalıntısı bulunur. Konkavitesi yukarıya doğru yönelmiş bu çukurun kenarları yarım ay şeklinde görülür. Sol atriyumun ön tarafında mitral kapak bulunur. Dış yan ve sol duvar yapısı oldukça düzdür. Bu duvarın ön-üst kısmı sol atriyal apendiks çıkmasına ulaşır. Sol atriyum boşluğunun iç yüzeyi düz olmasına rağmen sol atriyal apendiks iç yüzeyi pektinat kaslara bağlı olarak kaba bir duvar yapısına sahiptir (64).

Sol atriyum performansı 4 farklı mekanik fonksiyondan oluşur.

Rezervuar fonksiyonu; Ventriküler sistol esnasında pulmoner venlerden geri dönen kanın toplanmasını sağlar.

İletim (conduit) fonksiyonu; Sol atriyum, pulmoner venlerden gelen kanı sol ventriküle iletir. Bu esnada kan pasif güçle transfer olur.

Aktif kontraktıl pompa fonksiyonu; Atriyum aktif olarak kasılır ve kan ventriküle geçer. Böylece sol atriyal volüm azalarak, mitral kapak kapanmadan hemen önce minimuma iner. Pompa fonksiyonu sol ventrikül atım hacminin %15-30'unu oluşturur (65). Ayrıca sol ventrikül kompliyansından en fazla etkilenen faz bu fazdır.

Emme (suction) fonksiyonu; Çoğunlukla bu faz rezervuar fazın erken evresi olarak kabul edilir (66-69).

2.2.2 Sol Atriyal Patofizyoloji

Sol atriyum birbirinden farklı akut ve kronik stres faktörlerinden etkilenebilir ve hem ardyük hem önyük değişimi ile atriyal yeniden şekillenme gerçekleşebilir. Mitral yetersizliğe ikincil olarak gelişen önyük artışı ve sol ventrikül elastisitesindeki azalma ile oluşan diyastolik disfonksiyona ikincil ardyük artışı sol atriyal fonksiyonların bozulmasına neden olur (70).

Sol atriyal fonksiyonlar temelde sol ventriküler fonksiyonlara bağımlıdır. Özellikle diyastolik kalp yetmezliğinde sol atriyal fonksiyonlardaki bozulma dikkat çekicidir. Frank Starling yasaları gereği, sol atriyum duvarında meydana gelen gerilim artışı, sol atriyumun genişlemesine sebep olur (71). Atriyal fibrilasyonda sol atriyum pompa fonksiyonunu yitirir ve yalnızca rezervuar ve iletim fazı aktif halde kalır (72).

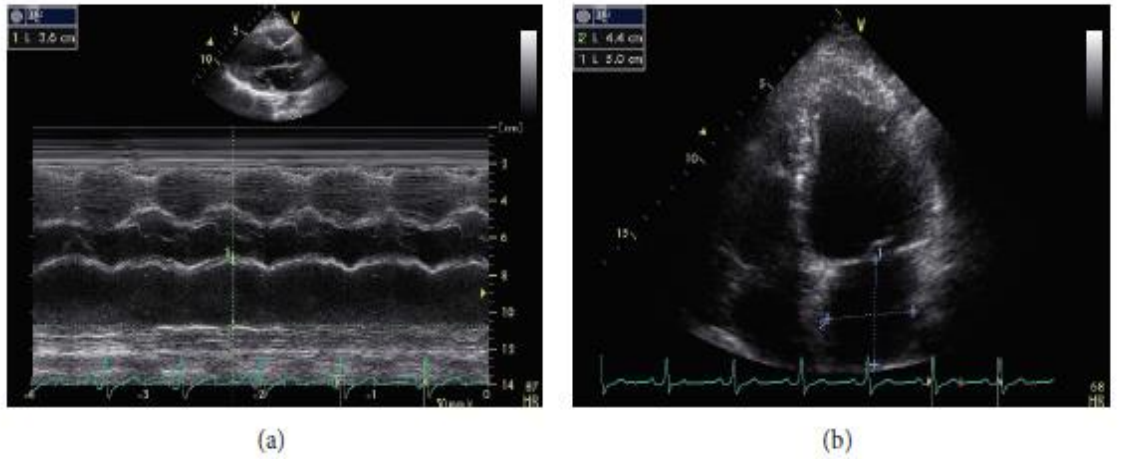
2.2.3 Sol Atriyum Boyutlarının Ölçümü ve Değerlendirilmesi

Artmış sol atriyal çap; kardiyovasküler ölüm ve mortalite belirteçidir (71). Artmış sol atriyum çapı; AF insidansı, inme, bütün nedenlere bağlı ölüm, miyokard infarktüsü sonrası ölüm, dilate kardiyomiyopati ile hospitalizasyon açısından belirlenmiş bir risk faktörüdür. Ayrıca sol atriyal volüm artışı diyastolik disfonksiyonun ciddiyetini gösteren bir belirteçtir.

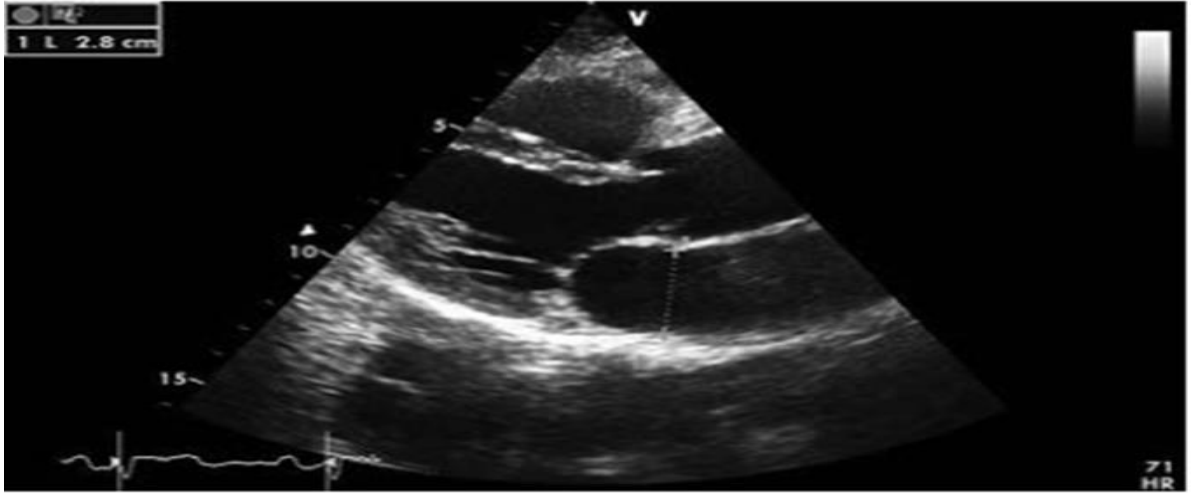
Sol atriyumun karmaşık yapısından dolayı ekokardiyografik çap ölçümü için ayrıntılı değerlendirme gerekmektedir. Sol atriyum çap ölçümünde ilk değerlendirme parasternal uzun aks görünümünde, sol ventrikül end-sistol fazındayken anterior-posterior çap ölçümü yapılır. (B mod ya da M mod ile yapılabilir)

Anterior-posterior çapın 5 mm artışı FHS verilerine göre %39 artmış AF riskini göstermektedir.

Anterior-posterior çapın ölçümü kolaydır fakat sol atriyum genişliği değerlendirmek için yeterli değildir. Sol atriyum aortik çatı ve trakeal bifurkasyon arasında bulunduğu için sol atriyal genişleme öncelikle süperiyor-inferiyor(longitudinal) ve mediyal-lateral (transvers) çaplarda meydana gelecektir. Bu çapların ölçümü 4 boşluk eko görüntüsünde hesaplanmaktadır (73).



Şekil 2. Sol Atriyum Ölçümleri; A)Parasternal Uzun Aks Anterior-Posterior Çap B) 4 Boşluk Görüntüde Longitudinal ve Transvers çap



Şekil 3. Sol Atriyum Anteriyor-Posteriyor Çap Ölçümü

1) Sol Atriyal Boyut İndeksi (LA Dimension Index): Sol atriyumun anteriyor-posteriyor çapının vücut kitle indeksine oranıdır. Bu indeks sol atriyumun vücut yüzey alanına oranlanması ile küçük ve büyük bedendeki hastalarda yanlış değerlendirmeleri önlemek açısından değerlidir (74).

Tablo 6. Kadınlarda Sol Atriyumun Normal Çapları ve Sol Atriyum Çaplarının Vücut Yüzey Alanına Aranın Normal Değerleri

Kadın				
	Referans Aralık	Hafif Bozulma	Orta Derece Bozulma	İleri Derece Bozulma
LA çap (mm)	27-38	39-42	43-46	≥47
LA çap /Vücut yüzey alanı (mm/m ²)	15-23	24-26	27-29	≥30

LA, Sol Atriyum

Tablo 7. Erkeklerde Sol Atriyumun Normal çapları ve Sol atriyum çaplarının Vücut Yüzey Alanına Oranının Normal Değerleri

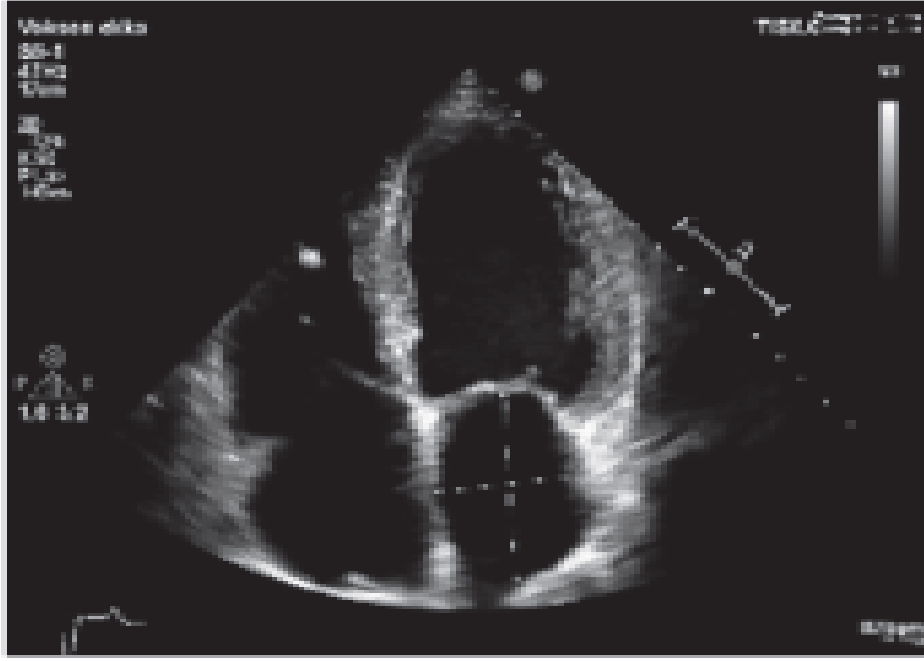
Erkek				
	Referans Aralık	Hafif Bozulma	Orta Derece Bozulma	İleri Derece Bozulma
LA ap (mm)	30-40	41-46	47-52	≥52
LA ap /Vücut yüzey alanı (mm/m ²)	15-23	24-26	27-29	≥30

