

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



TÜRK YETİŞKİNLERİNDE KAPAKDIŞI
KÖKENLİ KRONİK ATRİYAL
FİBRİLASYONUN ALTINDA YATAN TEMEL
ETMENLER

UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR NAZMIYE ÖZBİLGİN

DR BARIŞ ŞİMŞEK

İSTANBUL-2016

TEŞEKKÜR

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

Tezim konusunda bana fikir veren, TEK HARF çalışmasında bana yer veren, tezimin hasta popululasyonunu oluşturan, tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Altan ONAT hocam a en içten teşekkürlerimi sunuyorum

Hastane yöneticimiz Doç Dr Mehmet Eren’e

Asistanlık döneminde eğitimimde, bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri olan ve tez çalışmamda yardım ve desteklerini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Nazmiye Özbilgin’e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Aynı şekilde ihtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım eğitimimde büyük katkıları olan Kardiyoloji Eğitim Görevlileri; Doç Dr Mehmet Eren Doç.Dr Kemal Yeşilçimen , Doç. Dr. Gülşah Tayyareci, Doç. Dr. Neşe Çam, Doç. Dr. Kadir Gürkan, Doç.Dr. Osman Bolca’ya, Kardiyoloji Eğitim Sorumluları Doç.Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Dr. Hasan Sunay,Dr M .Öner Engin Doç Dr. Şennur Ünal, Doç.Dr. Ayşe Emre,Doç Dr Ahmet Taha Alper e Doç Dr Sait Terzi ye

Kalp Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Şef ve Şef muavinlerine, başasistan, uzman ve asistanlarına,

Asistanlık dönemimde büyük destek ve yardımlarını gördüğüm başasistan ve uzmanlarımıza;

Asistanlık dönemini paylaştığım başta eş kıdemlilerim V.Ozan Tanık, Recep Hacı olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

Bugunlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve çok sevgili eşime

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Barış ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı.....	3
2.2. Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi.....	4
2.3. Atriyal Fibrilasyon Prevelansı.....	4
2.4. Atriyal fibrilasyonun Nedenleri	4
2.4.1. AF'nin geri dönüşümlü nedenleri	6
2.5. Atriyal fibrilasyon sınıflandırması	9
2.6. Atriyal fibrilasyonda tetikleyici mekanizmalar.....	11
2.6.1. Atriyal faktörler	11
2.6.2. Elektrofizyolojik mekanizmalar	13
2.6.3. Fokal mekanizmalar.....	13
2.6.4. Çoklu dalgacık hipotezi	14
2.6.5. Genetik yatkınlık.....	14
2.7. Atriyal Fibrilasyonla İlişkili Klinik Durumlar	15
2.7.1. Atriyoventriküler ileti	15
2.7.2. Miyokardiyal ve hemodinamik değişiklikler	15
2.7.3. Tromboembolizm.....	16
2.8. Atriyal Fibrilasyon ve İnflamasyon	17

2.8.1. Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), İnflamasyon ve Atrial Fibrilasyon	19
2.9. Kronik Hastalık Patogenez Hipotezi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	35
7. ÇALIŞMANIN ÖZETİ	36
8. KAYNAKLAR.....	37

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çeşitli parametrelere göre AF'un sınıflandırılması	11
Tablo 2. AF ile ilişkili yapısal anormallikler	13
Tablo 3. Örnekleme cinsiyet ve yaş-ayrılı başlangıç değişkenlerin prevalan ve insidan	27
Tablo 3a. Örnekleme ve atriyal fibrilasyon varlığında başlangıçtaki değişkenlerin 55 yaşa ayarlı tahmini marjinal ortalama (SE) değerleri	27
Tablo 3b. Örnekleme ve izlenen insidan atriyal fibrilasyonlu bireylerde kardiyometabolik akıbet ve ölüm oranları	27
Tablo 3c. Örnekleme ve atriyal fibrilasyon varlığında değişkenlerin başlangıçtaki ve insidan AF'da son muayenedeki ortalama (SD) değerleri	27
Tablo 4. Prevalan veya inisyal atriyal fibrilasyonu cinsiyete göre öngörmede başlangıçtaki değişkenlerle çoklu lojistik regresyon analizi.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. AF sınıflandırılması. KV = kardiyoversiyon. Aritmi paroksismalden ısrarcıya, uzun süreli ısrarcı ve nihayetinde kalıcı (kabul edilen) AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir.	10
Şekil 2. AF'de atriyal yeniden biçimlenme (kaynak 38'den düzenlenerek alınmıştır). .	12
Şekil 3. Atriyal Fibrilasyonda İnflamasyonun Rolü. İnflamasyon AF'nin başlamasını ve idamesini uyarmaktadır. (Kaynak 65'ten düzenlenerek alınmıştır).....	18
Şekil 4. Koroner kalp, kronik böbrek hastalığı, prediyabet ve diyabet gelişmesinde önerdiğimiz yangı ve immün mekanizmaya ilişkin şema. (Tekharf 2015 Prof. Dr. Altan Onat (sayfa 80-81)).....	21
Şekil 5. Artmış yangı zemininde otoimmün etkinleşme: kronik hastalıkların temelinde yatan patogeneze şeması.....	21
Şekil 6. Kontrol grubunun yıllara göre dağılımı.....	22
Şekil 7. Kontrol grubunun takip süresi	23

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACE-İ	: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
CABG	: Koroner Arter Baypas Girişimi
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EHRA	: Avrupa Kalp Ritmi Birliği
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kalp Cemiyeti
GİA	: Geçici İskemik Atak
Hs-CRP	: Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein
HT	: Hipertansiyon
ICD	: Implantable kardiyak defibrilatör
INR	: Uluslararası Normalizasyon Oranı
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KMP	: Kardiyomiyopati
KV	: Kardiyoversiyon
KY	: Kalp yetersizliği

LA	: Sol Atriyum
LAA	: Sol Atriyum Apendiks
MI	: Miyokard İnfarktüsü
LV	: Sol Ventrikül
NT-ProBNP	: N Terminal ProBNP
OAK	: Oral Antikoagölan
PAH	: Periferik Arter hastalığı
PM	: Pace maker
PV	: Pulmoner Ven
RAAS	: Renin Angiotensin Aldosteron
RF	: Radyo Frekans
TNFalfa	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TÖE	: Transözefagial Ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
UFH	: Anfraksiyone Heparin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi Sistemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atrial Fibrilasyon (AF) atriumda etkin kasılma olmaksızın düzensiz, 350-600 dakika atrial depolarizasyonla ve elektrokardiyografide küçük, düzensiz, değişken atriyal amplitüd ve ritm gösteren fibrilasyon dalgaları ile karakterize klinikte en yaygın görülen sürekli kardiyak aritmidir. Genel popülasyonda %1-2 görülmektedir. (1,2,3). AF prevalansı 40-50 yaşlarında %0.5'ten küçükken 80 yaşında %5-15 arasında olup sıklığı yaşla artmaktadır. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir (1,4). Türk erişkinlerinde koroner arter hastalığı ve risk faktörleri (TEKHARF 2007) çalışması verilerine göre Türkiye'de genel AF prevalansı % 1.25 bulunmuştur. Bu değer 32-59 yaş grubunda % 0,46, 60-69 yaş grubunda %2.09, 70 yaş ve üzerinde %2.49 olar). Türkiye'de AF prevalansı 310 bin, yıllık insidans 35 bin olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde ortalama yaşam süresinin düşük olması ve 75 yaş üstü birey oranının düşük olması TEK HARF verilerinin ABD ve Avrupa çalışmalarına göre düşük olmasının nedenidir (5).

AF rahatsız edici bir aritmi olmasının yanında mortalite ve morbiditede artışlara yol açmaktadır. İnme, geçici iskemik olay, sistemik embolinin önemli nedenleri arasındadır, kalp yetersizliğinde kötüleşme, fonksiyonel kapasitede ve yaşam kalitesinde azalma, hastaneye yatışlarda artışa neden olmaktadır (6-8).

Farklı kardiyak veya metabolik durumların ve yaşam tarzı değişikliklerinin atriyal fibrilasyona neden olduğu bilinmektedir. Sistemik inflamasyonda artış ve obezite AF ile ilişkilendirilmiştir. Aterojenik dislipidemisinin AF riskindeki rolü, yakın zamanda yapılan yüksek trigliserid ve düşük HDL ile ilgili iki kohort çalışmasında [111,112] bunların AF için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilene kadar belirsizdi. Bazı araştırmaların açıkladığı gibi yüksek LDL ve total kolesterol düzeyi toplum bazlı çalışmalarda düşük AF riski ile ilişkiliydi. LDL ve total kolesterol ile ilgili sonuçların çelişkili görünümüne rağmen bunların düşük konsantrasyonlarının romatoid artrit yol açtığı bilinmektedir [120,121]. Aynı şekilde düşük lipoprotein Lpa düzeyi tip2 diabete sebep olabilmektedir. [122] Kardiyak metabolik ve romatizmal hastalıklara yatkınlık popülasyonda bozulmuş glukoz toleransına eğilimli olan grupta görülmektedir. Güney Asyalılar ve Türkler dahil Orta Doğulular , aynı zamanda İspanyol, Amerikalılar tipik örnekleridir.

Bu tez çalışmamızda TEKHARF Çalışması verilerini kullanarak orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerimizde kronik kapak dışı atrial fibrilasyonun etyopatogenezinde artmış yangı ve otoimmün etkileşmenin katkısının olup olmadığını inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı

AF, düzensiz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile seyreden klinikte en yaygın görülen sürekli kardiyak aritmidir. AF, EKG’de düzenli P dalgalarının yerini, büyüklük, şekil ve zamanlama olarak düşük amplitüdlü ve düzensiz fibrilasyon dalgalarının alması olarak tanımlanmaktadır. Holter takılan hastalarda “atrial high rate” epizodu 30 sn’ nin üzerinde devam eden atrial hız olarak tanımlanmıştır(129). ICD veya PM takılan hastalarda “atrial high rate” epizodu 6 dk.’ nin üzerinde devam eden > 190 dk. atrial hız olarak tanımlanmıştır(130). Bir başka çalışma olan MOST çalışmasında ise ICD veya PM takılan hastalarda 5 dk.’ nin üzerinde devam eden atrial hız olarak tanımlanmıştır(131). Kapak dışı kökenli atriyal fibrilasyon ise romatizmal mitral stenoz, mekanik veya biyoprotez kapak veya mitral kapak tamiri yapılmış hastalar dışında atriyal fibrilasyon gelişen hastaları kapsamaktadır(128). Atriyoventriküler iletimin normal olduğu durumlarda ventriküler hız sıklıkla düzensiz ve yüksektir. AF’de ventriküler yanıt AV nodun elektrofizyolojik özelliklerine, sempatik ve vagal tonusa ve ilaç etkisine göre değişmektedir. Hastaların nabızlarında yaptığı düzensizlik eskiden beri hekimlerin dikkatini çekmişse de, AF ile ilgili deneysel çalışmalar geçtiğimiz yüzyılın başlarında başlayabilmiş ve ilk kez 1909’da Lewis tarafından EKG ile gösterilmiştir (9). Framingham çalışması ile AF’nin selim bir aritmi olmadığı mortalite ve morbiditeye olumsuz etkiler yaptığı ortaya çıkmış ve böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır (3,10). SOLVD çalışmasında (Sol Ventrikül Disfonksiyon Çalışması) da AF’li hastalarda mortalite %34 iken, sinüs ritminde olanlarda %23 ($p<0.001$) bulunmuştur (11). Atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, tromboemboli, inme ve kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi morbiditelerin yanı sıra mortaliteye de yol açmaktadır (12-14).