LA, Sol Atriyum

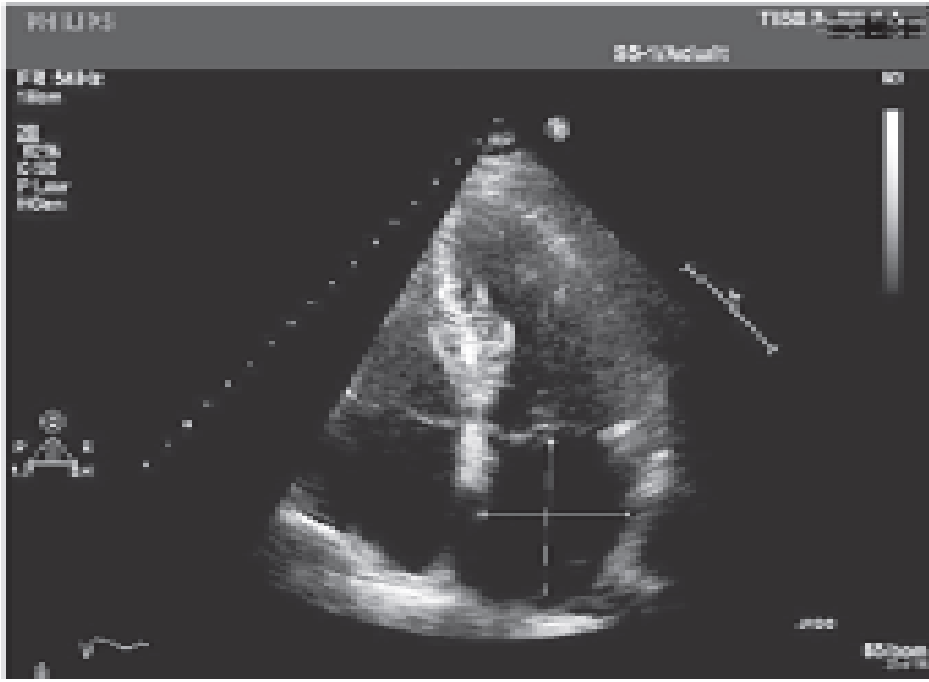
2) Sol Atriyal Sferisite İndeksi (LASI):

Sferik sol atriyumu belirlemek için başlarda MR kullanılırken, kardiyak MR'ın yaygın olmaması ve ölçümlerde kolaylık sağlanması açısından sol atriyumun transvers çapının longitudinal çapına oranı değerlendirilmiştir. 0.9 ve üzeri oran sferik sol atriyum kabul edilir. Artmış atriyal fibrilasyon riski için 0,9 oranı; sınır değerini oluşturur.

Görüntülemelerde sol atriyum karmaşık yapısı değerlendirilirken; sol atriyumun anatomik olarak sferik yapıda oluşu, artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilidir. Ayrıca daha sferik olan sol atriyum yapısı da AF ablasyon sonrası rekürrenste artmış risk belirteçidir (75).



(A)



(B)

Şekil 4. A: Normal Sol Atriyum, LASI Transvers / Longitudinal Çap;0.67
B: Sferik Sol Atriyum, LASI Transvers / Longitudinal Çap; 0.94

2.2.4. Sol Atriyal Alan ve Volüm Ölçümü

Günümüzde, sol atriyum boyutlarını değerlendirmek için alan ve hacim ölçümleri tercih edilmektedir, çünkü kardiyovasküler olaylar için artmış risk ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (76).

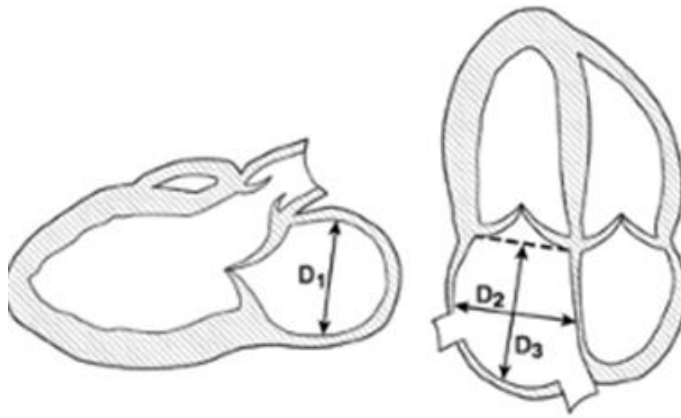
Sol atriyal volüm hesaplarırken 4 farklı metot kullanılabilir.

2.2.4.1. Küp Metodu: Mitral kapak açılmadan hemen önce anterior-posteriyor çap (D1) ölçümü yapılır. Sol atriyal volüm = $[\pi \text{ sayısı}/6] \times (D1)^3$ olarak hesaplanır (77).

2.2.4.2. Elipsoid Metot: Bu metod daha çok geometrik metodlara dayanır.

Anterior-posteriyor (D1), longitudinal (D2) ve transvers (D3) çapların ölçümü ile değerlendirilir (77).

Sol atriyal volüm= $(D1 \times D2 \times D3) \times 0.523$

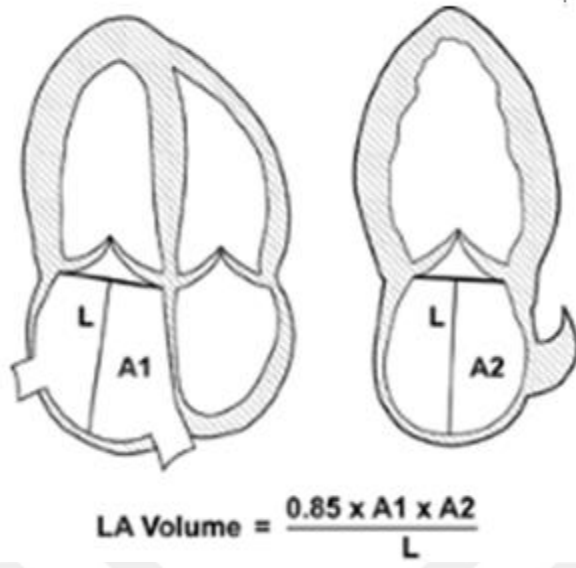


$$\text{LA Volume (mL)} = D_1 \times D_2 \times D_3 \times 0.523$$

Şekil 5. Elipsoid Yöntemle Sol Atriyal Volüm Hesaplanması

2.2.4.3. Area-Length (Alan-Uzunluk) Metodu: Apikal 4 boşluk görüntüde sol atriyumun mitral anulus hizasından, arka duvarına kadar olan uzunluk (L), apikal 4 boşlukta sol atriyum alanı (A1) ve 2 boşlukta sol atriyum alanları (A2) olarak ölçülür.

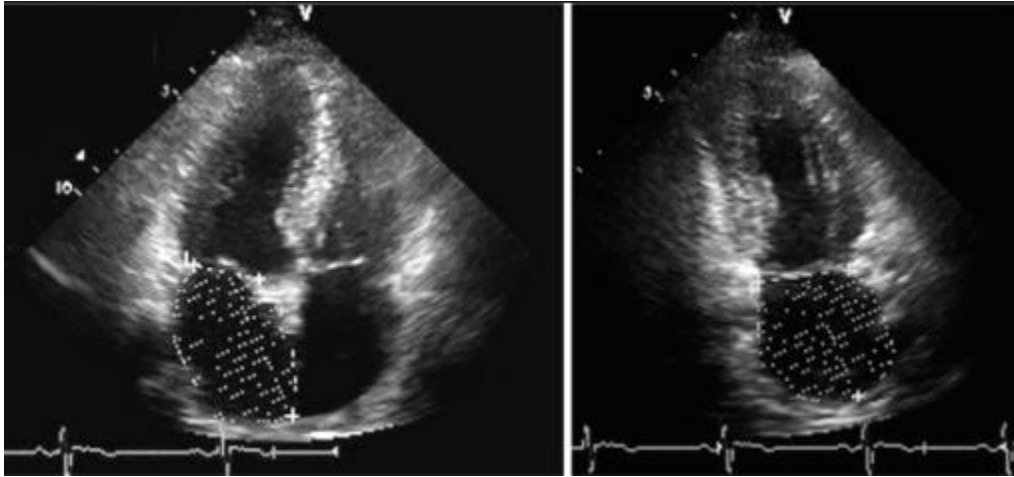
Sol atriyal volüm: $(0.850 \times A1 \times A2)/L$ olarak hesaplanır (78).



Şekil 6. Alan-Uzunluk yöntemi

2.2.4.4. Simpson's Yöntemi:

Simpson's yöntemi ile otomatik olarak 2 boşluk ve 4 boşluk görüntüde sol atriyal sınırlar tarandığında sol atriyal volüm cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmaktadır. Sol atriyal volümün en geniş olduğu alanda ölçüm yapılmalıdır. Pulmoner venler ölçüm alanı içine alınmamalıdır (79).



Şekil 7. Simpson's Yöntemi İle Sol atriyal Volüm Hesaplanması

Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından önerilen ölçüm metotları; elipsoid metot ve simpson's metodu önerilmektedir.

Sol Atriyal Volüm İndeksi: Sol atriyal volüm; yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı gibi patolojik olmayan bir çok faktör tarafından etkilenebilir. Daha önceki çalışmalarda yaş ile birlikte arttığı gösterilmiş fakat istatistiksel olarak bu durum anlamlı bulunmamıştır (80). Bununla birlikte vücut kitle indeksi artışı ile sol atriyum boyutlarındaki artış arasındaki ilişki anlamlıdır ve vücut boyutu değişkenini ortadan kaldırmak için sol atriyum çapı vücut kitle indeksine oranlanmıştır, böylece sol atriyal volüm indeksi (LAVI) elde edilmiştir. Bütün ölçümlerde sol atriyumun maksimum çapı alınarak değerlendirme yapılmıştır.

Pritchett ve arkadaşları, erkeklerde LAVI'nin 22 ml/m² ve kadınlarda 21 ml/m² medyan normal değerinden bahsetmektedir ve bu ölçümler diğer sol atriyal parametrelerle uyumludur (81).

Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti sol atriyal volüm indeksinin genişlik ölçümlerini tanımlarken; 29-33 ml/m² hafif geniş, 34-39 ml/m² orta derece geniş, 40 ml/m² üzeri ise ileri derece genişleme olarak kabul etmiştir (63).

LAVI'nın 34 ml/m² üzerinde olması; ölüm, kalp yetmezliği ve AF için bağımsız bir prediktör olarak izlenmiştir (82).

2.2.5 Sol Atriyal Remodeling Değerlendirilmesi

Sol atriyal remodeling dışarıdan gelen etkenlere karşı kardiyomiyositlerin zaman bağımlı adaptasyonudur (83). Remodelingın tipi ve yaygınlığı dış etkenin süresine ve dozuna bağlı olarak değişir. Adaptif yanıt iyon seviyesinde ve genomik seviyede olabilir. 30 dakikalık bir taşikardi atağı sıklıkla geri dönüşümlü hipernasyona neden olurken; apopitoz ve fibrozis gibi yapısal değişiklikler, atriyumda çok daha uzun süreli ve geri dönüşümsüz etki yaratabilir (84,85). Atriyal remodeling etyolojisinde en sık iki etken; hızlı hücre depolarizasyonu yaratan atriyal taşikardi ile volüm ve basınç artışı yaratan kalp yetmezliğidir. Diğer spesifik etkenler içinde diyastolik disfonksiyon, iskemi, kalp kapak hastalıkları ve oksidatif stres sayılabilir.

Sol atriyal remodeling 3 farklı şekilde ortaya çıkabilir, bunlar yapısal remodeling, elektriksel remodeling ve fonksiyonel remodelingdir.

Yapısal remodeling; intertisyel dokuda fibrozis artışına bağlı olarak sol atriyumda meydana gelen ve sol atriyal dilatasyonla sonuçlanan yapısal değişikliklerdir (86).

Fonksiyonel remodeling; sol atriyum boyutlarında değişiklik olmaksızın sol atriyumun fonksiyonlarında bozulma ile giden ve sıklıkla atriyal taşikardilere ikincil gelişen bir tablodur. Uzun dönemde fonksiyonel remodelinge yapısal remodeling de eşlik edebilir ve fibrozis gelişebilir (87).

Elektiriksel remodeling; hücresele düzeyde değişim ile aksiyon potansiyelinin süresinde azalma ve tetikleyici aktiviteye karşı daha uyarılabilir bir durum oluşumunu tanımlar. Özellikle potasyum ve kalsiyum iyon kanal aktivitesindeki bozulmalara ikincil olarak gelişir ve remodelingin değerlendirilmesi elektrofizyolojik değerlendirme ile yapılabilir (88).