Akut alkol alımı, cerrahi müdahaleler, elektrik çarpması, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli, hipertiroidi gibi durumlar AF’ye neden olabilese de, kapak hastalığı, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisinin eşlik ettiği hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar AF’nin en önemli nedenleridir (15).

Altı milyondan fazla Avrupalı bu aritmiden şikayetçidir ve hastalığın prevalansının popülasyonun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması

beklenmektedir. AF, inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte birinden AF sorumlu tutulmaktadır. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağkalan hastalar inme nedeniyle daha özürlü kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüks yaşama olasılığı daha fazladır. Sonuç olarak, AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır (2,3,6).

2.2. Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi

AF, erişkinde en sık görülen aritmidir ve aritmi sebebiyle hastaneye Amerika’da 2.2 milyon Avrupa’da 4.5 milyon AF’li hastanın başvurduğu tahmin edilmektedir (16). Son yirmi yıl içerisinde popülasyonun yaş ortalamasının artması, MI ve KKY gibi kardiyovasküler hastalıklarda sağkalımın artması ve gelişmiş yöntemler sayesinde AF’nin tanısının daha sık konulması gibi nedenlerden dolayı AF ile hastaneye başvuru oranında %66 oranında artış olduğu tespit edilmiştir (18,19).

2.3. Atriyal Fibrilasyon Prevelansı

AF, genel popülasyonun %1-2’sini etkilemektedir, prevelansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken, 80 yaşında %5-15 olacak şekilde yaşla birlikte artmaktadır (2,3). Framingham çalışmasında 1968-1989 yılları arasında AF prevalansının 3 kat arttığı gösterilmiştir, bu çalışmada AF’nin yaşla beraber arttığı ve 25-35 yaş arası bireylerde %0.05’ ten az iken 69 yaş üzerinde % 5.75, 80 yaş üzerinde de %10 olduğu saptanmıştır. Erkekler kadınlardan daha çok etkilenmektedir. Toplum kaynaklı çalışmalarda, tek başına AF ‘si olan hastaların sıklığı tüm AF’li vakaların %12’ sinden az olarak bulunmuştur (4,20,21).

AF insidansı 50 yaşından sonra her on yılda iki kat artmaktadır ve 80 yaşına ulaşıldığında popülasyonun yüzde %10’una ulaşmaktadır (22).

2.4. Atriyal fibrilasyonun Nedenleri

Elektrofizyolojik anomaliler:

- Artmış Otomatisite (fokal AF)
- İleti anomalileri (yeniden giriş)

Atriyal basınç artışı:

- Mitral ve triküspit kapak hastalığı
- Koroner arter hastalığı
- Semilunar kapak anomalileri
- Sistemik veya pulmoner hipertansiyon (pulmoner emboli)
- İntrakardiak tümör veya trombüs

Atriyal iskemi:

- Koroner arter hastalığı

İnflamatuvar veya infiltratif atriyal patoloji:

- Perikardit
- Amiloidoz
- Miyokardit
- Yaşla indüklenen atriyal fibrotik değişiklikler

İlaçlar:

- Alkol
- Kafein

Endokrin Bozukluklar:

- Hipertroidizm
- Feokromositoma

Otonomik tonus değişiklikleri:

- Artmış parasempatik aktivite
- Artmış sempatik aktivite

Postoperatif:

- Kardiyak, Pulmoner, Özefagial

Nörojenik konjenital kalp hastalığı:

- Subaraknoid kanama
- Nonhemorajik major inme

İdiopatik(lone AF)

Ailesel

2.4.1. AF'nin geri dönüşümlü nedenleri

AF, alkol alımı, cerrahi müdahale, elektrik çarpması, miyokart infarktüsü (MI), perikardit, miyokardit, pulmoner emboli veya diğer pulmoner hastalıklar, hipertiroidi ve diğer bazı metabolik bozukluklar gibi akut ve geçici durumlara bağlı gelişebilir. Bu gibi durumlarda altta yatan bozukluğun uygun tedavisi genellikle AF'yi de tedavi eder.

Akut MI sırasında oluşan AF, infarktüs öncesi AF veya sinüs ritminde gelişen MI'ya göre daha kötü prognoz göstergesidir (23). AF, ayrıca WPW sendromu veya A-V nodal reentran taşikardiler ile de ilişkili olabilir ve primer aritminin tedavisi AF görülme sıklığını da azaltacaktır (24). AF, torasik ve kardiyak cerrahi sonrası sık rastlanan bir komplikasyondur.

AF 'nin görülme sıklığı çeşitli risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir (25,26).Eşlik eden bu durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır.

Cinsiyet: Erkeklerde yaş ve risk faktörlerinden bağımsız olarak kadınlara göre AF sıklığı 1.5-2 kat fazladır (22). Ancak 75 yaş üzerinde kadınların sayısı daha çok olduğundan bu grupta AF'li hastaların yaklaşık %60'ını kadınlar oluşturmaktadır.

Yaşlanma: Yaşa bağlı atriyal miyokart kaybı ve izolasyonu ve bununla ilişkili iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riskini arttırmaktadır

Hipertansiyon: Yeni tanı konan AF için ve inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

Semptomatik kalp yetersizliği: AF hastalarının %30'unda bulunmaktadır ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır (25,26). Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, sekonder kapak bozukluğu veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak AF'nin bir nedeni olabilir.

Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda LV işlev bozukluğu gözlemlendiğinde taşikardiyomiyopatiden şüphelenilmelidir.

Bu durum, iyi AF hız kontrolü veya sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında LV işlevinin normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır(1).

Kapak hastalıkları: AF hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır (25,26). Sol atriyal gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. AF, aort kapak hastalığının da geç evrelerinde meydana gelmektedir. “Romatizmal AF” geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken, günümüzde Avrupa’da nispeten seyrekdir.

Kardiyomiyopatiler: Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır (27). Göreceli olarak seyrek rastlanan kardiyomiyopatiler AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır (25,26). “Tek başına” AF’si olan hastaların küçük bir kısmı “elektriksel” kardiyomiyopatiler için bilinen mutasyonları taşımaktadır.

Atriyal septal defekt: Eskiden hastaların %10-15’inde AF ile ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki geçmişte inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş ve atriyal septal defekti olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir (1).

Koroner arter hastalığı: AF hastalarının en az %20’sinde mevcuttur(25,26). Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF’ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF’nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir(28).

Tiroid hastalığı: AF’nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlıştırabilir. Yeni çalışmalarda, hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur (25,26), ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF’ye katkıda bulunuyor olabilir.

Obezite: AF hastalarının %25’inde bulunmaktadır ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir Alman AF kaydında 27.5 kg/m² olarak belirlenmiştir (26).

Diyabet: Tıbbi tedavi gerektiren diyabet, AF hastalarının %20’sinde bulunmaktadır ve atriyal hasara katkıda bulunabilir (1).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), AF hastalarının %10-15’inde bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yatkınlıştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtir (1).

Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve yapısal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunda atriyal basınç ve boyutunda gözlenen apne ile indüklenen artışlar veya otonomik değişimler nedeniyle AF için fizyopatolojik bir faktör olabilir (9).

Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir (1).

Cerrahi girişimler: Tüm kalp ve kalp dışı cerrahi girişimlerinde sonra AF görülebilmektedir. Açık kalp cerrahisinden sonra atriyal aritmi sıklığı %20-50 arasında değişmektedir. Kapak cerrahisinden sonra %50'ye ulaşabilmektedir. Operasyon sonrası AF'nin sıklığında artış teknik faktörlerden ziyade hastaların yaşına bağlı olduğu düşünülmektedir (29).

Atriyal fibrilasyonun kardiyovasküler sonuçları

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

Ölüm: Diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile ölüm oranları iki katına çıkmaktadır (7,30).Yalnızca antitrombotik tedavinin AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir (31).

İnme: AF'de inme çoğunlukla ağırdır ve uzun vadeli özürlülük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. İnmelerin yaklaşık beşte biri AF'ye bağlıdır; bunun da ötesinde, tanı koyulmamış “sessiz AF” olasılıkla bazı “kriptojenik” inmelerin nedenidir (30,32).Paroksizmal AF kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır (33).

Hospitalizasyon: AF aritmilere bağlı hastaneye yatışların üçte birinden sorumludur. Akut koroner sendrom, kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi bu yatışların ana nedenlerdir.

Kognitif bozukluklar: Vasküler demans da dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğu AF'ye bağlı olabilir. Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir (32).

Yaşam kalitesi: AF'si olan hastalarda yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi bozulmaktadır. AF'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere, genel popülasyona veya sinüs ritminde koroner kalp hastalığı olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir (34).

Sol ventrikül fonksiyonu: Çoğunlukla düzensiz yüksek ventrikül hızı, atriyal kontraktıl fonksiyon kaybı ve artmış diyastol sonu LV dolum basıncı ile bozulmaktadır. Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması AF hastalarında LV fonksiyonunu iyileştirebilir (1).

2.5. Atriyal fibrilasyon sınıflandırması

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

İlk kez AF sergileyen her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, **ilk kez tanı alan AF'si** olan bir hasta olarak kabul edilmektedir.

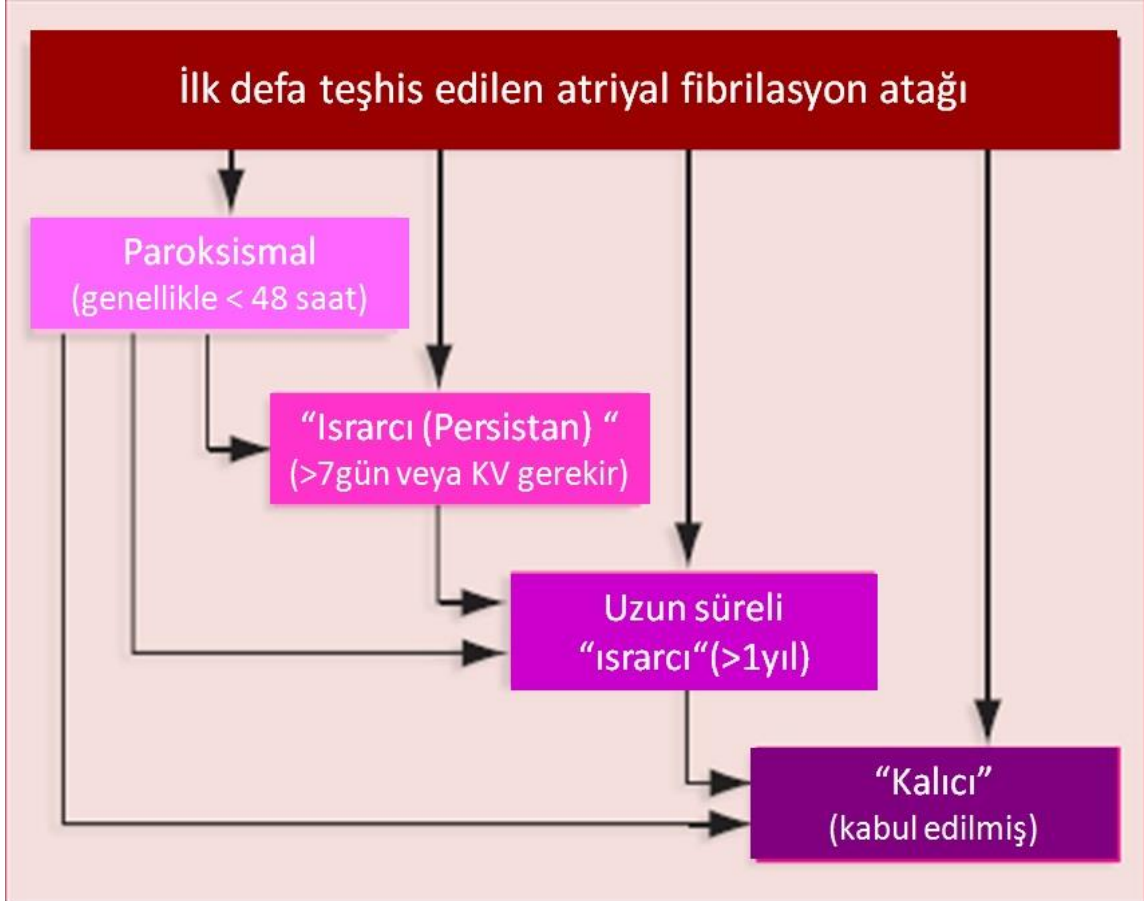
Paroksizmal AF çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir, bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

Israrcı (persistan) AF bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (KV) ile sonlandırma gerektiğinde mevcuttur.