Sol atriyal remodeling klinik pratikte farklı non-invaziv yöntemler kullanılarak değerlendirilebilir. Yine de spesifik bir remodeling değerlendirme parametresi belirlenmemiştir. Yapısal remodeling değerlendirilirken; ekokardiyografi, kardiyak MR ve kardiyak CT kullanılabilir (89-91). FSH'da sol atriyal remodeling; sol atriyum çaplarında genişleme olarak tanımlanmıştır (92). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda sol atriyumun volümünde %15 artış sol atriyal remodeling olarak kabul edilmiştir (93). Sol atriyal yapıdaki fibrozisi değerlendirmek için kardiyak MR kullanımı önerilmektedir (94). Sol atriyal fonksiyonel remodelingi değerlendirmek için sol atriyal volüm indeksi, sol atriyum ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyal strain bakılması önerilmektedir (87).

2.3. Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlarda meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve

antioksidanlarda azalma sonucunda oksidan/antioksidan denge oksidatif taraf lehine kayar. Sonuçta pek çok hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (95).

Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Amfizem/bronşit, parkinson hastalığı, duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsis, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi durumların patogeneğinde oksidatif stresin rolünden söz edilmektedir (96,97).

2.3.1 Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Dış atom yüzeyinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron içeren, yüksek enerjili, kararsız ve reaktif olan atom ve moleküllere; serbest radikal adı verilir (98). Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğunda, hücre içi sinyal iletiminde, enfeksiyon hastalıkları ya da kansere karşı immün sistemin aktivasyonunda, bazı moleküllerin fosforilasyonu ya da detoksifikasyonunda rol alarak vücut için faydalı etkiler göstermektedir (99). Ancak reaktif oksijen ve nitrojen türleri olarak bilinen bu radikaller eşlenmemiş elektrona sahip olduklarından, vücutta yüksek miktarda bulduklarında aminoasit, protein, lipid veya nükleotid gibi farklı hücre yapılarıyla kolayca etkileşerek, bu yapılarda hasara yol açabilmektedir (100).

Oksidatif strese neden olan serbest radikaller; reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak 2 grupta incelenirler. Oksidatif streste etkili olan reaktif oksijen türleri olarak süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH), peroksil (RO_2), hidroperoksil (HRO_2^-) gibi serbest radikaller ve hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit (HOCl) gibi nonradikal türler belirtilebilir. Reaktif nitrojen türleri ise nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit (NO_2^-) gibi serbest radikaller ve peroksinitrit ($ONOO^-$), nitroz oksit (HNO_2), alkil peroksinitrat (RONOO) gibi nonradikallerdir. Serbest oksijen radikalleri veya reaktif nitrojen türlerinin oluşması radikal zincir reaksiyonları ile diğer serbest radikallerin üretimine yol açarlar (101).

Serbest radikallerin vücutta 2 şekilde elde edilir. Endojen yolla vücutta üretilerek ya da ekzojen yolla dışarıdan alınarak elde edilebilir.

Endojen serbest radikal kaynakları; mitokondrial elektron transport sistemi, iskemi, travma, intoksikasyona bağlı oksidatif stres durumları, peroksizom enzimleri, tiyoller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler, tetrahidroproteinler, endoplazmik retikulum ve nukleus membranındaki elektron transport sistemleri, NADPH (Nikotinmid adenin dinükleotit fosfat) oksidaz, lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz gibi hücre içi enzimlerdir.

Özellikle ROS kaynakları içerisinde NADPH oksidaz'lar, ürik asit metabolizmasının son enzimi olan ksantin oksidaz/ksantin dehidrojenaz, nitrik oksit sentaz, sitokrom p450 ve araşidonik asit metabolizmasının önemli enzimlerinden olan siklooksijenaz mekanizmaları sayılmaktadır.

Ekzojen serbest radikal kaynakları: alkol, uyuşturucu gibi bağımlılık yapan maddeler, radyasyon, hava kirliliği, böcek ilaçları, solventler, anestetik maddeler, aromatik hidrokarbonlar, sigara ve antineoplastikler sayılabilir (102).

Serbest radikaller vücutta birden çok metabolik süreci etkiler. Lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi hücre bileşenleri ile etkileşerek hücre hasarına yol açabilirler.

2.3.2 Antioksidan Sistemler

Antioksidan sistemde görev yapan moleküller; organizmada sentezlenen (endojen) veya dışarıdan alınan (ekzojen), reaktif oksijen ve reaktif nitrojen moleküllerin hücreye zarar vermesini önleyen yapılardır. Anti oksidan sistemler yeni serbest radikal oluşumunu engellediği gibi oluşan moleküllerin üzerinde geri dönüşüm sağlayarak oksidatif stresin azaltılmasına da katkı sağlarlar. Ekzojen ve endojen olarak 2 grupta incelenirler.

Tablo 8. Endojen Antioksidan Sistemler

Endojen Antioksidanlar		
Enzimatik Antioksidanlar	Non- Enzimatik Antioksidanlar	
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon Peroksidaz(GPx)	Ürik Asit	α - lipoik asit
Glutasyon Redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albumin	Seruloplazmin

Tablo 9. Eksojen Antioksidan Sistemler

Eksojen Antioksidanlar	
Vitamin Eksojen Antioksidanlar	İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin Oksidaz İnhibitörleri (Allopurinol, Oksipurinol, Pterin aldehit)
β -Karoten (Vitamin A)	NADPH Oksidaz İnhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokörleri, Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant Süperoksit Dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (Vitamin E analogu)
	Endojen Oksidan Aktiviteyi Arttıranlar
	Non-Enzimatik Serbest Radikal Toplayıcılar (mannitol-albumin)
	Demir Redoks Döngü İnhibitörleri (Desferroksamin)
	Nötrofil Adezyon İnhibitörleri
	Bazı sitokinler
	Barbitüratlar
	Demir Şelatörleri

2.3.2.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) katalizleyen enzimatik bir antioksidandır. Hidrojen peroksit daha sonra, CAT (katalaz) ya da GPx (glutasyon peroksidaz) ile ortamdan uzaklaştırılır. Ekstrasellüler düzeyde enzimatik olarak O_2^- 'leri etkisizleştirebilen tek antioksidan olması sebebiyle SOD; oksidan hasarı, yangı ve fibrozis gibi birçok akciğer hastalıklarından korunmada çok önemli bir role sahiptir (103).

2.3.2.2 Katalaz (CAT)

Dört protein alt birimden meydana gelir. Her bir alt birim, hem grubu ve bir NADPH molekülü içerir. Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlıdır. Katalaz, büyük ölçüde peroksidomlar gibi hücre içi organelde ve daha az olarak mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunur. Hidrojen peroksitin, H_2O ve O_2 'ye dönüşümünü katalize eder. Süperoksit radikali, SOD aracılığıyla H_2O_2 'ye dönüştürülür (104).

2.3.2.3 Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Hücrelerin sitoplazmasında bulunup; H_2O_2 'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Böylece H_2O_2 'den hidroksilin oluşmasını engeller. Glutasyon peroksidaz, dört protein alt biriminden oluşur. Her bir alt birim bir selenyum atomu içerir. Glutasyon Peroksidaz enzimi eritrositlerde serbest radikallere karşı en etkili antioksidandır ve eritrosit membran bütünlüğünün sağlanmasında önemli rolü vardır (104).

2.3.2.4 Glutasyon Redüktaz (GR)

Flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren flavoprotein bir enzimdir. Glutasyon redüktaz, NADPH'nin bir elektronunu okside glutasyonun disülfid bağlarına aktararak yeniden GSH (Sülfhidril formundaki glutasyon)'a dönüştürülür. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarını engellemek için gereklidir ve en önemli kaynağı heksoz monofosfat (pentoz fosfat) yoludur (105).

2.3.2.5. Glutatyon

Hemen hemen bütün ökaryotik hücrelerde sentezlenir. Bundan dolayı yüksek yoğunluklarda bulunur. Glutatyon bir antioksidan olarak hareket eder ve ayrıca hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, eikosonoidlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptoziste de antioksidan olarak faaliyet gösterir (106).

Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri temizleyerek görev yapan hücresel antioksidanlardır. Yapısında tiyol grubu taşıyan glutatyon (GSH); glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan tripeptid yapıda bir antioksidandır. Serbest radikal hasarını önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır (107).

2.3.2.6. Albumin:

Albumin, 585 aminoasit içerir ve 66 kilodaltonluk bir molekül ağırlığına sahiptir. Bu protein yüksek derecede çözünebilir ve insan plazmasında 35-50 mg/ml arasında bulunur. Albumin birçok fizyolojik ve farmakolojik öneme sahiptir. Sağlıklı yetişkinlerde, albuminde bulunan sisteinin yaklaşık %70-80'i serbest sülfidril grupları içerir. Geri kalanı sistein, homosistein ya da GSH gibi çeşitli bileşikler ile bir disülfid oluşturur. İndirgenmiş sistein sayesinde albümin hidroksili vücuttan temizleyebilir(108).

2.3.2.7 Vitamin E

Yüksek antioksidan potansiyeli olan yağda çözünen bir vitamindir. En etkili formu α -tokoferol'dür. α -tokoferolün antioksidan olarak temel fonksiyonu lipid peroksidasyonuna karşı korumada bulunmaktır. Vitamin E; kolon, prostat ve göğüs kanserleri, bazı kardiyovasküler hastalıklar, iskemi, katarakt, artrit ve nörolojik bozukluklara karşı koruma özelliğine sahiptir (109).

2.3.2.8 Vitamin C

Askorbik asit olarak da bilinen Vitamin C, suda çözünebilen bir vitamindir. Kollajen, karnitin ve nörotransmitter biyosentezi için gereklidir. Vitamin C süperoksit,

hidroperoksil, singlet oksijen, ozon, peroksinitrit, nitrojendioksit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerini kolaylıkla temizler ve dolayısıyla oksidatif hasara karşı etkin bir şekilde koruma sağlar (110).

2.4.Tiyol/Disülfid Homeostazı (TDH)

Diğer ismiyle merkaptanlar olarak bilinen tiyoller sülfür ve hidrojene bağlı karbon atomundan oluşan sulfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir (11). Plazma tiyol havuzu ana olarak albümin ve protein tiyolleri ve daha az oranda sistein, sisteinilglisin, glutatyon ve homosistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyollerden oluşur. Plazmadaki temel extraselüler antioksidanlardır (111).

Tiyol grupları temel olarak hidrojen peroksit ve kloraminlerle etkileşerek serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu nitelikte etki yaparlar. Protein yapılarında bulunan tiyol grupları, proteinin serbest radikallerle olan oksidatif reaksiyonlarında tepkimeye girerek sülfid türevleri oluşturulmakta ve bu yolla proteinde yapısal değişiklikler meydana getirmektedir (112). Ayrıca tiyoller oksidan moleküllerle tepkimeye girerek oksidasyon reaksiyonu oluşturur ve sonuç olarak disülfid bağları meydana getirirler. Bu bağ disülfid köprüsü olarak da isimlendirilir (113). Oksidatif stres durumunda sistein rezidülerinin oksidasyonu protein tiyol ve düşük moleküler kitleli tiyoller arasında geri dönüşümlü disülfid bağları oluşumuna neden olur. Bu disülfid formu yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir. Sonuç olarak sürekli değişken bir denge oluşur ve dinamik tiyol/disülfid homeostazı sağlanmış olur (114).

Dinamik tiyol disülfid homeostazının antioksidan korunmada, detoksifikasyonda, sinyal iletiminde, apoptozda, enzim aktivitesinin düzenlenmesinde, transkripsiyon faktörlerinin sinyal mekanizmasında önemlidir (115). Ayrıca TDH'nın, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoit artrit, kronik böbrek hastalığı, parkinson, Alzheimer hastalığı gibi pek çok hastalıkta bozulmuş olduğu da daha önce gösterilmiştir (116-118). Bu yüzden, dinamik tiyol-disülfid homeostazının belirlenmesi çeşitli normal ya da anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgi sağlayabilir

ve de plazma tiyol ve sülfid düzeylerinin ölçümü protein oksidasyonunun değerlendirilmesi bakımından önemli bilgi verebilir (119).