Uzun süreli ısrarcı AF bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüştür.

Kalıcı AF, aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritm kontrolü girişimleri, tanım itibarıyla, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden adlandırılmaktadır.

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



Şekil 1. AF sınıflandırılması. KV = kardiyoversiyon. Aritmi paroksismalden ısrarcıya, uzun süreli ısrarcı ve nihayetinde kalıcı (kabul edilen) AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir.

AF; yapısal bir kalp hastalığına bağlı olarak gelişebileceği gibi, kalp dışı nedenlere bağlı da ortaya çıkabilir. Bu nedenle sınıflandırmada altta yatan hastalıklar da dikkate alınır.

AF, yapısal bir hastalığa veya herhangi bir sistemik hastalığın tetiklemesine bağlı olmaksızın oluşabilir. Bu durum "lone AF(tek başına AF)" olarak tanımlanır (35). Ayrıca bu tabloya idiyopatik, esansiyel, primer, kriptojenik AF'de denilmektedir. Daha düşük tromboembolik risk ve yapısal kalp hastalığı bulunmamasından dolayı antiaritmik ilaçların daha güvenli kullanılabilmektedir. Hipoglisemi, cerrahi, enfeksiyonlar, kafein,

alkol, şarap, muz, çikolata, tiramin içeren besinler ve ilaçlara bağlı lone AF tetiklenebilir (Tablo 1).

Klinikte en sık AF sınıflaması Şekil 1’de özetlendiği gibi süreye göre yapılmaktadır. Bunun dışında AF; etyoloji, semptom, ventriküler hız, EKG’deki görünüm, başlangıç şekli, elektrofizyolojik özellikler ve radyofrekans ablasyona yanıtı göre de sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Çeşitli parametrelere göre AF'un sınıflandırılması

Ayırt edici özellik	Sınıflandırılmış	AF Örnekleri	
Etiyoloji	Lone	Kalp Kapak Hastalığı	Diğer
Semptom	Semptomlu	Semptomsuz	
Ventriküler Hız	Hızlı	Kontrollü	Yavaş
Yüzey EKG Görünümü	Kaba Dalgalı	İnce Dalgalı	
Zaman İçindeki Seyir	Paroksizmal	Persistent	Permanent
Başlangıç Şekli	Vagal	Duraklamaya Bağlı	Adrenerjik
Elektrofizyolojik Özellikler	Organize	Kaotik	
Fokal RF Ablasyona Yanıt	Fokal	Fokal Olmayan	

RF: Radyofrekans, EKG: Elektrokardiyografi, AF: Atrial Fibrilasyon

2.6. Atrial fibrilasyonda tetikleyici mekanizmalar

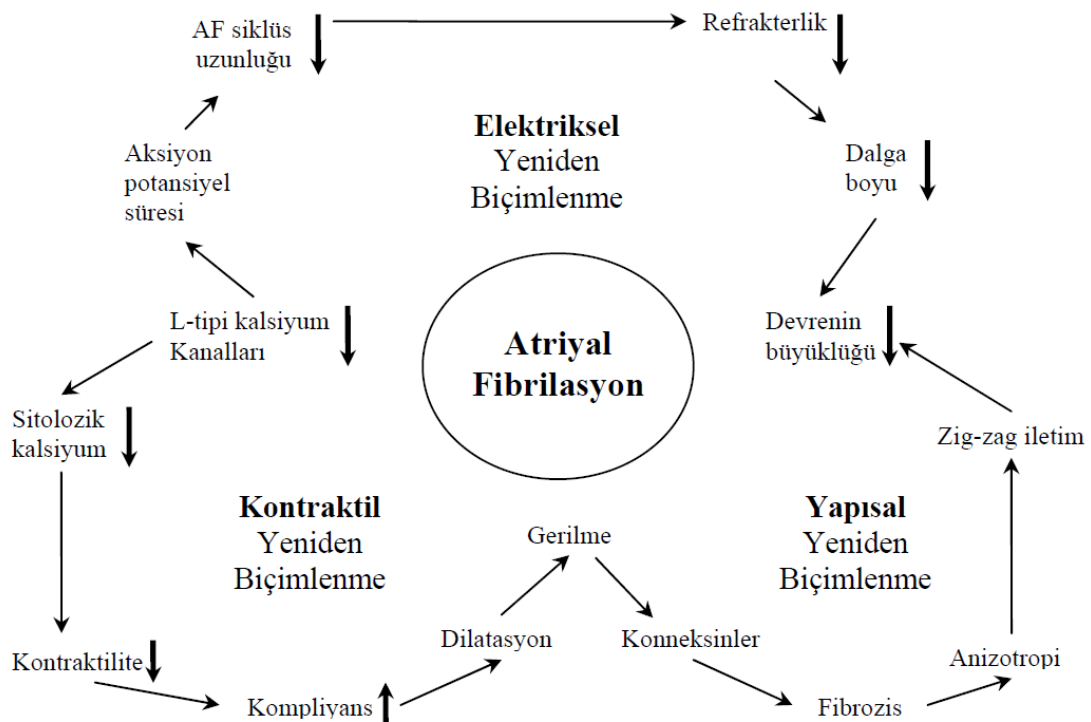
2.6.1. Atrial faktörler

Atrial fibrilasyon öncesinde gözlenen değişimler;

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde hem de atriyumlarda yavaş ancak progresif bir yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriyumlarda, fibroblastların miyofibroblastlara proliferasyonu ve farklılaşması, artmış bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin belirgin özellikleridir. Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF’nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentran devreye izin vermektedir (1).

Atriyal fibrilasyonun sonucunda ortaya çıkan değişimler;

AF'nin başlamasından sonra, atriyal elektrofizyolojik özellikler, mekanik işlev ve atriyal altyapı değişimleri farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik sonuçlar ile meydana gelmektedir (36). İnsanlarda AF'nin ilk günlerinde atriyal efektif refrakter döneminin kısaldığı gösterilmiştir (37). Elektriksel yeniden şekillenme süreci AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Refrakter dönemin kısaltmasının altında yatan ana hücresel mekanizmalar L tipi Ca^{2+} içeri akımının azaltılması ve içeri rektifiye K^{+} akımlarının arttırılmasıdır. Normal atriyal refrakterliğin geri kazanımı sinüs ritminin yeniden sağlanmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmektedir. AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl işlev de bozulmaktadır. Atriyal kontraktıl işlev bozukluğunun ana hücresel mekanizmaları, içeri Ca^{2+} akımının down-regülasyonu, intraselüler Ca^{2+} depolarından Ca^{2+} salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimidir (1). “Tek başına” AF'si (Lone AF) olan hastalarda da, fibrozis ve inflamatuvar değişimler belgelenmiştir (14).



Şekil 2. AF’de atriyal yeniden biçimlenme (kaynak 38’den düzenlenerek alınmıştır).

Tablo 2. AF ile ilişkili yapısal anormallikler

Ekstraselüler matriks değişimleri İnterstisyel ve replasman fibrozisi İnflamatuvar değişiklikler Amiloid birikimi
Miyosit değişimleri Apopitoz Nekroz Hipertrofi Farklılaşmama Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen)
Mikrovasküler değişimler
Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)

2.6.2. Elektrofizyolojik mekanizmalar

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

2.6.3. Fokal mekanizmalar

AF'nin başlamasına ve devam etmesine potansiyel olarak katkıda bulunan fokal mekanizmalar ve odaklar hayli ilgi çekmiştir (39). Bu odakların en bilineni pulmoner ven ağzlarında iken, süperior vena cava, Marshall ligamanı, sol posterior serbest duvar, krusta terminalis ve koroner sinüste de odaklar saptanmıştır (40,41). Hücrel fokal aktivite mekanizmaları hem tetiklenmiş aktivite hem de reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler (PV'ler) atriyal taşiaritmileri başlatmak için daha güçlü bir potansiyele sahiptir. Çoğunlukla PV'ler ve sol atriyum arasındaki bileşkede veya bu bölgeye yakın bir yerde lokalize olan, yüksek bir baskın frekansa sahip bölge ablasyonu paroksizmal AF'si olan hastalarda AF döngü uzunluğunun progresif şekilde uzaması ve sinüs ritmine dönüş ile sonuçlanırken, ısrarcı AF'de, yüksek baskın frekansa sahip bölgeler tüm

atriyum boyunca yayılmaktadır ve ablasyon veya sinüs ritmine dönüşüm daha zordur (1).

2.6.4. Çoklu dalgacık hipotezi

Fraksiyone dalgaların atriyum boyunca yayılarak, yeni yavru dalgaları olusturduğunu ileri süren çoklu dalgalar hipotezini Moe ve arkadaşları geliştirmiştir (42). Bu hipoteze göre, AF atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen (wavefront) dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir. Paroksizmal AF'si olan çoğu hastada, aritminin lokalize kaynakları tanımlanabilirken, bu tip girişimler ısrarcı veya kalıcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla başarılı olmamaktadır (1). Bu hipotez uzun yıllar boyunca AF'nun ana oluşum mekanizması olarak kabul edilmiştir. Ancak deneysel ve klinik çalışmalar bu düşünceye karşı veriler sunmaktadır. Birçok gözlem anormal atriyal substratın önemini vurgulamaktadır.

2.6.5. Genetik yatkınlık

AF, özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir (43). Geçmiş yıllarda, AF ile ilişkili birçok kalıtsal kardiyak sendrom tanımlanmıştır. Hem kısa ve uzun QT sendromları hem de Brugada sendromu çoğunlukla AF'yi içeren supraventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmektedir (44). AF ayrıca hipertrofik kardiyomiyopati, ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon formu ve PRKAG genindeki mutasyonlar ile ilişkili anormal LV hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal durumlarda sıklıkla meydana gelmektedir. Diğer ailesel AF formları atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar, kardiyak sodyum kanal geni SCN5A'da fonksiyon kaybı mutasyonları veya bir kardiyak potasyum kanalında fonksiyon kazanımı ile ilişkilendirilmektedir (45,46). Ayrıca, PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın çeşitli gen lokusları popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF ve kardiyolojik inme ile ilişkilendirilmektedir (47). AF'nin başlamasında ve devam etmesinde diğer genetik defektlerin fizyopatolojik rolü henüz bilinmemektedir.

2.7. Atriyal Fibrilasyonla İlişkili Klinik Durumlar

2.7.1. Atrioventriküler ileti

AF'si ve normal bir iletim sistemi olan hastalarda [aksesuar yolların veya His-Purkinje işlev bozukluğunun yokluğunda], atrioventriküler düğüm aşırı ventrikül hızlarını engelleyen bir hız filtresi görevi görmektedir. Atrioventriküler iletimi sınırlayan ana mekanizmalar atrioventriküler düğümün intrensek refrakterliği ve gizli (concealed) iletimdir. Atrioventriküler düğüme ulaşan elektriksel impulslar ventriküllere iletmeyebilirler ancak atrioventriküler düğüm refrakterliğini değiştirerek müteakip atriyal vuruları yavaşlatabilir veya bloke edebilir (1). Atriyal hız göreceli olarak düşük olduğunda ventriküler yanıt hızlı olma eğilimindedir, bunun tersi olarak da yüksek hızlardaki atriyal hızlarda düşük bir ventriküler yanıt oluşma eğilimindedir (48).

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

Pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, hızlı ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ventrikül hızları meydana gelebilir. AF'si ve pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, atriyal/aksesuar yol refrakter periyodu uzatmadan atrioventriküler nodal iletimi yavaşlatan bileşimlerin uygulanması (örn., verapamil, diltiazem ve digitalis) aksesuar yol aracılığıyla iletimi hızlandırabilir ve ölümcül ritm bozuklarına yol açabilir (1).

2.7.2. Miyokardiyal ve hemodinamik değişiklikler

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

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

AF’nin başlamasından sonra koordine atriyal mekanik fonksiyonun akut kaybı kardiyak debiyi %5-15 oranında azaltmaktadır. Bu etki atriyal kontraksiyonun ventrikül dolumuna anlamlı olarak katkıda bulunduğu, azalmış ventrikül uyumuna sahip hastalarda daha belirgindir. Yüksek ventrikül hızları kısa diyastolik aralığa bağlı olarak ventrikül dolumunu sınırlamaktadır. Hıza bağlı ventriküller arası veya ventrikül içi iletim gecikmesi sol ventrikülde disenkroniye yol açabilir ve kardiyak debiyi daha da azaltabilir. Buna ilave olarak, ventrikül hızının düzensizliği kardiyak debiyi azaltabilir. Güç-aralık ilişkileri nedeniyle, RR aralıklarındaki dalgalanmalar çoğunlukla nabız defisiti ile sonuçlanacak şekilde, müteakip kalp vurumlarının güçlerinde büyük bir değişkenliğe neden olmaktadır (1).

Ventrikül hızlarının 120-130 bpm’nin üzerine ısrarcı şekilde yükselmesi ventriküler taşikardiyomiyopatiye neden olabilir (49). Kalp hızı azalması normal ventrikül fonksiyonunu yeniden sağlayabilir ve daha fazla dilatasyonu ve atriyum hasarını engelleyebilir.

2.7.3. Tromboembolizm

İlişkili risk faktörlerine bağlı olarak ,AF’ de yıllık inme riski %3 ile %8 arasındadır (50). AF’si olan hastalarda inme ve sistemik embolizm riski altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir (51). AF’deki “akış anormallikleri” azalmış sol atriyal apendiks (LAA) akış hızları ile birlikte, sol atriyum içinde staz şeklinde ortaya çıkmakta ve transözofageal ekokardiyografide (TÖE) spontan eko-kontrast olarak görüntülenmektedir. “Endokardiyal anormallikler” progresif atriyal dilatasyon, endokardiyal denüdasyon ve ekstraselüler matriksin ödemli/fibroelastik infiltrasyonunu içermektedir. LAA valvüler olmayan AF’de baskın embolizm kaynağıdır (>%90)(49).“Kan bileşeni anormallikleri” AF’de iyi tanımlanmış olup inflamasyon ve büyüme faktörü anormalliklerinin yanı sıra, hemostaz ve trombosit

aktivasyonunu içermektedir (51). Ayrıca CRP seviyeleri de AF'lu hastalarda normale göre yüksektir ve bu durum artmış inme riski ile ilişkilidir (52).

2.8. Atriyal Fibrilasyon ve İnflamasyon

AF ile inflamasyon arasında ilişki eskiden beri tahmin edilmektedir, ilk defa miyokardit ve perikardit hastalarında AF sıklığının arttığı görülmesi üzerine bu konu ilgi çekmeye başlamıştır (53,54). Bruins ve ark. AF inflamasyon hipotezini koroner arter bypass cerrahisi (CABG) sonrası hastalarında gözlemleyerek ortaya atmışlardır. Buna göre operasyonun 2. ve 3. gününde AF sıklığı en yüksek olup CRP düzeyinin en yüksek olduğu döneme denk gelmektedir (55). Bu çalışmayla postoperatif AF'nin inflamasyona bağlı olabileceği ve bu durumun antinflamatuar tedaviyle engellenebileceği bildirilmiştir. Takiben Maxient ve ark. paroksizmal AF hastalarının önemli bir oranda kanda miyozin ağır zincire karşı otoantikör saptamışlar ve paroksizmal AF'de inflammatuar otoimmün mekanizmanın rol alabileceğini belirtmişlerdir (56).

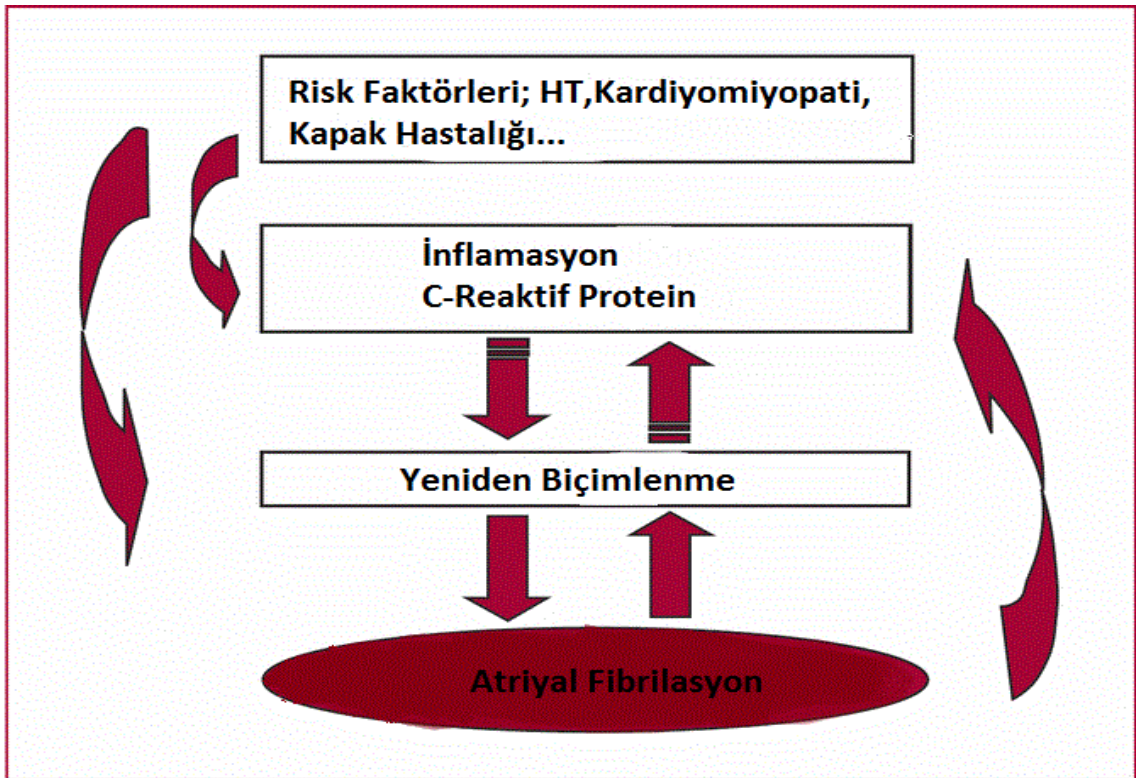
Postoperatif hastaları içermeyen AF hastalarında CRP düzeylerinin yükseldiğini ilk kez Chung ve ark. gösterdiler (57). Bu çalışmada AF hastalarında hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, ayrıca persistan AF'li hastalarda paroksizmal AF'lilere göre hs-CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışma inflamasyonun AF'nin başlamasının yanında süreklilik kazanmasında da etkisinin olduğunu göstermiştir.

Dernellis ve ark. yaptığı çalışmada paroksizmal AF'de kardiyoversiyon ile normal ritme döndürülemeyen hastalarda CRP düzeylerini daha yüksek saptadılar, bu çalışmayla da inflamasyonun AF'de kardiyoversiyona dirençte etkili olduğunu ortaya atmışlardır (58).

AF hastalarında çeşitli çalışmalarda yapılan atriyal doku biyopsi örneklerinde kontrol gruba göre belirgin olan inflammatuar ve oksidatif hasar bulguları izlenmiştir (59-63). Frustaci ve ark. lone AF'li hastalardan katater yoluyla sağ atriyum ve sağ ventrikülden biyopsi alarak incelediler, AF'li hastalarda kontrol grubuna göre atriyum örneklerinde anlamlı olarak fazla inflammatuar hücre tespit edildi. Hastaların ventrikül biyopsilerinde inflamasyon izlenmedi. Bu hastaların %66'sında gizli atriyal miyokardit

bulguları izlenmiştir, böylece lokal atriyal inflamasyonun AF için substrat olabileceği gösterilmiştir (63).

AF’de inflamasyonla ilgili ilk geniş veriler Aviles ve ark. tarafından Cardiovascular Health Study verilerinin geriye dönük analizi ile elde edilmiştir (64). Bu çalışmada 5806 hastanın ortalama 7.8 yıllık takibinde CRP düzeyleri yüksek olanlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda AF geliştiği saptandı. Bu çalışmada inflamasyonun sadece AF varlığını değil gelecekte AF gelişmesini de öngördürebileceği ortaya atılmıştır.



Şekil 3. Atriyal Fibrilasyonda İnflamasyonun Rolü. İnflamasyon AF’nin başlamasını ve idamesini uyarmaktadır. (Kaynak 65’ten düzenlenerek alınmıştır).

Birçok güncel çalışmada AF ile serum ve plazma vasküler inflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmıştır (66-71). Bunların en bilinenleri CRP, interlekin 1(İL-1), İL-6, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa’dır. AF hastalarında, CRP atriyal dokuda miyokardiyal hücre membranına bağlanır ve kompleman sistemi üzerinden doku hasarında rol alır (72,73). İL-6 ‘nın hem sitoprotektif hem de proinflamatuvar etkisi vardır (74). Bu mediatör, T hücresi, makrofaj ve endotel hücresinde üretilir ve CRP, Serum Amiloid A, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ile karşıt düzenleyici TNF alfa ve

İL1 beta sentezini uyarır. Birçok çalışmada sağlıklı kontrollere göre AF hastalarında İL-6 seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (75-78).