Yaşamsal öneme sahip olan TDH'da, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm yöntemiyle ölçülebilmektedir. Geliştirdikleri bu tahlil tam otomatik ve aynı zamanda manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma TDH'yi göstermiştir (12). Bu yeni yöntemle;

- Native Tiyol (-SH)
- Dinamik Disülfid (-S-S-) bu iki parametrenin ölçümü yapılmakta,
- Total Tiyol: Native Tiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)
- Dinamik Homeostaz: Native Tiyol (-SH) / Dinamik Disülfid (-S-S-) düzeyleri hesaplanabilmektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu araştırmaya, Mart 2018 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul etmiş, elektrokardiyografide ya da takılan EKG holterde atriyal fibrilasyon saptanan hastalar alındı. Kriterlere uyan 123 kişi hasta grubuna alındı. Çalışma kriterlerine uyan, atriyal fibrilasyonu olmayan 58 hasta ise kontrol grubuna alarak toplamda çalışmaya 181 hasta dâhil edildi.

3.2.Çalışma Protokolü

Kurumumuzun Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik açıdan onay alındı. Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında sözel ve yazılı olarak bilgi verildi. Bilgilendirilmiş olur alınan gönüllülerden ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, sigara içme durumu, kardiyovasküler risk faktörleri sorgulandı ve kaydedildi.

Hastalara standart 12 derivasyonlu EKG çekildi. Çekilen EKG'de atriyal fibrilasyon saptanan hastalar çalışmaya alındı. EKG'de atriyal fibrilasyon izlenmeyen fakat daha öncesinde holter ekg ile tanı koyulan hastalarda da paroksizmal atriyal fibrilasyon olarak kabul edildi ve çalışmaya dâhil edildi. Ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Tüm hastalardan açlık kan örnekleri alındı. Hastaların tam kan sayımı, üre, kreatinin, glukoz, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, total tiyol, native tiyol, disülfid sonuçları elde edildi.

Standart protokole göre hastaların boy ve kilo bilgisi alındıktan sonra VKİ kilo/boy^2 (kg/m^2) formülü ile hesaplandı. Vücut yüzey alanı Mosteller metodu ($\text{boy} \times \text{kilo} / 3600$)^{1/2} ile hesaplandı

Hastalar kapak patolojilerinin durumuna göre valvuler ve non-valvuler olarak sınıflandırıldı, her iki grupta da CHA₂DS₂VAc ve HAS-BLED skorları hesaplandı.

3.3.Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 18 yaş üstü ve 90 yaş altı hastalar
- 2) Kardiyoloji polikliniğine ritim bozukluğu semptomları ile başvuran hastalar
- 3) EKG ile ya da holter EKG ile atriyal fibrilasyon saptanan hastalar

3.4.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) 18 yaş altı ve 90 yaş üstü hastalar
- 2) Ciddi valvüler hastalığı olanlar
- 3) Malignitesi olan hastalar
- 4) Son 1 ay içinde akut koroner sendrom geçiren hastalar
- 5) Dekompanse kalp yetersizliği tablosunda olan hastalar
- 6) Akut ve kronik böbrek hastalığı olan hastalar (GFR<30mL/min/1.73 m²)
- 7) Serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar
- 8) Aktif enfeksiyonu veya kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- 9) Gebe olan hastalar
- 10)C vitamini ya da antioksidan tedavi alanlar

3.5. Veri Toplama Yöntemi

3.5.1 Elektrokardiyografi

Tüm hastalara rutin olarak 12 lead elektrokardiyografi GE MAC 1200 cihazı ile çekildi.

3.5.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirme hastaların klinik ve laboratuvar bulgularından habersiz tecrübeli bir kardiyoloji uzmanı tarafından Philips marka cihaz (IE33 ekokardiyografi sistemleri, Philips Medikal Sistemler, Eindhoven, Hollanda) ile transtorasik olarak yapıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde incelenip, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu ölçümler ve M-Mode kullanılarak ölçümler yapıldı

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson's yöntemi ile hesaplandı. İnterventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları (LVEDD, LVESD) 2 boyutlu görüntüleme kılavuzluğunda M-mod

ekokardiyografi taraması ile elde edildi. Bunlara ek olarak ayrıntılı olarak sol atriyum çapları hesaplandı. Sol atriyum anterior-posterior çap ölçümü parasternal uzun aks görüntüde ve sol ventrikül end-sistol fazındayken yapıldı. Sol atriyumun diğer çapları apikal 4 boşluk görüntüde değerlendirildi ve mitral kapak kapalı iken sol atriyumun maksimum genişliğinde superiyor-inferiyor (longitudinal) ve mediyal-lateral (transvers) çap ölçümleri yapıldı.

Sol atriyal çaplar ölçüldükten sonra parasternal uzun akstan ölçülen anterior-posterior çap, vücut yüzey alanına oranlanarak sol atriyal dimension index (sol atriyal boyut indeksi) hesaplandı.

Sol atriyumun sferisitesini değerlendirmek için hesaplanan transvers çap, longitudinal çapa oranlandı ve sol atriyum sferisite indeksi hesaplandı.

Sol atriyal çap ölçümü tamamlandıktan sonra sol atriyal volümü değerlendirildi. Sol atriyal volüm hesaplanmasında elipsoid metot kullanıldı. Bu metot için sol atriyumun longitudinal, transvers ve anterior-posterior çap ölçümleri birbirleriyle çarpılarak bu ölçümün 0.523 katı alındı.

$$\text{Sol atriyal volüm} = (D1 \times D2 \times D3) \times 0.523$$

Sol atriyal volümün vücut yüzey alanı ile olan ilişkisini değerlendirirken de sol atriyal volüm indeksi hesaplandı. Elipsoid yöntemle sol atriyal volüm hesaplandıktan sonra bu oran vücut yüzey alanına oranlandı ve sol atriyal volüm indeksi (LAVI) elde edildi.

3.5.3.Laboratuvar Testleri

Rutin uygulama dâhilinde hastalardan sabah saatlerinde 12 saatlik açlık sonrası periferik venöz yoldan lipid paneli (total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, hemogram, açlık kan şekeri (AKŞ), tiroid fonksiyonları (TSH, T3, T4) çalışıldı.

Cockcroft-Gault Formülü ile hastaların yaş kilo ve cinsiyet değerleri üzerinde Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı.

$$\text{GFR} = ((140 - \text{yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)}) / (72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)})$$

Kadın ise $\rightarrow \times 0.85$ kat sayısı ile çarpılarak hesaplandı.

Hemogram ölçümü sonucunda nötrofil oranı, lenfosit oranına bölünerek nötrofil lenfosit oranı (NLR) hesaplandı.

3.5.3.1. Tiyol / Disülfid Testleri

Hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği tiyol/disülfid homeostazis ölçüm testi kullanılarak tiyol/disülfid kitleri ile çalışıldı (12). Bu yeni tahlil yönteminin prensibi: numunedeki işlevsel tiyol grupları (-SH), sodyum borohidrat ile dinamik disülfid bağlarına indirgenir, kullanılmayan sodyum borohidrat kalıntıları formaldehitle tamamen çıkarılır, numunenin toplam tiyol içeriği modifiye Ellman reaktifi kullanılarak ölçülür, yerli tiyol içeriği, toplam tiyol içeriğinden çıkarılır ve elde edilen farkın yarısı disülfid bağı miktarını verir.

Plazma dinamik tiyol /disülfid homeostazını belirlemek için, kolay, ucuz, pratik, otomatik ve isteğe bağlı manuel spektrofotometrik bir testtir. Daha önceden plazma dinamik tiyol /disülfid homeostazını hücre dışı ortamda değerlendiren herhangi bir yöntem yoktu. Bu yeni yöntem ile nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri ölçülerek belirlenmiş; diğer ilgili parametreler (disülfid / native tiyol (SS/SH %), disülfid / total tiyol (SS/total SH %), native tiyol / total tiyol (SH/total SH %) sonuçları hesaplanarak bulundu (12). Bu parametrelerin tamamı Erel profili olarak isimlendirilmiştir.

Tablo 10. Erel Profili

	Değer Aralığı
Disülfid	2-52 $\mu\text{mol/L}$
Total Tiyol	441-740 $\mu\text{mol/L}$
Native Tiyol	278-826 $\mu\text{mol/L}$
Disülfid / Native Tiyol (SS/SH %)	0,9-8,3
Disülfid / Total Tiyol (SS/Total SH %)	0,5-7,9

SH, Tiyol; SS, Disülfid

3.6. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenli verilerin dağılımını değerlendirilirken %95 güven aralığı ile Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bu testin sonucuna göre normal dağılıma uyan sayısal verilere Student T testi uygulandı ve sonuçlar ortalama (mean) değerler ile standart sapma olarak girildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler için ise non-parametrik testlerden Man-Whitney U testi uygulandı. Bu testin sonucuna göre ise değerler ortanca (medyan) değerler, 25. ve 75. yüzdelik dilime denk gelen değerler kullanıldı. 75. ve 25. persentil değer arasındaki fark interquartil range (IQR) olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi uygulandı. Ki-kare testi uygulanamayan durumlarda Fisher Exact testi uygulandı. İki sayısal değişken arasındaki korelasyon analizi için normal dağılıma uyan gruba parametrik testlerden Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan gruba ise non-parametrik testlerden Spearman korelasyon analizi uygulandı. Korelasyon analizinde anlamlı çıkan parametrelerin bağımsız belirleyicilerini bulmak için ise lineer regresyon analizi uygulandı. Tüm analizlerde güven aralığı %95 ve p değeri 0.05 altı anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uyan toplamda 181 kişi alınmıştır. 123’ü AF tanısı alan hasta grubunu, 58’i AF tanısı olmayan kontrol grubunu oluşturmaktadır. Hastaların 99’u erkek, 82’si bayandır. AF tanısı olan hastaların oranı %68, kontrol grubu ise tüm hastaların %32’sini oluşturmaktadır. Tüm gruplar arasında ortalama yaş 64 ± 13 olarak izlenmiştir. Atriyal fibrilasyon tanısı alan hasta grubunda ortalama yaş (68 ± 12), kontrol grubunda ise (57 ± 13)’dür. AF tanısı alan hastaların daha yaşlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Sigara kullanımı ise kontrol grubunda (%27), hasta grubuna (%6.5) olarak izlenmiştir. Sigara kullanımı anlamlı olarak kontrol grubunda daha fazladır ($p < 0.001$). AF’nin süresine göre sınıflama yapıldığında AF tanısı alan hastaların yaklaşık %25’i Paroksizmal AF, %75’i ise Kronik AF tanısı almıştır. Diğer demografik parametrelerde gruplar arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Yine yapısal olarak AF grubu incelendiğinde hastaların yaklaşık %37’si valvuler AF, yaklaşık %63’ü ise non-valvuler AF grubundan oluşmaktadır. Her iki grupta CHA₂DS₂-VASC skoru medyan değeri 2 iken HAS-BLED skoru medyan değeri AF grubunda 2, kontrol grubunda ise 0.5 olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$).

Tablo-12’de hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri sınıflandırılmıştır. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında trigliserid ve GFR değeri AF grubunda anlamlı olarak daha düşük izlenirken (sırasıyla Tg:123 ve 144, $p:0.01$; GFR: 83 ve 89, $p:0.02$) RDW değeri kontrol grubuna kıyasla daha fazla izlenmiştir (14.4,13.7; $p:0.001$). Diğer rutin laboratuvar parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo-13’de hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik verileri gösterilmiştir. Ekokardiyografik parametrelerden 2 boyutlu ekokardiyografi ile kalbin bazal ölçümleri ve sol atriyum remodelingini gösteren parametreler AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek izlenmiştir. Sol atriyal volüm indeksi atriyal fibrilasyon grubunda ortalama $50 \pm 23 \text{ ml/m}^2$, kontrol grubunda ise $22 \pm 11 \text{ ml/m}^2$ olarak hesaplanmıştır ($p < 0.001$).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta (N=123)	Kontrol (N=58)	P Değeri
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER			
Yaş (yıl)	68 ±12	57±13	<0.001*
Erkek	67 (%54)	32 (%55)	0.93
Diyabet	30 (%24)	19 (%32)	0.23
Hipertansiyon	72 (%58)	32 (%55)	0.66
VKİ (kg/ m²)	28(25-31)	27 (24-33)	0.96
VYA (m²)	1.84±0.16	1.82±0.21	0.41
Sigara	8 (%6.5)	16 (%27)	<0.001*
CABG öyküsü	17 (%13.8)	6 (%10.3)	0.51
KAH öyküsü	42 (%34)	19 (%32)	0.85
PCI öyküsü	30 (%24)	13 (%22)	0.77
İSVO/GİA öyküsü	16 (%13)	3 (%5)	0.10
AF süresi (ay)	14 (9-33)	-	-
Valvuler AF	45 (%36.6)	-	-
Nonvalvuler AF	78 (%63.4)	-	-
CHADS VASC	2 (1-3)	2 (1-3)	0.02*
HASBLED	2 (1-3)	0.5 (0-2.0)	<0.001*

AF, Atriyal fibrilasyon; CABG, Koroner arter bypass cerrahisi; CHA₂DS₂ VASC,(Kalp yetmezliği, Hipertansiyon, yaş>65, diyabet, inme, vasküler patoloji, kadın cinsiyet); GİA, geçici iskemik atak; HASBLED, (Hipertansiyon, Anormal karaciğer böbrek fonksiyonu, İnme, Kanama öyküsü, Labil INR, Yaş >65, İlaç ya da Alkol kullanımı); İSVO, İskemik svo; KAH, Koroner arter hastalığı; PCI, Perkutan koroner girişim; VKİ, Vücut kitle indeksi; VYA, Vücut yüzey alanı

Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interkuartil range [IQR] olarak ifade edildi.

* İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile P <0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları

LABORATUVAR			
	Hasta (N=123)	Kontrol (N=58)	P değeri
Hemoglobin (g/dL)	13.3±1.9	13.6±1.7	0.38
Tg (mg/dL)	123 (87-171)	144 (120-233)	0.01*
HDL(mg/dL)	42 (35-50)	41 (32-47)	0.52
LDL(mg/dL)	97±35	100±36	0.54
Tsh (uIU/mL)	1.75 (1.0-2.6)	1.42 (0.79-2.07)	0.06
T3 (pg/mL)	2.8±0.5	3.2±0.7	0.07
T4 (ng/dL)	1.3 (1.1-1.4)	1.2 (1.1-1.4)	0.38
Kreatin (mg/dL)	0.86 (0.71-1.08)	0.83 (0.67-0.99)	0.30
Gfr (ml/dk)	83 (64-96)	89 (79-99)	0.02*
Nlr	2.31 (1.68-3.0)	2.0 (1.5-3.3)	0.60
Rdw (%)	14.4 (13.5-15.3)	13.7 (13.1-14.5)	0.001*

AF, Atriyal fibrilasyon; GFR, Glomerüler filtrasyon hızı; HDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; LDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein; NLR, Nötrofil/Lenfosit oranı; Rdw, Kırmızı hücre dağılım genişliği; Tg, Trigliserid; TSH, Tiroid uyarıcı hormon.

Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interkuartil range [IQR] olarak ifade edildi.

* İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile P <0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 13.Hasta ve Kontrol Grubunda Ekokardiyografik Parametreler

EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER			
	Hasta (N=123)	Kontrol (N=58)	P değeri
LVEF %	55 (50-60)	65 (55-65)	<0.001*
LVEDD (cm)	4.9 (4.5-5.2)	4.5 (4.2-4.9)	0.002*
LVESD (cm)	3.0 (2.5-3.6)	2.6 (2.2-3.1)	0.002*
Septum (cm)	1.2 (1.1-1.3)	1.1 (1.0-1.2)	0.02*
Posteriyor (cm)	1.2 (1.0-1.2)	1.1 (1.0-1.2)	0.02*
LA transvers çap (cm)	5.1±0.9	4.1±0.7	<0.001*
LA longitudinal çap (cm)	6.5±0.9	4.9±0.8	<0.001*
LA dimension indeks	2.6±0.5	1.9±0.3	<0.001*
LA sferisite indeks	0.7±0.1	0.8±0.1	0.04*
Log (LA volüm)(ml)	1.91±0.19	1.57±0.21	<0.001*
Log (LA volüm indeks) (ml/ m²)	1.65±0.20	1.31±0.20	<0.001*

AF, Atriyal Fibrilasyon; LA, Sol atriyum çapı; LVEDD, Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVESD, Sol ventrikül sistol sonu çapı.

Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interquartil range [IQR] olarak ifade edildi.

* İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile P <0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo-14’de hasta ve kontrol grubunun ilaç kullanımı karşılaştırılmıştır. AF tanısı olan grupta antikoagülan kullanımının daha yaygın iken kontrol grubunda ise antiplatelet kullanımının daha yaygın olduğu görülmüştür. Yine beta blokör ilaç kullanımını da AF grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Anjiyotensin çevirici enzim inhibitörü, Anjiyotensin reseptör blokörü, statin ve kalsiyum kanal blokörü kullanımını açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunun İlaç Kullanımı

MEDİKAL TEDAVİ			
	Hasta (N=123)	Kontrol (N=58)	P değeri
ACEi/ARB	65 (%52)	32(%55)	0.77
Statin	24(%19)	19 (%32)	0.04
Beta-blokör	90 (%73)	19 (%32)	<0.001*
KKB	26 (%21)	9 (%15)	0.37
Asa	13(%10)	20(%34)	<0.001*
Klopidogrel	6 (%4.9)	12(%20)	0.001*
Varfarin	70 (%56)	1 (%1.7)	<0.001*
YOAK	40 (%32)	0 (%0)	<0.001*

AF, Atrial fibrilasyon; Asa, Asetil salisilik asit; ACEi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, anjiyotensin reseptör blokörü; KKB, kalsiyum kanal blokörü; YOAK, Yeni oral antikoagülan
Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interquartil range [IQR] olarak ifade edildi.

* İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo-15’de hasta ve kontrol grubunun Erel profilleri (serum tiyol/disülfid dengesi) karşılaştırılmıştır. Serum tiyol/disülfid seviyesi ve dengesini gösteren parametrelere bakıldığında AF tanısı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Tiyol/Disülfid Değerleri

EREL PROFİLİ			
	HASTA (N=123)	Kontrol (N=58)	P değeri
Nativ Tiyol (μmol/L)	411±61	428±77	0.11
Total Tiyol (μmol/L)	443 (399-469)	450 (386-507)	0.23
Disülfid (μmol/L)	13.6 (7.5-18)	10.9 (5.1-16)	0.11
Disülfid/Nativ Tiyol	0.03 (0.02-0.05)	0.03 (0.01-0.04)	0.07
Disülfid/Total Tiyol	0.03 (0.02-0.04)	0.02 (0.01-0.04)	0.09
Nativ Tiyol /Total Tiyol	0.94 (0.91-0.97)	0.95 (0.93-0.98)	0.054

Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interquartil range [IQR] olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile P <0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 16 ve Tablo 17’de gösterildiği gibi AF tanısı olan hasta grubunda; Non-valvuler AF, Valvuler AF ve Paroksizmal AF, Kronik AF tiplerinin sırasıyla kendi aralarında karşılaştırılmasında serum tiyol/disülfid seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 16. Atriyal Fibrilasyon Tipine Göre Serum Tiyol Değerleri

	Paroksizmal AF (n=31)	Kronik AF (n=90)	P Değeri
Nativ Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	428 \pm 52	405 \pm 63	0.05
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	460 (421-488)	442 (392-464)	0.12
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	13.6 (6.4-16.2)	13.7 (7.5-19.3)	0.27
Disülfid/Nativ Tiyol	0.03(0.02-0.04)	0.03 (0.02-0.05)	0.16
Disülfid/Total Tiyol	0.03 (0.02-0.04)	0.03 (0.02-0.05)	0.07
Nativ Tiyol /Total Tiyol	0.94 (0.93-0.96)	0.94 (0.91-0.97)	0.15

AF, Atriyal fibrilasyon

Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interquartil range [IQR] olarak ifade edildi.

* İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile P <0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 17. Valvuler / Non-Valvuler AF Tipine Göre Serum Tiyol Parametreleri

	Valvuler (n= 45)	Non-Valvuler (n= 78)	P Değeri
Nativ Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	422 \pm 43	404 \pm 69	0.07
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	451 (427-470)	442 (373-470)	0.12
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	13.9 (7.3-18.8)	13.5 (7.5-17.5)	0.65
Disülfid/Nativ Tiyol	0.03 (0.02-0.05)	0.03 (0.02-0.05)	0.85
Disülfid/Total Tiyol	0.03 (0.02-0.04)	0.03 (0.02-0.04)	0.88
Nativ Tiyol /Total Tiyol	0.94 (0.91-0.97)	0.94 (0.91-0.96)	0.92

Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interquartil range [IQR] olarak ifade edildi.

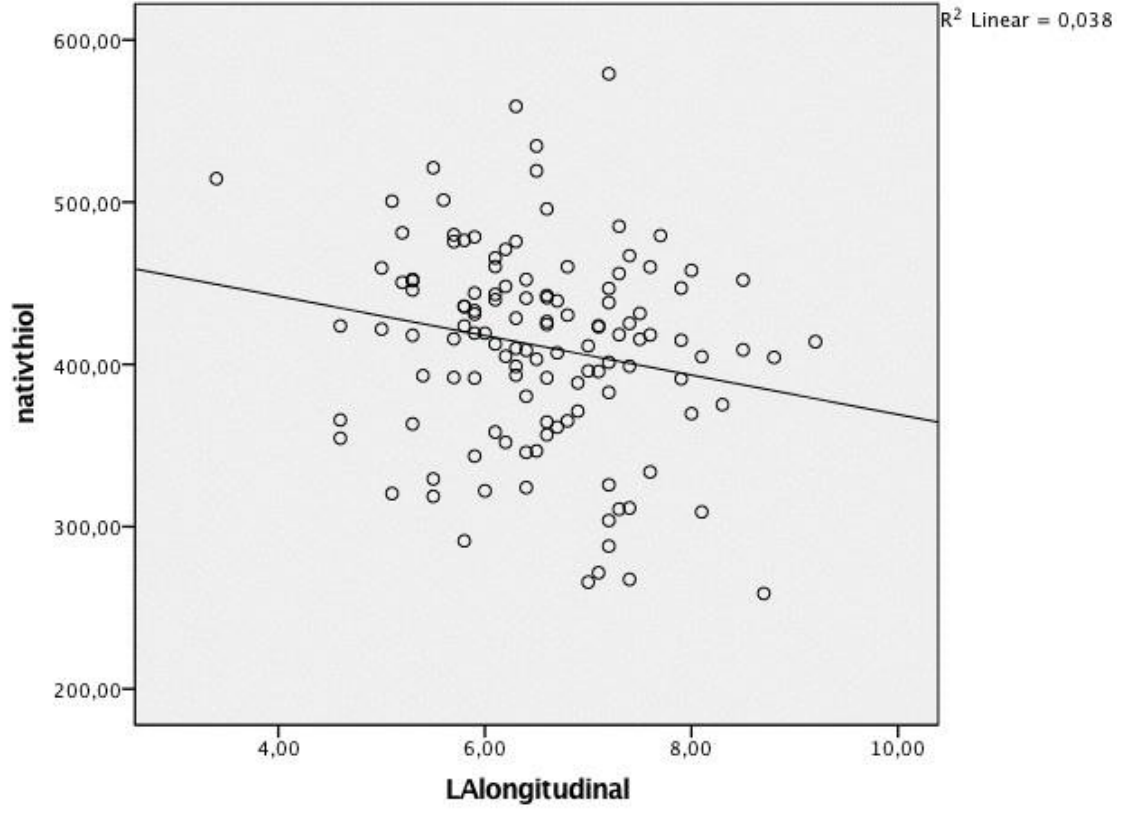
* İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile P <0.05 anlamlı kabul edildi.