Monosit ve makrofajlardan salınan TNF alfa immün sistem aktivasyonunda başlatıcı role sahiptir. İL-1 beta ve bakteriyel endotoksin, TNF alfa salgılanmasını uyarır ve akut lokal inflamasyonu başlatır. AF hastalarında kontrol gruba göre kanda TNF alfa düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (79). CABG ve kapak cerrahisi sonrası artmış lökosit düzeyleri ile de AF sıklığı korole bulunmuştur (80).

2.8.1. Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), İnflamasyon ve Atriyal Fibrilasyon

RAAS aktivasyonu kardiyovasküler hastalıklarda çok önemli rol oynamaktadır. Angiotensin (Ang) 2 ; kan basıncı kontrolü, damar düz kası kasılması, sürrenal bezden aldosteron salınımı ve böbrekten sodyum geri emiliminde anahtar görevi gören bir hormondur. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve Ang 2, AF patogenezinde elektrofizyolojik ve yapısal yeniden biçimlenmede görev alır (81,82). Deneysel çalışmalar Ang 2'nin çeşitli proinflamatuvar özelliklerini ortaya koymuştur. Nükleer faktör KappaB (NF-KB)'nin anahtar rolü oynadığı bu inflamatuvar kaskad çeşitli mediatörlerinin üretimini uyarmaktadır. Ang 2; İL-6, İL-8, TNF alfa, interferon (İNF) gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1, intraselüler adezyon molekülü (İCAM)-1, kemoatraktan protein (MCP)-1 gibi adezyon moleküllerin, lökosit adezyon ve migrasyonunda rol alan P-Selektin ve S-Selektin'lerin üretimini uyarır. Ayrıca Ang 2, sitokin tarafından uyarılan nötrofil kemoatraktan (CİNC), makrofaj inflamatuvar protein (MİP)-2 ve T lenfositleri etkileyen sitokin ailesinden olan RANTES gibi kemokinlerin salınımlarını uyararak nötrofil göçünü tetikler (82-84). Ang 2 inflamasyonda önemli rol aldığı gibi, inflamasyon da Ang 2 salınımını uyarır. Ang 2 sadece sistemik dolaşımda bulunmaz, atriyal dokuda lokal olarak bulunan ACE, Ang 2 üretimini sağlar. AF'nin atriyal dokuda Ang 2 reseptör üretimini uyardığı histolojik olarak kanıtlanmıştır (85,86). Cardin ve ark. artmış Ang 2 ile atrial dokuda hücre ölümü, lökosit infiltrasyonu, RAAS aktivasyonu, inflamasyon ve AF ilişkisini göstermişlerdir (87).

AF patogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı artık net biçimde bilinmektedir. Son yıllarda yeni AF gelişimini engelleme veya oluşmuş AF'nin nüksünü ve kronikleşmesini önlemek amacıyla “upstream tedavi” olarak kullanılan ACE

inhibitörleri, angiotensin reseptör blokerleri, aldosteron antagonistleri, steroidler, C vitamini ve poliansature yağlar inflamasyonu engelleme mekanizmasına dayanmaktadır (1, 68).

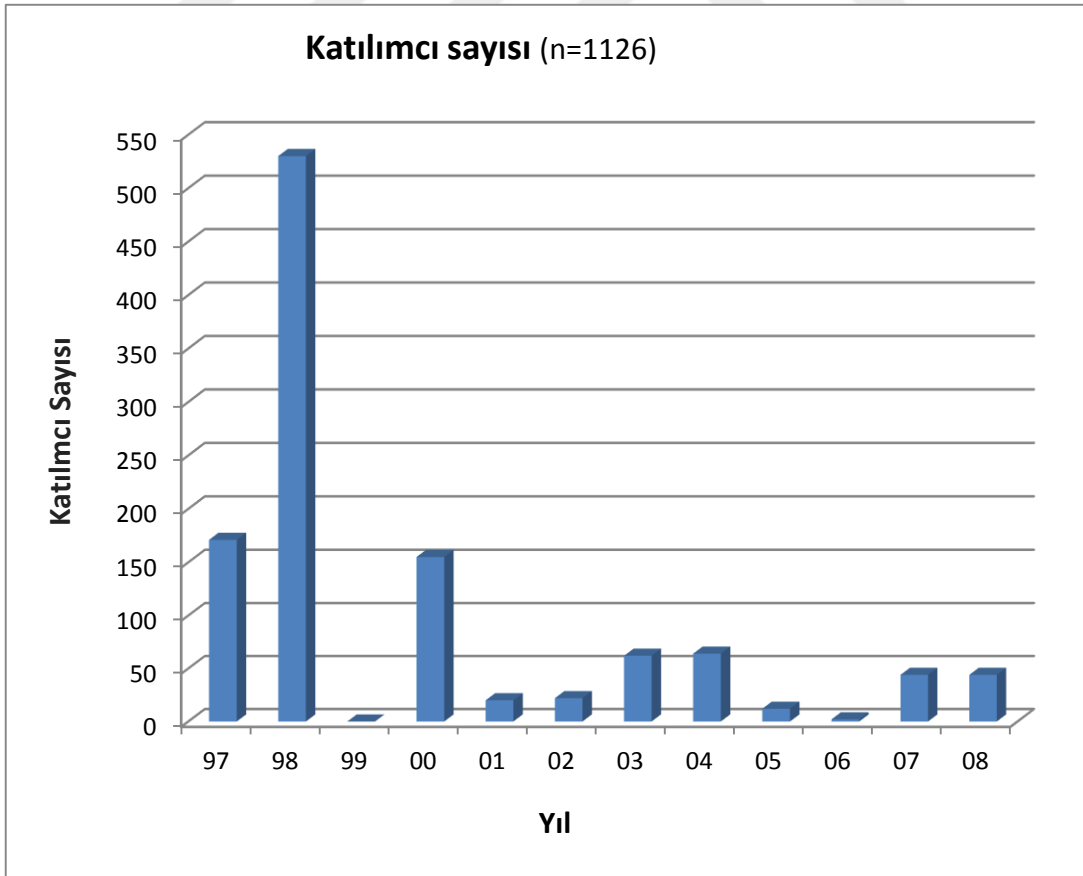
2.9. Kronik Hastalık Patogenez Hipotezi

Artmış yangının çok önem taşıdığı türk yetişkinlerind e antijen niteliğine bürünen hasarlı proteinler ile antikor görevi yapan HDL ,apoA-1 ,apoA-2 apoE SHBG gibi koruyucu serum proteinleri arasında oksidatif stresin seyri sırasında otoimmün oluşumlar meydana gelir..metS,diyabet,KKH,kronik böbrek hastalığı gibi kardiyometabolik hastalıklar için bu süreçler başlıca belirleyicilerdir.Artmış yangının altında Lpa proteinin üzerindeki fosfolipidlerin oksidasyonu yatmaktadır.PAF benzeri lipid olan bu maddeler özellikle makrofajların membranındaki reseptörleri etkinleştirerek hücrenin bir dizi yangı cevabını indükler.tromboz yangı ve agregasyona katkıda bulunur.bu yangı cevabı PAF-AH [lp ilişkili fosfolipaz A2] tarafından dengede tutulabilirken PAF-AH konsantrasyonunun eksikliği sonucu aşırı yangıya eğilim ve otoimmün etkileşim gelişir. Otoimmün etkileşim ve kompleman aktivasyonu kanda ASP[asilasyon uyarıcı protein] düzeyini yükseltir.Hasara uğrayan proteinlerin başında Lpa ApoB, SHBG, apoE, apoA1, ADMA[asimetrik dimetilarginin], kreatinin, adinopektin, HDL gelir. artmış yangı, bazı proteinlerin hasar görmesi ve koruyucu proteinlerimizin immün etkileşim başlatıp sürece dahil olan hasarlı proteinin ve koruyucu proteinin cinsine göre diyabet, prediyabet, aterosklerotik vasküler hastalık gibi çeşitli kronik hastalıkların altındaki patogenezi açıklar. Bu çalışmamızda kronik atrial fibrilasyonun altındaki sebebin koruyucu protein işlev kusuru eşliğinde otoimmün etkileşim olup olmadığı tezimizin ana amclarından birini oluşturmaktadır.

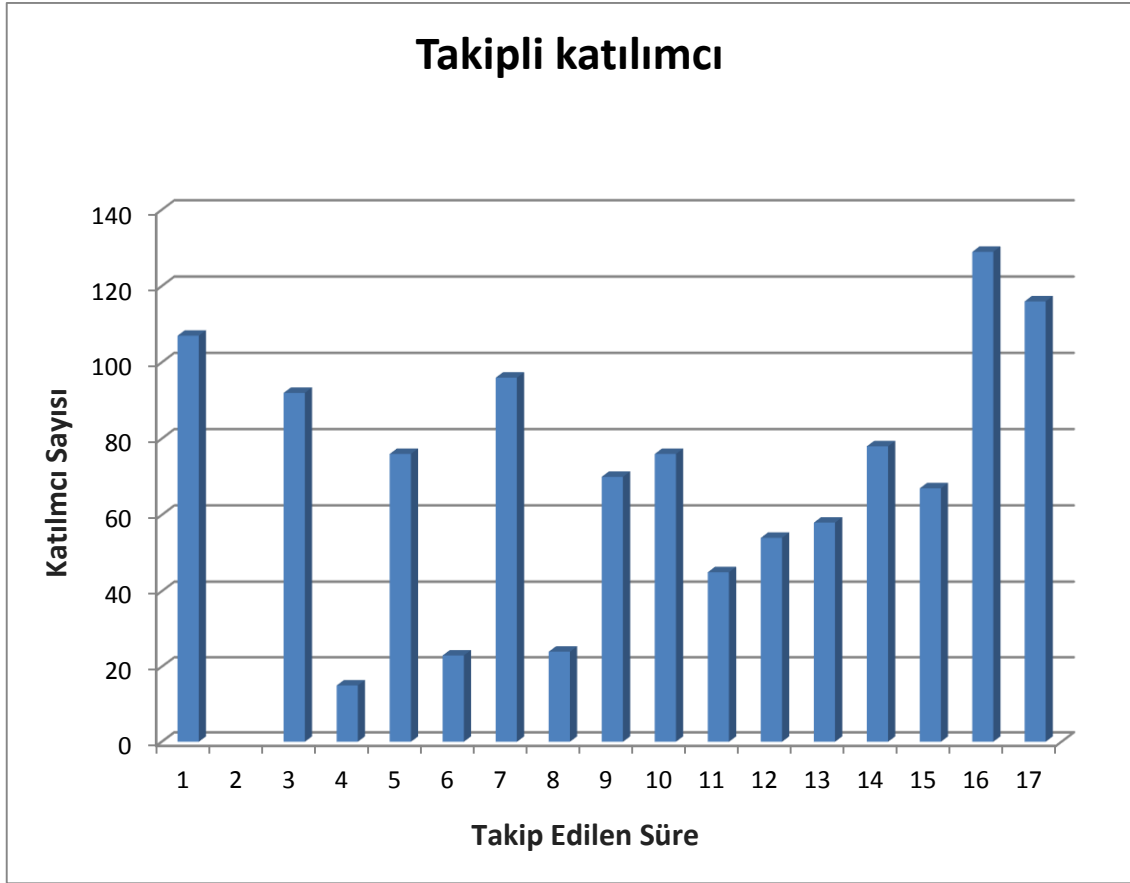
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu:

Çalışmaya hasta grubu olarak TEKHARF çalışması 1990 taramasından sonra EKG kaydında sürekli AF saptanan 110 kişi alındığı gibi, aynı dönemlerde yaklaşık 1:10 oranında olup yaş ve cinsiyet bakımından nisbeten yakın olan 1126 kişilik kohort katılımcısı da karşılaştırma amacıyla (568 erkek ile 558 kadın) çalışma kapsamına alındı. Kohortun %62.3'ünde 1997/'98 yılı başlangıcı oluşturdu, 75 persentil 2000 yılında katılmıştı (Şekil 6). En geç 2008 yılı katılımcıları dahil edildi. Fizik muayenede oskültasyonda kardiyak üfürüm saptananlar ve genç (<35) yaştakiler çalışmaya alınmayıp geleneksel kardiyovasküler risk göstergeleri tama yakın bulunanlar dahil edildi. AF'lularda bu aritminin ilk kaydedildiği tarama yılı referans alındı. Tarama 1990 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nce onaylanmıştı. Kohorttaki bireyler taramayla ilgili açıklama notunu okuyup bilgilendirilmiş rıza formunu imzaladılar.