Total tiyol, nativ tiyol ve disülfid seviyeleri ile ilişkili parametreler Tablo 18’de gösterilmiştir. Total tiyol seviyesi ve nativ tiyol seviyesi ile; yaş, NLR, CHA₂DS₂-VASC ve HASBLED skorları ilişkilendirildiğinde, negatif yönde korelasyon izlenmiştir. Diğer yandan total tiyol ve nativ tiyol seviyesi ile; LDL ve GFR arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. Tek başına nativ tiyol ile uzunlamasına ölçülen sol atriyum çapının (LA longitudinal) negatif yönde korele olduğu, yine tek başına total tiyol seviyesi ile de sol atriyum boyut indeksinin (LA Dimension İndeks) negatif yönde korele olduğu görülmüştür. (Şekil 8 ve 9). Ayrıca bir diğer parametre olan serum disülfid seviyesinin ise ilişkili parametrelerden hiçbiri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Tablo 18. Atriyal Fibrilasyonu Olan Hasta Grubunda Serum Total Tiyol Seviyesi İle İlişkili Korelasyon Analizi

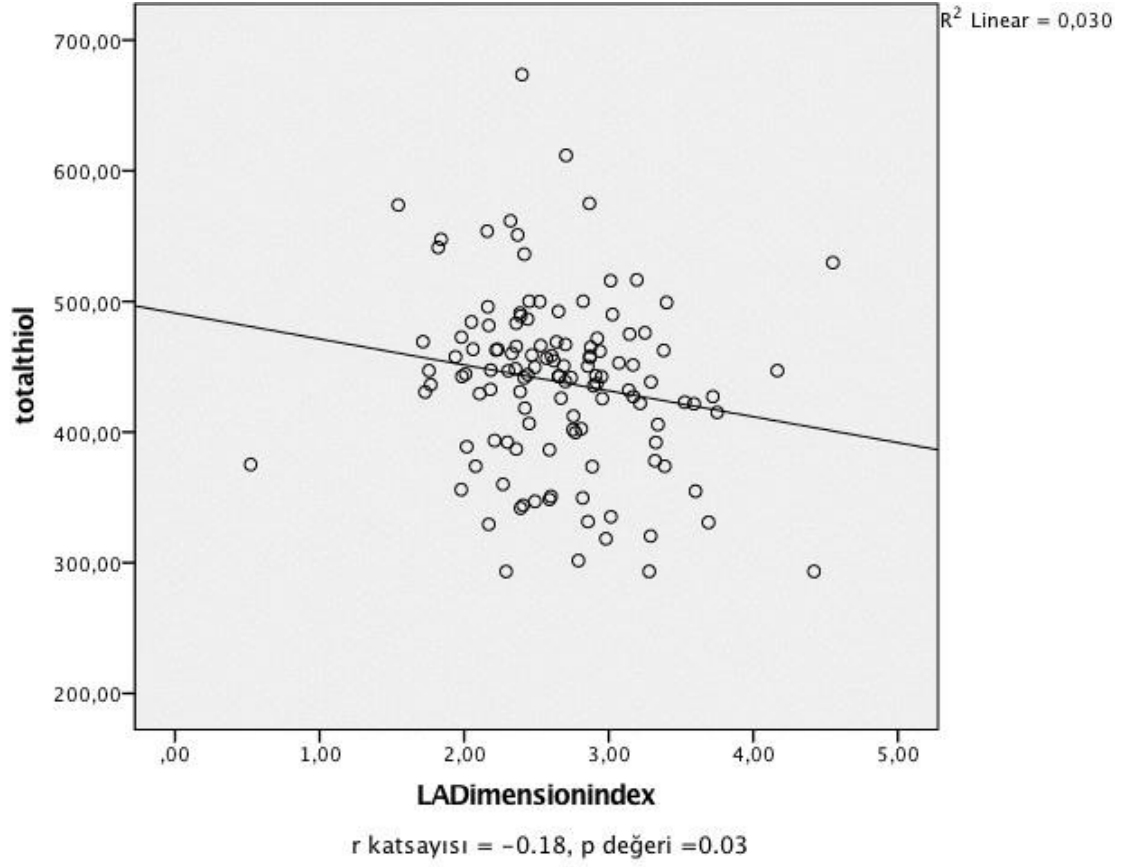
Değişkenler	Total Tiyol		Nativ Tiyol		Disülfid	
	r	P	r	P	r	P
Yaş	-0.35	<0.001*	-0.35	<0.001*	-0.08	0.34
Log (AF süresi)	+0.11	0.21	+0.08	0.34	0.06	0.50
CHA ₂ DS ₂ -VASC	-0.23	0.008*	-0.22	0.01*	-0.14	0.11
HASBLED	-0.19	0.03*	-0.18	0.03*	0.01	0.85
LDL	+0.24	0.008*	+0.22	0.01*	0.01	0.99
GFR	+0.27	0.002*	+0.26	0.003*	0.01	0.99
LVEF	+0.16	0.06	+0.14	0.12	0.02	0.80
LA Transvers Çap	-0.08	0.37	-0.09	0.31	0.06	0.48
LA Longitudinal Çap	-0.16	0.07	-0.19	0.03*	0.10	0.23
LA Dimension İndeks	-0.18	0.03*	-0.17	0.055	0.07	0.38
LA Sferisite İndeks	+0.10	0.26	+0.10	0.26	-0.01	0.84
Log (LA Volüm)	-0.12	0.16	-0.16	0.07	0.15	0.09
Log (LA Volüm indeks)	-0.13	0.12	-0.16	0.06	0.12	0.16
NLR	-0.21	0.01*	-0.20	0.02*	-0.01	0.86
RDW	-0.17	0.06	-0.16	0.06	-0.04	0.65

AF, Atriyal fibrilasyon; CHA₂DS₂ VASC,(Kalp yetmezliği, Hipertansiyon, yaş>65, diyabet, inme, vasküler patoloji, kadın cinsiyet); HASBLED, (Hipertansiyon, Anormal karaciğer böbrek fonksiyonu, İnme, Kanama öyküsü, Labil INR, Yaş >65, İlaç ya da alkol kullanımı); GFR, Glomerüler filtrasyon hızı; LA, Sol atriyum çapı; LDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NLR, Nötrofil/Lenfosit oranı; RDW, Kırmızı hücre dağılım genişliği. Normal dağılıma uyan sayısal parametreler, ortalama (mean) değer ve standart deviasyon şeklinde, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler ise ortanca (medyan) değer ve interquartil range [IQR] olarak ifade edildi. * İstatistiksel analizler için %95 güven aralığı (CI) ile P <0.05 anlamlı kabul edildi.



r katsayısı = -0.19, p değeri = 0.03

Şekil 8. Longitudinal Sol Atriyum Çapı İle Serum Nativ Tiyol Arasındaki İlişki



Şekil 9. Atriyal Fibrilasyonu Olan Hasta Grubunda Sol Atriyum Dimension İndeksi İle Serum Total TiyoI Arasındaki İlişki

Tablo 19. Atriyal Fibrilasyonu Olan Hasta Grubunda Lineer Regresyon Analizi İle Sol Atriyal Volüm İndeksinin Bağımsız Belirleyicileri

Log (LA Volüm İndeksi)	B ± SE	%95 CI		P
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Nativ tiyol	-0.235 ± 0.00	-0.001	0.000	0.001*
Yaş	-0.037 ± 0.001	-0.003	0.002	0.59
VYA	-0.143 ± 0.082	-0.342	-0.016	0.03*
Log (AF süresi)	0.659 ± 0.036	0.292	0.435	<0.001*
R ² = 0.513		P<0.001		

AF, Atriyal fibrilasyon; B, standardize olmamış katsayılar; %95 CI, %95 güven aralığı; LA volüm indeksi, sol atriyal volüm indeksi; VYA, vücut yüzey alanı; SE, standart hata. P değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 19’de görüldüğü gibi lineer regresyon analizi ile de sol atriyum volüm indeksinin bağımsız belirleyicilerinin; serum nativ tiyol seviyesi, vücut yüzey alanı ve AF süresi olduğu gösterilmiştir.

5-TARTIŞMA

Bu çalışma sonucunda atriyal fibrilasyon hastalarında sol atriyum remodelingini öngördüren ekokardiyografik parametrelerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklılık gösterdiği ancak tiyol disülfid dengesi açısından fark izlenmediği saptanmıştır. Ayrıca sol atriyal remodelingi değerlendirmede kullanılan ve mortaliteyi predikte ettiren LAVI indeksinin bağımsız belirleyicilerinden biri nativ tiyol seviyesi olarak belirlenmiş olup aralarında negatif yönlü ilişki saptanmıştır.

Atriyal fibrilasyon klinikte en sık rastlanan aritmidir ve sıklığı genel toplumda %1 ile %2 arasında değişmekte ve yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır (1). Atriyal fibrilasyon gelişimi ve devamlılığı için atriyum dokusundaki oksidatif stresi de içeren yapısal ve elektrofizyolojik değişikliklerin var olması gerekmektedir (120). Klinik çalışmalar AF hastalarındaki oksidatif stresin atriyal dokuda hasar oluşturabileceğini ve oluşan inflamasyon ile atriyal yeniden şekillenmeye katkıda bulunabileceğini işaret etmektedir (121). Oksidatif stres; serbest radikal üretimi ve antioksidan kapasite arasındaki denge bozulduğunda oluşmaktadır. Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller, özellikle NADPH oksidaz enzim aktivitesi ile oluşan süperoksit radikalleri, atriyal fibrilasyon hastalarında sol atriyal doku örneklerinde yüksek izlenmiştir (10). Oksidatif stres inflamasyonu predikte etmekte ve artan inflamasyon atriyal yeniden şekillenmeye katkıda bulunmaktadır (122). Oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki yakın ilişki; inflamasyonun ROS moleküllerinin sentezlenmesine katkıda bulunması ve ROS moleküllerinin de proinflamatuvar sitokin salınımını arttırmasıyla bağlantılıdır.

Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda oksidatif durum ile sol atriyum boyutları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Tousoulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, okside LDL seviyesi, maksimum sol atriyum çapının tek bağımsız prediktörü olarak izlenmiştir. Oksidatif stres ile gelişen inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, sol atriyum boyutlarında genişlemeye neden olmaktadır. Böylece sol atriyum geriliminin artışı ve çaplarındaki genişleme bize oksidatif durum ile ilgili veri sağlayabilir(123).

Atriyal miyositlerdeki oksijen kaynağı büyük çoğunlukla membran bağımlı NADPH oksidaz enzimidir. Bu enzimin artışı ile nitrik oksit sentaz enzimi inhibe olur ve sonuç olarak reaktif oksijen moleküllerinin sentezi artar. Bu durum AF hastalarında

atriyal stres oluşturabilmektedir (124). Daha önce Cangemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NADPH oksidaz enziminin katalik altbirimi NOX2 (NADPH oksidaz 2) aktivitesinin anlamlı olarak bütün AF tiplerinde yüksek olduğu ve kardiyak aritminin bir tetikleyicisi olduğu gösterilmiştir (125). Benzer şekilde Kim ve arkadaşlarının yaptığı NADPH oksidaz aktivitesi ile ilgili başka bir çalışmada; cerrahiye giden hastaların sağ atriyumlarındaki NADPH ile aktive olan süperoksit iyonlarının daha fazla olduğu izlenmiş ve bu durum nitrik oksit sentaz aktivitesindeki azalmaya bağlanmıştır. Nitrik oksit sentaz aktivitesindeki azalma; miyokardiyel oksijen tüketiminde artışa neden olmakta ve bunlara ikincil olarak trombogenez aktivasyonunda artışla sonuçlanmaktadır. Yani oluşan oksidatif stres miyokardın yapısını bozarak yeniden şekillenmeye yol açmaktadır. Fakat bu çalışmada atriyal çap beklendiği gibi AF hastalarında fazla olsa da, çap ve NADPH ilişkili süperoksit iyon seviyesi ilişkili bulunmamıştır (124). Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda ise sol atriyum çapları AF hastalarında anlamlı olarak yüksek izlendi ancak oksidatif stres artışının göstergesi olan disülfid seviyeleri AF hastalarında farklılık göstermedi.

Literatürde AF ve atriyal dokudaki fibrozis arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Rabus ve arkadaşları fibroze sebep olan oksidatif parametreleri ve özellikle prolidaz aktivitesini AF hastalarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (126).

Li ve arkadaşlarının yaptığı oksidatif stres ve inflamasyonun sol atriyal çaplarda genişleme ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, okside LDL ve hs-CRP yüksekliği; AF hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Okside LDL ve hs-CRP'si yüksek olan, böylelikle oksidatif durumu yüksek olan hastalarda sol atriyal apendiks ve sol atriyal volüm ölçümleri de yüksek izlenmiştir. Bu iki durum birbiri ile ilişkilidir ve okside LDL ile hs-CRP seviyesinin de AF'nin bir öngördürücüsü olduğunu göstermektedir (127). Çalışmamızda bu durumun tersine LDL seviyeleri tiyol seviyeleri ile korele izlenmiş ve AF hastalarında yüksek bulunmamıştır.

Atriyal fibrilasyon hastalarında bir diğer oksidatif stres göstergesi de miyeloperoksidaz enzimidir. Miyeloperoksidaz, lökositlerden hipoklororik asit yapımını arttırarak metaloproteinazların etkinliklerini bozar ve sonuç olarak ekstraselüler matriks yapımı bozulur. Bu durum atriyumun yapısında bozulma ile sonuçlanır ve yeniden yapılanma gelişir. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miyeloperoksidaz aktivitesi de sol atriyal remodeling ile ilişki bulunmuştur (127).

Biz bu çalışmada yeni bir oksidatif parametre olan tiyol ve disülfid değerlerini atriyal fibrilasyon hastalarında inceledik. Atriyal fibrilasyon hastalarında sayısal olarak tiyol ve nativ tiyol değerleri düşük olma eğiliminde izlense de çalışma sonucunda atriyal fibrilasyon hastaları ve kontrol grubu arasında tiyol disülfid dengeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Diğer çalışmalarda atriyal fibrilasyonda gösterilen oksidatif parametreler temel olarak atriyum dokusunda çalışılmıştır. Biz tiyol ve disülfid değerlerini serum örneklerinde çalıştık. Dokuda spesifik olarak oksidasyon açısından tiyol ölçümü yapmadığımız için bu ölçümler anlamlı izlenmemiş olabilir.

Başka bir çalışmada pulmoner ven ve sol atriyumda hidrojen peroksinin kan seviyesindeki artışı anlamlı olarak ektopik atım sayısını arttırmış ve hidrojen peroksit konsantrasyonuna bağlı olarak pulmoner venlerden daha uzun süre ektopik atım oluşumu izlenmiştir. Çalışmada hidrojen peroksit intravenöz olarak verilmiş ve kandaki seviyesi hızlıca yükseltilmiştir. Ektopik atım ve AF fizyolojisi benzerliği, oksidasyonun AF tetikleyicisi olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada antioksidan olarak verilen askorbik asitin ektopik atımları ve pulmoner ven kaynaklı hızlı atriyal atımları düzeltebileceği gösterilmiştir (128).

Bizim çalışmamızda atriyal fibrilasyonu olan hastalar kronik dönemde değerlendirilmiştir. Diğer çalışmalarda oksidan madde akut olarak verilmiş ve sonrasında aritmi izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise akut AF atağındaki oksidan seviye değerlendirilmedi. Uzun süredir atriyal fibrilasyonu olan kronik AF hastalarında ölçüm yapıldı. Bununla birlikte tiyol disülfid dengesi, dinamik olarak değişebilen bir durumdur ve biz çalışmamızda atriyal fibrilasyon hastalarını kronik süreçte değerlendirdik. Çalışmada atriyal fibrilasyon atağının izlendiği ilk dönemde tiyol/disülfid dengesi değerlendirilmesi, hastaların oksidatif stres yükünü belirlemek açısından bize daha çok yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda paroksizmal ve kronik atriyal fibrilasyon kendi içinde sınıflandırıldı. Paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan grupta antioksidan süreci yansıtan tiyol seviyesi yüksek izlendi fakat bu parametre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.05$). Paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan grupta hastalar AF atağına girdiği zaman tiyol disülfid değerleri ölçülmesi daha doğru ölçümlerle bize yardımcı olacaktır.

Tiyol/disülfid dengesi yeni geliştirilen ve oksidatif statü ile bilgi sağlayabilen yeni bir parametredir. Bu parametre şimdiye kadar yapılmış pek çok çalışmada diyabet

(116), kronik böbrek yetersizliği (129), kanser (118), romatoid artrit gibi enflamatuar hasta gruplarında oksidatif stresi göstermiştir.

Kundi ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü geçiren 300 hastanın tiyol/disülfid seviyelerini değerlendirmiş ve oksidatif strese ikincil olarak disülfid seviyelerinde artış, nativ tiyol seviyelerinde ve tiyol/disülfid oranlarında anlamlı olarak azalma olduğunu bulmuşlardır (130).

Ateş ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yeni tanı hipertansiyon hastalarında tiyol/disülfid değerleri karşılaştırılmış, 24 saatlik tansiyon takipleri yüksek olan grupta tiyol/disülfid oranları anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Bu çalışma hipertansiyon patogenezinde ve kronik hipertansiyonda oksidatif dengenin bozulmasının rolünü ortaya çıkarmıştır. Aynı çalışmada yaş ile disülfid/nativ tiyol oranları korele izlenmiş ve bu durum yaş ile oksidatif dengenin oksidan lehine ilerlediğini göstermiştir (131). Benzer olarak bizim çalışmamızda da yaş ile total tiyol ve nativ tiyol parametreleri arasında ters ilişki izlenmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda AF ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması benzer değildir. Çalışmanın ana kısıtlılıklarından biri de yaşın her iki grupta aynı olmamasıdır ve bu durumun tiyol seviyelerini etkileyebilir.

Yine bu çalışmada kolesterol seviyeleri, disülfid/ nativ tiyol seviyeleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (131). Bizim çalışmamızda bu durumun tersine nativ tiyol ve total tiyol seviyeleri LDL seviyeleri ile korele izlenmiştir. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada liken planuslu hastalarda dislipidemi ve oksidatif stresin değerlendirilmiş ve dislipidemisi olan grupta, tiyol değerleri dislipidemisi olmayan gruba göre daha düşük izlenmiştir (132). Çalışmamızda LDL ve tiyol arasındaki pozitif korelasyon olması, LDL'nin okside LDL ölçümü olmamasından kaynaklı olabilir

Ayrıca CHA₂DS₂-VASc ve HASBLED skorları temel olarak risk skorlarını içermektedir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabet, ileri yaş, geçirilmiş inme öyküsü gibi risk faktörlerini sınıflandıran bu skor ile total tiyol ve nativ tiyol değerleri negatif yönde korele izlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda renal yetmezliği olan hastalarda antioksidan mekanizmalar olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon ve tiyol düzeylerinde

düşüş olduğu bildirilmiştir (133,134). Çalışmamız sonucunda da GFR ile nativ tiyol, total tiyol arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sol atriyal anatomi karmaşık geometrisi; pulmoner venlerin sol atriyuma girişi ve atriyal apendiks yapısının farklılık göstermesi nedeniyle sol atriyumun boyutlarının hesaplanmasını zorlaştırır. Sol atriyum M-mode ve 2 boyutlu değerlendirme ile ölçülebilir fakat bu ölçümlerden ziyade sol atriyal volüm indeksi hesaplanması, kardiyovasküler hastalıkları daha iyi predikte ettirir ve tahmin edilebilen kardiyovasküler risk sınıflamasında da en sensitif yöntemlerden birini oluşturur.

Tsang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 317 sinüs ritmindeki hastanın sol atriyal volümleri ve alanları hesaplandıktan sonra 3.5 yıl kardiyovasküler olaylar açısından takip edilmiştir. İki boşluktan sol atriyum hesaplanması ve buna karşın dört boşluktan sol atriyum alan ve volümü hesaplanmasının mortaliteyi predikte ettirmesi açısından karşılaştırılmıştır. Yeni tanı AF, SVO, akut miyokard infarktüsü, GİA, kalp yetmezliği, koroner revaskülarizasyon gerekliliği ve kardiyovasküler ölüm gelişimi açısından dört boşluk ve alan incelemesinin iki boşluğa oranla daha başarılı bir şekilde mortaliteyi gösterdiği izlenmiştir. Bu ölçümlerin içinde hangi yöntemle hesaplanırsa hesaplanırsa sadece sol atriyal volüm indeksinin anlamlı olarak kardiyovasküler mortaliteyi predikte ettiği gösterilmiştir. Bunlara ek olarak sol atriyal ölçümler kategorize edildiğinde sol atriyal volüm indeksi ölçümü; olaydan bağımsız yaşam ömrü açısından tek ön gördürücü ölçüm olarak saptanmıştır (76). Amerikan Ekokardiyografi Derneği sol atriyal genişlemeyi; 28 ml/m^2 olarak değerlendirirken, diyastolik disfonksiyon için sol atriyal volüm indeksinin sınırı 34 ml/m^2 olarak belirlenmiştir (135).

LAVI toplumun genelinde bir kardiyovasküler risk göstergesidir. Artmış sol atriyal volüm indeksi gibi sol atriyal remodelingi gösteren ölçümler ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Minnesota da yapılan 1160 hastanın alındığı bir çalışmada sol atriyal volüm indeksi ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu kardiyovasküler olayları predikte etmede bağımsız birer belirteç olarak saptanmıştır (136). Başka bir çalışmada akut miyokard infarktüsü sonrası takip edilen 314 hastada henüz diyastolik disfonksiyonun doppler parametreleri gelişmeden sol atriyal volüm indeksinde artış olması mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olarak izlenmiştir (137).

Lone AF'si olan 46 hastanın ortalama 27 yıl takip edildiği bir çalışmada; bazal LAVI ölçümleri 32ml/m² üzerinde olan ya da takiplerde 32'nin üzerine çıkan hastalarda yaşam süresi diğer risk faktörleri ve yaştan bağımsız olarak daha kısa izlenmiştir. Böylece artmış riskin yalnızca AF ya da yaşa bağlanmaması gerektiği tespit edilmiştir (138).

Atriyal remodeling kardiyomiyositler üzerindeki elektriksel, mekanik ve metabolik stres mekanizmaları ile ilişkili zaman bağımlı bir yanıttır. Remodeling kompleks bir süreç oluşturmakla beraber sol atriyum boyutunda ya da fonksiyonunda kalıcı değişiklikler olarak tanımlanır (139,140). Atriyal remodeling değerlendirilirken 3 farklı yöntem ile değerlendirilir, bunlar; elektriksel remodeling, sol atriyum yapısal değişiklikleri ve sol atriyumun fonksiyonel değişiklikleridir. Sol atriyal remodeling için yapısal değişiklikleri değerlendirirken, sol atriyal volüm indeksi ve strain değerlendirilmesi ön planda tutulmaktadır (87) Bizim çalışmamızda atriyal remodeling parametresi olarak sol atriyumun yapısal değişiklikleri değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede sol atriyumun longitudinal, transvers ve anterior-posterior çapları, sol atriyum sferisite indeksi, sol atriyal volüm, sol atriyal volüm indeksi ölçülmüştür. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun 2 boyutlu ekokardiyografi ile kalbin bazal ölçümleri ve sol atriyum remodellingini gösteren parametreler AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek izlenmiştir. Sol atriyal volüm indeksi atriyal fibrilasyon grubunda ortalama 50±23ml/m² olarak hesaplanırken kontrol grubunda 22±11ml/m² olarak ölçülmüştür. Sol atriyal volüm indeksi anlamlı olarak atriyal fibrilasyon hastalarında yüksektir.