Şekil 6. Kontrol grubunun yıllara göre dağılımı



Şekil 7. Kontrol grubunun takip süresi

Ölçümler ve tanımlar

Kan basıncı birey oturur pozisyonda iken sağ koldan bir Erka sfigmomanometresi ile iki kez ölçüldü. İlk ölçüme en az 5 dakika dinlenmekten sonra geçildiği gibi, iki ölçüm arasında en az 5 dakika ara ile ve Alman Ulusal Kan Basıncı Programı'na istenen tekniğe uygun biçimde yapıldı. Değerler kabilse en yakın 2 mmHg olarak kaydedilip analizler için iki okumanın ortalama değeri kullanıldı.

Bel çevresi kişi ayakta dururken, iç çamaşırının üzerinden, hafif ekspirasyon sonucunda alt kaburga kenarıyla crista iliaca ortasındaki düzeyden bir mezüre ile ölçüldü.

Metabolik sendrom tanımında NCEP ATPIII tarafından önerilen kriterlere uyulmakla birlikte^[24], prediyabet için serum açlık glukozu 100-125 mg/dl¹, bel çevresi ölçütü için erkekte ≥ 95 cm modifikasyonu yapıldı.

Diabetes mellitus tanısı için ilaçla tedavi altında bulunma, açlık serum glukozu ≥ 126 mg/dl veya tokluk glukozu ≥ 200 mg/dl¹ düzeyleri alındı.

Hipertansiyon terimi ≥ 140 mmHg sistolik ve/veya ≥ 90 mmHg diyastolik kan basıncı ya da antihipertansif tedavi altında bulunanlar için tanımlandı.

Fiziksel aktivite, katılımcı tarafından giderek artan sırayla aşağıdaki şemaya göre 4 katagoriye ayrıldı

derece-1 memur, terzi günlük 1 km den az yürüyüş

derece-2 tamirci, ev işçisi günlük 1-2 km yürüyüş

derece-3 taş duvar ustası, marangoz günlük 4 km yürüyüş

derece-4 ağır işçilik, çiftçi, günlük düzenli spor (onat 1992)

Kan örnekleri analiz edilene kadar -75 derecede saklanmak üzere 1000 g de çevrildi ve soğuk jel paketleri üzerinde İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü biyokimya laboratuvarına gönderildi. apoA-1 apo-B, Lp(a) ve CRP serum düzeyleri BN PrpSpec analizör tarafından nefolemetri ile ölçüldü.[siemens healthcare diagnostic, Almanya}. Plazma fibrinojen düzeyi ise Fibrintimer coagulometre ve Multifibrin U kiti kullanılarak modifiye C₆₀₀ yöntemi ile ölçüldü.[siemens healthcare diagnostik, Almanya]. İnsülin, SHBG ve total testosteron düzeyleri Roche kitleri ve Elecsys 1010 immunoanalizör kullanılarak kemiluminesens immunometrik yöntem ile tespit edildi.

Atriyal fibrilasyon tanımı:

- a) P dalgası yokluğu,
- b) şekil, büyüklük ve ara bakımından düzensiz ve dakikada 350-600 hızındaki f dalgalarının varlığı (ince fibrilasyon için V1 derivasyonunda da aranarak) ve
- c) QRS kompleksleri aralarının mutlak düzensizliği kriteriyle tanımlandı.

AF gelişmesine ilişkin incelenen değişkenler:

AF gelişimi için nedenler olarak, kan basıncı, lipid ve lipoproteinler, yaş, cinsiyet ve yangı göstergeleri ele alındı.

İnisyel AF'ü belirleme konusunda incelenen değişkenlerin öncelik ettiği süre:

İnisyel AF un kaydedildiği taramaya ortanca olarak 2 yıl [çeyrek dilimler arası 1 ile 4 yıl] öncelik eden taramadaki antropometrik ve biyokimyasal değerler başlangıç

değerleri sayıldı. Amaç, AF'un gelişmesine ilişkin yangı ve bağışıklık sistemi kusuru alanında bilgi sahibi olmaktır. AF gelişmemiş kohortla kıyaslamada cinsiyet ve özellikle yaş farkını gidermek amacıyla, cinsiyet ve yaşın sabit tutulduğu marjinal ortalama değerleri tahmin edildi.

Veri analizi:

Parametrik veriler ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca, nonparametrik veriler sayı ve sıklık (%) olarak ifade edildi. İki grup arasında demografik verilerden parametrik olanlar student t testi, nonparametrik olanlar χ^2 testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için 10'luk logaritmik transformasyon uygulandı. Çapraz tabülasyon değerleri asemptotik anlamlılık uygulanarak değerlendirildi. Marjinal tahmini ortalama değerleri için anlamlılık eşleşmiş kıyaslama yöntemi ile ve Bonferroni çoklu karşılaştırma için ayarlama yapılarak incelendi. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz Windows için SPSS-10 programı (SPSS Inc., Chicago, III, Nr.9026510) ile yapıldı.

4. BULGULAR

TEKHARF Çalışması 1990 taramasından sonra kaydedilen 110 sürekli AF olgusu mevcut olup bunların 87'si inisyale AF'du. Yaşları 65.6 ± 11.3 idi. İnisyale AF gelişmesi 1993 ile 2014 yıllarında, ortanca 2006 Mayısında (çeyrek dilimler arası 2000; 2014) kaydedildi. İnisyale AF gelişen bireylerin 57'sinde takip de yapılabildi. Takip 1-16 yıl arasında değişirken, ortalama 4.91 ± 3.41 yıl, ortanca 24 ay (çeyrek dilimler arası 20; 72 ay) idi; toplam 540 kişi-yılı izleme kaydedildi.

Karşılaştırılan kohort 1126 katılımcıdan ibaret olup başlangıçta ortalama 48 (± 11.3) yaşında idi. Çalışmaya katılımları ortalama olarak 2000 yılı ortasıydı. Kohort bireyleri 0-16 yıl takip edildi [şekil7].; ortalama 9.0 ± 5.25 yıl, ortanca 9 yıl (çeyrek dilimler arası 4; 14 yıl), toplam 10,130 kişi-yılı izlendi. Kohorttan 175 kişi (%15.5) takipte öldü (bin kişi-yılında 17.3 kişi). Takipli prevalan AF'luların 34'ü (%35.4) (genelde bin kişi-yılında 63 kişi), takipli insidan AF'luların 21'i (%36.8) kaybedildi (ikisinde de $p < 0.001$).

Kontrol kohortunun ve AF'lu 110 katılımcının 18 parametreye ilişkin başlangıç değerleri yaş ayarlı olarak kadın ve erkekte ayrı ayrı (Tablo 3a) ve cinsiyet ve yaş-ayarlı biçimde genel örneklemede (Tablo 3) açıklanmıştır. Görüldüğü gibi, kontrol kohorta göre AF'lu katılımcılarda apoB (%19 oranında) ve total kolesterol (%8 oranında) hem erkekte, hem de kadında anlamlı olarak düşüktü. AF'lu kadınlarda ayrıca LDL-kolesterol ile açlık insülin düzeyinde anlamlı düşüklük, sistolik KB ile SHBG düzeyinde anlamlı yükseklik kaydedildi. Açlık trigliseridi iki cinsiyette de düşük olmakla birlikte, yalnız erkeklerde sınırda anlamlı ($p=0.052$) biçimde (1/6 oranında) düşük bulundu. İlgi çekici biçimde MetS'un komponentlerinden bel çevresi, açlık insülin ve glukozu, HDL-kolesterol gibi, apoA-I, Lp(a), CRP, fibrinojen ve total testosteron düzeyleri iki grupta benzer bulundu. AF'lu erkekte ya da kadında olsun, sigara hiç içmemiş olanların oranı önemli ölçüde yüksekti.

Bu bulgular AF'un bağımsız öngörücülerini araştırmak amacıyla çoklu lojistik regresyon analizlerinde üç modelde kullanıldı. İlk modelde tüm AF varlığı için yaşla birlikte 6 değişken incelendi (Tablo 4). Apo B düşüklüğü ile yaşlanma çok benzer nispi risk ile AF için erkekte ve kadında anlamlı bağımsız ilişki gösterdi. Sigara içiciliği

bağımsız koruyuculuk yönünde eğilimli olarak ortaya çıkarken, sistolik kan basıncı, trigliserid ve glukoz seviyeleri anlamlı görünmedi.

İnisyel AF için iki model uygulandı. Trigliserid ve sistolik KB yerine hipertansiyon varlığı Model 2’de incelendi. Hipertansiyon sistolik KB’ndan daha iyi bir öngörü (RR 1.38 [%95 GA 0.81; 2.35]) sergilemekle birlikte, bağımsız anlamlılıktan uzak kaldı. Model 3’te apoB ve yaşı yanı sıra kadında SHBG yüksekliği, erkekte bel çevresi genişlemesi, inisyel AF’un anlamlı birer öngörücüsüydu. Sigara içiciliği –diğer modellerdeki gibi- anlamlılığa ulaşmasa da, AF gelişmesinden (bağımsız biçimde) yarı yarıya koruyor göründü.

Tablo 3. Örneklemede cinsiyet ve yaş-ayarlı başlangıç değişkenlerin prevalan ve insidan

	AF yok (n=1126)			AF var (n=110)			
	n	Ort.	SE	N	Ort.	SE	p-değeri
Yaş, yıl; cins K/E		58 558/568			58 67/43		
Bel çevresi, cm	1126	93.9	0.35	89	94.8	1.28	0.46
Testosteron, ¶ nmol/L	111	1.09	1.13	61	2.88	1.18	<0.001
Sistolik KB, mmHg	1126	132	0.7	110	136	2.3	0.082
Diastolik KB, mmHg	1126	83.4	0.4	110	81.9	1.33	0.29
Total kolesterol, mg/dl	1126	192.5	1.13	110	178	3.75	<0.001
HDL kolesterol, mg/dl	1126	42.9	0.37	97	42.5	1.35	0.78
Açlık trigliseridi, ¶ mg/dl	817	136.8	*1.02	100	122.2	1.05	0.046
Fasting glucose, mg/dl	1126	104	1.08	109	110	3.6	0.118
Lipoprotein(a) ¶ mg/dl	536	10.67	1.05	57	10.86	1.17	0.91
Apolipoprotein A-I, mg/dl	1126	135.3	0.92	80	138.9	3.5	0.86
Fasting insulin ¶ mIU/L							
SHBG ¶ nmol/L	680	42.7	1.06	56	50.8	1.08	0.094
LDL kolesterol, mg/dl	870	118.7	1.14	87	107	3.72	0.003
Apolipoprotein B, mg/dl	1116	117.8	1.09	80	96.4	4.16	<0.001
Fibrinogen, g/L							
Physical activity grade, I-IV							
C-reaktif protein, mg/L	231	4.17	1.10	84	2.64	1.17	0.018
Current/ former smoking, %							

¶ log-transformasyonlu. Bu değişkenlerde standart hata ortalama ile çarpılacak, ya da bölünecek.

Cinsiyet eşit dağılımlıydı.

Tablo 3a. Örnekleme ve atriyal fibrilasyon varlığında başlangıçtaki değişkenlerin 55 yaşa ayarlı tahmini marjinal ortalama (SE) değerleri

Kadın		AF yok (n=558)		Anova		AF var (n=67)	
	n	Ort.	SE	p-değeri	N	Ort.	SE
Bel çevresi, cm	558	93	0.5	0.69	50	93.7	1.8
Testosteron, ¶ nmol/L	383	0.841	1.08	0.47	39	1.02	1.29
Sistolik KB, mmHg	558	134.6	1.07	0.042	67	141.6	3.2
Diyastolik KB, mmHg	558	84.2	0.6	0.54	67	83.1	1.8
Total kolesterol, mg/dl	558	199.6	1.6	0.003	67	184.3	4.8
HDL kolesterol, mg/dl	558	47.4	0.56	0.68	53	46.6	1.87
Açlık trigliseridi, ¶ mg/dl	437	130.3	1.02	0.24	63	120.2	1.06
Açlık glukozu, mg/dl	558	103.5	1.6	0.019	42	115.5	4.8
Lipoprotein(a) ¶ mg/dl	268	12.2	1.07	0.73	35	13.15	1.22
Apolipoprotein A-I, mg/dl	558	144.1	1.4	0.43	49	140.2	4.7
Açlık insulini ¶ mIU/L	451	9.06	1.03	0.02	44	6.92	1.12
SHBG ¶ nmol/L	339	45.5	1.03	0.019	34	57.1	1.10
LDL kolesterol, mg/dl	444	123.1	1.65	0.005	50	108.1	5.0
Apolipoprotein B, mg/dl	553	119.2	1.56	<0.001	49	97.3	5.4
Fibrinojen, g/L	423	3.39	0.06	0.36	43	3.22	0.18
Fizik aktivite derecesi, I-IV	555	2.20	0.05	0.12	51	1.97	0.14
C-reaktif protein, ¶ mg/L	523	3.09	1.05	0.65	50	2.84	1.19
Sigara içen/ bırakmış, %	558	421	75.4	0.044	65	58	89.2
Erkek (n=568)		n	Ort.	SD	N	Ort.	SD
Bel çevresi, cm	568	94.8	0.5	0.56	39	95.9	1.8
Testosteron, ¶ nmol/L	349	22.3	1.09	0.96	22	21.9	1.42
Sistolik KB, mmHg	568	129.1	0.86	1.00	43	129.1	3.23
Diyastolik KB, mmHg	568	82.5	0.54	0.31	43	80.4	2.0
Total kolesterol, mg/dl	568	185.3	1.56	0.011	43	169.8	5.9
HDL kolesterol, mg/dl	568	38.4	0.5	0.95	38	38.5	1.95
Açlık trigliseridi, ¶ mg/dl	410	144.2	1.03	0.052	37	120.5	1.09
Açlık glukozu, mg/dl	568	104.5	1.4	0.63	42	101.7	5.5
Lipoprotein(a) ¶ mg/dl	268	9.23	1.07	0.87	22	8.85	1.27
Apolipoprotein A-I, mg/dl	568	126.3	1.2	0.2	31	133.4	5.3
Açlık insulini ¶ mIU/L	453	8.55	1.04	0.51	26	7.69	1.17
SHBG ¶ nmol/L	341	39.3	1.03	0.43	22	42.9	1.11
LDL kolesterol, mg/dl	426	114	1.5	0.17	37	106.2	5.4
Apolipoprotein B, mg/dl	563	116.4	1.5	0.001	31	93.9	6.5
Fibrinojen, g/L	421	3.16	0.05	0.15	32	2.86	0.2
Fizik aktivite derecesi, I-IV	565	2.56	0.04	0.19	43	2.37	0.14
C-reaktif protein, ¶ mg/L	520	2.43	1.05	0.51	34	2.09	1.24
Sigara içen/ bırakmış, %	564	123	21.8	0.011	43	16	37.2

¶ log-transformasyonlu. Bu değişkenlerde standart sapma ortalama ile çarpılacak, ya da bölünecek.

Kohorttan anlamlı ($p<0.05$) farklı AF'lu bireylerin değerleri koyu renkli, sınırda anlamlı ($p=0.05-0.9.9$) değerler italik olarak belirlenmiştir.

Tablo 3b. Örnekleme ve izlenen insidan atriyal fibrilasyonlu bireylerde kardiyometabolik akıbet ve ölüm oranları

	AF yok (n=1126)		AF var (n=57)		
	n	%	n	%	p-değeri
Metabolik sendrom	586	52.1	27/56	48.2	0.57
Tip-2 diyabet*	209	18.6	17/57	29.8	0.035
Koroner kalp hastalığı	249/1080	23.1	41/55	74.5	<0.001
Ölüm	175	15.5	21/57	36.8	<0.001

* Tip-2 diyabet 104 AF'lu bireyin 17'sinde (%16.3) başlangıçta mevcuttu. Yaş-ayarlı değil

Tablo3c. Örnekleme ve atriyal fibrilasyon varlığında değişkenlerin başlangıçtaki ve insidan

AF'da son muayenedeki ortalama (SD) değerleri

Kadın	AF yok (n=558)			AF var Başlangıç (n=67)			
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	p-değeri
Yaş, yıl	558	48.5	11.3	67	67.3	12.2	
Erkek (n=568)	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	p-değeri
Yaş, yıl	568	48	11.4	43	68	12.9	

e¶ log-transformasyonlu. Bu değişkenlerde standart sapma ortalama ile çarpılacak, ya da bölünecek.

Kohorttan anlamlı ($p<0.05$) farklı AF'lu bireylerin değerleri koyu renkli, sınırda anlamlı ($p=0.05-0.9.9$) değerler italik olarak belirlenmiştir.

Tablo 4. Prevalan veya inisyal atriyal fibrilasyonu cinsiyete göre öngörmede başlangıçtaki değişkenlerle çoklu lojistik regresyon analizi

	Genel		Erkek		Kadın	
	RR	%95 GA	RR	%95 GA	RR	%95 GA
Prevalan AF: <i>Model 1</i>		75/910		28/431		46/479
Yaş, 10 yıl	1.99	1.57; 2.52	1.68	1.18; 2.39	2.28	1.63; 3.16
Apo B, 35 mg/dl	0.49	0.34; 0.68	0.44	0.25; 0.81	0.49	0.32; 0.75
Açlık trigliserid¶ 1.7-kat	1.34	0.61; 2.91	1.10	0.32; 3.81	1.53	0.55; 4.33
Açlık glukozu, 18 mg/dl	1.06	0.95; 1.20	1.06	0.85; 1.31	1.06	0.91; 1.22
Sistolik KB, 25 mmHg	1.19	0.93; 1.52	1.25	0.78; 1.99	1.19	0.88; 1.60
Sigara içen vs içmemiş	0.58	0.27; 1.27	0.49	0.18; 1.37	0.67	0.19; 2.37
Inisyal AF: <i>Model 2</i>		72/1184		29/588		43/596
Yaş, 10 yıl	2.04	1.63; 2.55	1.89	1.36; 2.67	2.12	1.55; 2.87
Apo B, 35 mg/dl	0.55	0.41; 0.73	0.44	0.28; 0.73	0.61	0.43; 0.87
Açlık glukozu, 18 mg/dl	1.02	0.90; 1.15	0.90	0.67; 1.18	1.06	0.93; 1.22
Hipertansiyon varlığı	1.38	0.81; 2.35	1.44	0.63; 3.29	1.35	0.66; 2.76
Sigara içen vs içmemiş	0.53	0.24; 1.19	0.55	0.20; 1.55	0.42	0.10; 1.85
Inisyal AF: <i>Model 3</i>		50/725		20/357		30/368
Yaş, 10 yıl	2.00	1.45; 2.76	2.26	1.67; 3.74	1.96	1.20; 2.81
Apo B, 35 mg/dl	0.44	0.30; 0.66	0.44	0.24; 0.84	0.43	0.26; 0.70
SHBG, ¶ 1.7-kat	2.64	1.02; 6.84	1.56	0.34; 7.09	3.48	1.03; 11.8
Bel çevresi, 12 cm	1.48	1.07; 2.04	1.74	1.00; 3.04	1.39	0.94; 2.06
Sigara içen vs içmemiş	*0.51	0.19; 1.37	0.65	0.19; 2.16	0.34	0.04; 2.65

Cinsiyet hiçbir modelde anlamlı fark göstermedi (kadın β 1.24-1.29-1.09).

¶ log-transformasyonlu. Trigliserid değerleri örneklemin %27'sinde açlıkta, SHBG değerleri %39'unda ölçülmemişti.

Inisyal AF'lu katılımcıların %12'sinde takip bulunmuyordu.

*bak: içmemiş vs içen & bırakmış

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada başta kronik AF'un temel belirleyicilerine odaklandık. AF'un elektrofizyolojik nedeninin sağ atriyum kasında sinüs düğümü çevresinde dairevi hareket olduğu Pick ve Katz tarafından 70 yıl kadar önce saptanmıştı. Atriyal miyokardın dilatasyon ve fibroza uğramasının temel patolojik anatomik substratı oluşturduğu düşünülmektedir. Buna da başlıca, miyokard hipertrofisi yapan hastalıklar ve kalp yetersizliği gibi durumların yol açtığı bilinmektedir. Bu etmenlerin altında yatan temel mekanizmanın ne olduğu, bu tezin ana amacını oluşturdu.

Bu amaca yönelik olarak TEKHARF Çalışması lonjitudinal kohortundan bir “yuvalanmış olgu-kontrol” çalışması meydana getirildi. Kronik AF kaydedilenlerde insidan AF olguları özellikle dikkate alınırken, bunlara öncelik eden dönemde belirlenmiş olan çeşitli antropometrik, lipid ve lipid-dışı parametreler kohortun başlangıç değerleriyle cinsiyete özgü biçimde karşılaştırıldı. Anlamlı fark görülen değişkenlerden bazılarının katıldığı lojistik regresyon modellerinde, AF'u bağımsız ve anlamlı biçimde öngören faktörler incelendi. Bu bağlamda tıp bilgilerine yenilik katan tespitlerde bulunduk. AF'un bağımsız iki öngörücüsü yaş ile kanda apoB düşüklüğü her iki cinsiyet için geçerliydi. Ayrıca, total kolesterol, açlık trigliserid ve fizik aktivite azlığı, SHBG yüksekliği, sigara içmeme ve sınırda anlamlı olarak total testosteron azlığı da AF'a öncelik eden kovaryatlardandı. Bu bulgular ile AF'un altındaki temel mekanizmanın koruyucu protein işlev kusuru eşliğinde Lp(a) ile birlikte apoB'yi kapsayan otoimmün etkinleşme süreci olduğu görüşüne varıldı.