Çalışmamızda sol atriyal volüm indeksinin bağımsız belirleyicilerinden birinin nativ tiyol değeri olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında negatif yönde ilişki olması; nativ tiyol değerindeki azalmanın LAVI ölçümünü arttırdığını göstermektedir. Bu durum diğer araştırmaların sonucu ile uyumludur (141). Nativ tiyol azalması oksidan dengenin oksidatif yönde ilerlediğini göstermekte ve oksidatif stres ile sol atriyal volüm indeksi ilişkisi de bunu doğrulamaktadır. Sonuç olarak bu bilgiler oksidatif stresin sol atriyal remodelinge sebep olduğunu doğrular niteliktedir ve oksidatif stresi değerlendiren bu yeni parametrenin uzun dönem mortaliteyi predikte ettirebileceğini düşündürmektedir.

Yine benzer şekilde çalışmamızda, sol atriyal boyut indeksi ve sol atriyum longitudinal çapı ile nativ tiyol negatif yönde korale izlenmiştir. Bu da çap artışı ve remodeling ile oksidatif dengenin ilişkisini doğrular niteliktedir.



6-SONUÇLAR

Atriyal fibrilasyon sol atriyumun yapısında bozulmaya ikincil olarak gelişen ve toplumdaki sıklığı ile mortaliteyi arttıran bir aritmidir. Çalışmamızda oksidatif stresin bir göstergesi olan tiyol disülfid dengesinin sol atriyum üzerine olan etkisi ve atriyal remodeling ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi yapıldı. AF hastalarında sol atriyum remodelingini değerlendiren ekokardiyografik ölçümler, sol atriyum çapları, sol atriyal ölçüm indeksi, sol atriyal volüm indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Diğer yandan AF grubunda total tiyol, nativ tiyol ve disülfid değerleri istatistiksel olarak kontrol grubunundan farklı izlenmedi.

Çalışmamızda nativ tiyol, total tiyol ve sol atriyal ölçüm indeksi arasında negatif yönde korelasyon izlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda sol atriyal volüm indeksinin bağımsız belirleyicilerinden bir tanesinin serum nativ tiyol seviyesi olduğu görülmüştür. Bu durum artmış volüm indeksi ile azalmış nativ tiyol seviyesinin birbiriyle bağlantılı olduğunu ve oksidatif stresin sol atriyal volüm üzerindeki etkinliğini göstermektedir. Sol atriyal volüm indeksi artışı bir mortalite belirteçidir ve gelecekte nativ tiyol, total tiyol ölçümleri de mortalite değerlendirilmesi açısından katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak tez kapsamında yapılan ve birincil amaç olarak AF'nin tiyol/disülfid dengesine etkisini belirlediğimiz çalışma sonraki çalışmalara ışık tutabilir. Daha fazla sayıda katılımcının dahil edildiği randomize kontrollü klinik çalışmalar üzerinde yoğunlaşılması fayda sağlayabilir.

7-KAYNAKLAR

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501-1517.
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences, 2018.
3. Gupta D, Earley MJ, Haywood GA et al. Can atrial fibrillation with a coarse electrocardiographic appearance be treated with catheter ablation of the tricuspid valve-inferior vena cava isthmus? Results of a multicentre randomised controlled trial. *Heart* 2007;93:688-93.
4. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace* 2018;20:33-42.
5. Zhuang J, Wang Y, Tang K et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* 2012;14:638-45.
6. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
7. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174-80.
8. Wang X, Takeda S, Mochizuki S, Jindal R, Dhalla NS. Mechanisms of Hydrogen Peroxide-Induced Increase in Intracellular Calcium in Cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4:41-48.
9. Huang SY, Lu YY, Chen YC et al. Hydrogen Peroxide Modulates Electrophysiological Characteristics of Left Atrial Myocytes. *Acta Cardiol Sin* 2014;30:38-45.
10. 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.
11. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:653S-69S.
12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
14. Onat A. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among turks, and impact on coronary heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:236-45.
15. Grond M, Jauss M, Hamann G et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:3357-64.

16. Lip GYH, Collet JP, Caterina R et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757-1758.
17. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
18. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:606-15.
19. Lim HS, Schultz C, Dang J et al. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:83-9.
20. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-36.
21. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265-325.
22. Greiser M, Kerfant BG, Williams GS et al. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca²⁺ signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest* 2014;124:4759-72.
23. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009;6:454-60.
24. 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.
25. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194-9.
26. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
27. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
28. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J* 2006;27:708-12.
29. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet* 2016;61:61-70.
30. Ellinor PT, Petrov-Kondratov VI, Zakharova E, Nam EG, MacRae CA. Potassium channel gene mutations rarely cause atrial fibrillation. *BMC Med Genet* 2006;7:70.
31. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251-4.

32. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW et al. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res* 2007;101:902-9.
33. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007;93:606-12.
34. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:85-93.
35. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321-32.
36. Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M et al. Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1021-9.
37. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ et al. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation* 2015;131:1827-34.
38. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13-22.
39. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160-6.
40. Levitzky YS, Guo CY, Rong J et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring. *Atherosclerosis* 2008;201:217-24.
41. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310-5.
42. Abed HS, Samuel CS, Lau DH et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:90-100.
43. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
44. Dublin S, Glazer NL, Smith NL et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;25:853-8.
45. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1891-8.
46. Otake H, Suzuki H, Honda T, Maruyama Y. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J* 2009;50:627-41.
47. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.

48. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
49. 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.
50. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.
51. Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-43.
52. 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.
53. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-10.
54. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
55. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
56. Lilly LS, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: Elsevier Health Sciences, 2012.
57. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9.
58. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298-307.
59. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170:141-8, 148 e1.
60. Investigators AWGotA, Connolly S, Pogue J et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
61. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-6.
62. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493-505.
63. Lupu S, Mitre A, Dobreanu D. Left atrium function assessment by echocardiography - physiological and clinical implications. *Med Ultrason* 2014;16:152-9.
64. Fuster V. Hurst's the heart: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2004.

65. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.
66. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1630-5.
67. Toutouzas K, Trikas A, Pitsavos C et al. Echocardiographic features of left atrium in elite male athletes. *Am J Cardiol* 1996;78:1314-7.
68. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004;93:54-8.
69. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:92-100.
70. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF et al. Left atrial remodeling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007;28:1773-81.
71. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
72. Cui Q, Wang H, Zhang W et al. Enhanced left atrial reservoir, increased conduit, and weakened booster pump function in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertens Res* 2008;31:395-400.
73. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P et al. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:451042.
74. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
75. Bisbal F, Guiu E, Calvo N et al. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:752-9.
76. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018-23.
77. Cimadevilla C, Nadia B, Dreyfus J et al. Echocardiographic measurement of left atrial volume: Does the method matter? *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:643-9.
78. Jiamsripong P, Honda T, Reuss CS et al. Three methods for evaluation of left atrial volume. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:351-5.
79. Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
80. Maheshwari M, Tanwar CP, Kaushik SK. Echocardiographic assessment of left atrial volume index in elderly patients with left ventricle anterior myocardial infarction. *Heart Views* 2012;13:97-9.
81. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-43.

82. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
83. Nattel S. Electrophysiologic remodeling: are ion channels static players or dynamic movers? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1553-6.
84. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94:2968-74.
85. Ausma J, Litjens N, Lenders MH et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:2083-94.
86. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM et al. Extracellular matrix alterations in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: biochemical assessment of collagen type-I turnover. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:211-5.
87. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:65-77.
88. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:512-25.
89. Mor-Avi V, Yodanis C, Jenkins C et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:769-77.
90. Agner BF, Kuhl JT, Linde JJ et al. Assessment of left atrial volume and function in patients with permanent atrial fibrillation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging, 320-slice multi-detector computed tomography, and transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:532-40.
91. Madueme PC, Mazur W, Hor KN, Germann JT, Jefferies JL, Taylor MD. Comparison of area-length method by echocardiography versus full-volume quantification by cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left atrial volumes in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Cardiol* 2014;35:645-51.
92. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
93. Tops LF, Delgado V, Bertini M et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:324-31.
94. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.
95. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:656-7; author reply 657.
96. Gupta RN, Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Basniwal PK, Jain D. Study of glucose uptake activity of *Helicteres isora* Linn. fruits in L-6 cell lines. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2009;29:170-3.
97. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108:652-9.

98. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Róg T et al. Polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes and the risk of multiple sclerosis in the Polish population. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2013;47:49-52.
99. Sidoti A, Antognelli C, Rinaldi C et al. Glyoxalase I A111E, paraoxonase 1 Q192R and L55M polymorphisms: susceptibility factors of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal* 2007;13:446-453.
100. Ghabaee M, Jabedari B, Al-E-Eshagh N, Ghaffarpour M, Asadi F. Serum and cerebrospinal fluid antioxidant activity and lipid peroxidation in Guillain–Barre syndrome and multiple sclerosis patients. *International Journal of Neuroscience* 2010;120:301-304.
101. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:5.
102. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2007;39:44-84.
103. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54:176-86.
104. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res* 2009;674:137-47.
105. Sandesc M, Rogobete AF, Bedreag OH et al. Analysis of oxidative stress-related markers in critically ill polytrauma patients: An observational prospective single-center study. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18:191-197.
106. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother* 2003;57:145-55.
107. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991;53:194S-200S.
108. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008;582:1783-7.
109. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;4:89-96.
110. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 2007;137:2171-84.
111. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244-253.
112. Gaston B. Nitric oxide and thiol groups. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 1999;1411:323-333.
113. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013;288:26489-96.
114. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1329-38.
115. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006;71:551-64.
116. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010;15:8890-903.

117. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50:495-509.
118. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014;74:787-96.
119. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry* 2014;47:326-332.
120. Boldt A, Wetzel U, Weigl J et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1785-92.
121. Lin PH, Lee SH, Su CP, Wei YH. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation. *Free Radic Biol Med* 2003;35:1310-8.
122. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2021-8.
123. Tousoulis D, Zisimos K, Antoniadis C et al. Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: the role of left atrium distension. *Int J Cardiol* 2009;136:258-62.
124. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res* 2005;97:629-36.
125. Cangemi R, Celestini A, Calvieri C et al. Different behaviour of NOX2 activation in patients with paroxysmal/persistent or permanent atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:1063-6.
126. Rabus M, Demirbag R, Yildiz A et al. Association of prolidase activity, oxidative parameters, and presence of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis. *Arch Med Res* 2008;39:519-24.
127. Li JY, He Y, Ke HH, Jin Y, Jiang ZY, Zhong GQ. Plasma oxidative stress and inflammatory biomarkers are associated with the sizes of the left atrium and pulmonary vein in atrial fibrillation patients. *Clin Cardiol* 2017;40:89-94.
128. Lin YK, Lin FZ, Chen YC et al. Oxidative stress on pulmonary vein and left atrium arrhythmogenesis. *Circ J* 2010;74:1547-56.
129. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;34:231-7.
130. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med* 2015;33:1567-71.
131. Ates I, Ozkayar N, Inan B et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:159-66.
132. Kılıç A, Erdoğan S, Yorulmaz A et al. Liken planusda oksidatif stres parametreleri ve dislipideminin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*;49:7-12.
133. Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000;205:1-11.

134. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:752-60.
135. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
136. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1199-205.
137. Moller JE, Hillis GS, Oh JK et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207-12.
138. 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. *Eur Heart J* 2005;26:2556-61.
139. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335-45.
140. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1-11.
141. Bloom H, Shukrullah I, Jang W, Vest III R, Dudley S. Left atrial enlargement correlates with inflammation and oxidative stress in patients at high risk for atrial fibrillation. *J Clin Exp Heart* 2010;1:101.