AF gelişmesinde proinflamatuvar durumun rolüne ilişkin literatür bilgileri

Klasik inflamasyon biyomarkerları dışında plazma aterojenik indeksi [trigliserid\yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol] kardiyometabolik risk açısından güvenli bir marker olarak kanıtlanmıştır.[109} indeksin heriki bileşenide hem Multi-ethnic Study of Atherosclerosis hemde Framingham Heart Study AF yi bağımsız olarak predikte etmiştir.[110} Özellikle Framingham çalışmasında cinsiyet ve yaş temelli modellerde düşük LDL kolesterol seviyesi büyük 130 mg/dl seviyesine göre AF ile daha bağlantılı bulunmuştur. Kan lipidlerine dayanarak iki Japon kohort çalışması yüksek LDL ve total kolesterol seviyesinin düşük AF riskiyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. {111,112}

Başlıca bulgularımıza ilişkin yorumlar

En çarpıcı bulgu, AF gelişmesine ortalama 2 yıl öncelik eden serum apoB değerinin her iki cinsiyette anlamlı biçimde (% 19 dolayında) düşük olması ve bu etkenin ileride AF gelişmesini, başta yaş olmak üzere, sistolik KB, trigliserid, glukoz ve sigara içiciliğinden bağımsız biçimde, öngörmesiydi. literatürde AF apoB ilişkisini inceleyen bir araştırmaya rastlamadık

Sigara içmemiş erkek ya da kadınlar AF gelişmesi için –sigara içen veya bırakanlara kıyasla- yaklaşık iki kat daha yüksek risk taşımaktaydı. Bu bulgu ilk bakışta yadırganacak gibi olsa da, TEKHARF Çalışması’nın çeşitli yayınları ve bazı yurtdışı saptamalarla uyumludur. Özellikle diyabet gelişme riskinin sigara içen Türk yetişkinlerinde içmemiş kişilere göre yarıya yakın azaldığı (115) bildirilmişti. Japon erkekleri (116) ile HUNT Çalışmasında Norveçli erkek ve kadınlarda (117) doğrulanmıştı. Ayrıca, Polonyalı kadınlar üzerinde geniş bir metabolik sendrom (MetS) araştırmasında da, sigarayı terkeden kadınlarda MetS daha sık bulunmuştu (118). HUNT Çalışmasında sigara içiciliğinin otoimmün olayı baskılaması yoluyla bu süreç-kökenli diyabetin önlendiği ileri sürülmüştü. TEKHARF Çalışması’nda da bu görüş paylaşılmaktadır (119).

Fizik aktivite derecesinde azlık prevalan AF’un anlamlı kovaryatlarından biriydi. Egzersizin koruyucu rolü, egzersizde azalmanın aterosklerotik süreci hızlandığı ve koroner kalp hastalığı (KKH) sıklığını olumsuz yönde etkilediği genel bilgilerdendir. Buna ek olarak, fizik aktivite azlığının otoimmün süreci artırabileceği de düşünülebilir.

Kanda total ve LDL kolesterol ile açlık trigliserid düzeylerinde (%10 dolayında) düşüklüğün, yaş ve cinsiyet ayarlamasından sonra, prevalan ve insidan AF’un anlamlı birer kovaryatı olduğu belirtilmeli. Başta apoB bulgusu olmak üzere, diğer bulgularla birlikte, bu lipid bulgularının yine otoimmün süreçlere eşlik ettiği düşünülebilir. Bunu destekleyen bir bildiri, Mayo Kliniğinden romatoid artrit gelişmesine öncelik eden dönemde anlamlı total ve LDL kolesterol düşüklüğüne rastlandığı (120) bildirilmişti. Üstelik bir İsveç çalışmasında da erken romatoid artrit olgularında kardiyovasküler olay gelişmesine trigliserid artışının öncelik ettiği açıklanmıştı (121). Nihayet, trigliserid değerlerinin Lp(a) düzeyi ile çoğu kez ters ilişkili olduğu (122) (Onat, Anadolu Kard Derg 2013) bildirilmiştir ama otoimmün komplekse birlikte katılabileceği de düşünülebilir.

İlgi çekici bir saptamamız AF'lu olgularda her iki cinsiyette (%25 ila %9 dolayında) SHBG yüksekliği bulunması idi. Yalnız kadındaki anlamlı düzeydeydi. Kanda SHBG düzeyinde düşüklüğünün genelde kardiyometabolik riski artırdığı TEKHARF çalışmasında açıklanmış (123) ve daha sonra doğrulanmıştı (124). SHBG yüksekliğinin bir risk faktörü olabileceğine ilişkin bir yayına rastlamadık. Ancak TEKHARF çalışmasının henüz yayınlanmamış bir gözlemine göre (Onat A ve Karagöz A, kişisel iletişim), yüksek SHBG'nin düşük testosteron düzeyleriyle etkileşmesi durumunda, –paradoks biçimde- SHBG'nin koruyuculuk sergilediği “hipertrigliseridemili bel” fenotipi kadınlarda çok yüksek KKH riski bindiriyordu (TEKHARF 2015 kitabı, s. 226).

AF'lu erkeklerde serum CRP düzeyi gerek AF'lu kadınlardan, gerekse beklenmedik şekilde AF'u bulunmayan erkeklerden anlamlı biçimde daha düşüktü. Kadınlarda AF varlığına göre bir fark saptanmazken, erkeklerde kohorta kıyasla insidan AF'lularda log CRP ¼ oranında düşük olmakla beraber, istatistiki anlamlılığa ulaşmadı.

Önerilen mekanizma AF'a yol açabilir mi?

Ortaya konan artmış yangı zemininde otoimmün etkinleşme mekanizması AF'un elektrofizyolojik oluşumunu nasıl indükleyebilmektedir? Bu önemli soruya şu yanıtlar makul görünmektedir. Bu aritmi için gerekli olan sağ atriyum kasının önemli ölçüde fibroza tutulması otoimmün etkinleşmenin bir muhtemel sonucudur. Kronik steatohepatitte de zamanla fibroz gelişmesinden bu süreç geniş ölçüde sorumludur. Otoimmün sürece aracılık edebilecek kan basıncının sürekli olarak yükselmesi (126) de, miyokard hipertrofisine eşlik eden atriyal fibroz yoluyla AF gelişmesine zemin hazırlayabilir. Artmış yangı eşliğinde otoimmün etkinleşmenin sık ortaya çıkan bir sonucu endotel disfonksiyonu olduğundan, sinüs düğümünden çıkan düzenli uyarıların iletiminde fibroza bağlı yeniden girişler (re-entry'ler) oluşması kolaylaşabilir.

ÇIKARIMLAR:

Otoimmün etkinleşmenin yarattığı üç komplikasyondan (agregasyon, inflamasyon, trombojenisite) [127] biri olan trombo-embolik süreç, zaten atriyum içindeki kanın stazı nedeniyle sıklaşan trombo-embolik olayları artırma eğilimi yaratır. Altmış yaşını aşkın bir kişide kanda apoB düşüklüğü ile birlikte SHBG yüksekliği eşliğinde söz konusu immün süreç düşünülebilir ve bunun hem AF'un, hem de diğer kronik hastalıkların gelişmesini önlemek için, zayıflama ve egzersiz dahil, tedbir alınır.

Çalışmanın güçlülüğü ve kısıtlılığı:

Çalışmanın gücü öncelikle AF vakalarında günümüze kadar pek incelenmemiş parametrelerin ele alınmış olması, buna ilişkin değerler olarak AF'a sadece birkaç yıl öncelik eden dönemdekilerin kullanılması gelir. Bu öne dönük ve yuvalanmış olgu-kohort tasarımı yenilikçi bulgular elde etmemize imkan verdi. AF'lu olgu sayısı nispeten sınırlı olmakla birlikte, anlamlı bulguların çıkmasına izin verdi. Başlıca kısıtlılık, elde edilen sonuçların artmış yangı, glukoz intoleransı veya MetS'a yatkınlık göstermeyen popülasyon ya da popülasyon kesimleri için sınırlı geçerliliği sayılabilir.



6. SONUÇ

Atrial fibrilasyonun altındaki temel mekanizmanın koruyucu protein işlev kusuru ile LpA ile birlikte apoB yi kapsayan otoimmün etkileşme süreci olduğu görüşüne vardık. apoB düşüklüğü ile birlikte SHBG yüksekliği eşliğinde otoimmün süreç aktivasyonu düşünülebilir bu aktivasyon hem kronik AF nın hemde diğer kronik hastalıkların gelişmesine katkıda bulunabilir. Yine ilginç bir saptamamızda ilerde AF gelişecek hastaları AF gelişmeden 2 yıl önceki kandaki apoB düzeyindeki düşüklük ilerde AF gelişmesini bize öngerebilecek



7. ÇALIŞMANIN ÖZETİ

Amaç: İnisial atriyal fibrilasyon riskini belirlemede inflamasyon ve diğer belirteçlerin rolünü araştırdık.

Methodlar: Kapakdışı kökenli kronik af saptanan katılımcılarla [n 110] *Türk Erişkinlerde Risk Faktörleri * çalışması için seçilmiş kohort grubu [n 1126] arasında; Yaş kontrollü antropometrik ölçümler, lipid ve lipid olmayan değişkenler karşılaştırıldı. İlk AF de [n 87]`,çok değişkenli lojistik regresyon modellerinde takip eden 2 yıl içinde AF gelişmesinde bahsedilen değişkenler içerisinde kullanılabilir değerler incelendi.

Bulgular: Yaş kontrollü inflamasyon ve diğer belirteçler içerisinde iki grup arasında her iki cinsiyettede düşük apoB ve total kolestrol değerleri yüksek derecede anlamlı olarak farklı çıktı. Dahası, LDL-kolesterol ve açlık (fasting) insülün konsantrasyonları önemli ölçüde daha düşüktü ve sadece kadınlarda sex-hormon bağlayıcı glubin(SHBG)ve sistolik kan basıncı daha yüksekti. C-reaktif proteini, glukoz seviyeleri ve kan basıncı AF olup olmadığına bakılmaksızın benzer sonuçlar verdi. Tüm AF lerde çoklu değişkenli lojistik regresyon analizleri için bir model ve başlangıç AF deki iki model, ana belirleyici yaş olarak alındığında her iki cinsiyette de apoB düzeyinin (RR 0.44 [95%CI 0.30; 0.66]) ters orantılı bir belirteç olduğunu gösterdi. Bundan başka kadınlarda SHBG ve erkeklerdeki bel(waist) çevresi başlangıç AF ile önemli ölçüde ilişkilendirildi. Hiç sigara içmeyenler (daima sigara içenlerle karşılaştırıldığında), 2 kat relatif risk artışıyla AFyi öngörmeye yatkın bulundu.

Sonuç: Tüm bu bulgular AF gelişmesinde temel mekanizmanın proinfilamatuar bir duruma bağlı olarak apoB nin tahminen SHBG ile birleşmesiyle ortaya çıkan otoimmün bir süreç olduğunu göstermek bakımından uyumlu bulundu.

8. KAYNAKLAR

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360-420.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–521.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
4. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994 Aug 1;74(3):236-41.
5. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36:214-22
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population- based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
8. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.

9. Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol.* 1994 Feb 15;73(5):384-9.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. *Arch Intern Med.* 1987 Sep;147(9):1561-4. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study.
11. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagener DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 Dec 16; 108(24): 3006-10.
12. Dernellis J, Panaretou M. C- reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol.*
13. 2001 Dec
14. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–1184.;56(6): 375-80.
15. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997 Nov 18; 96(10): 3542-8.
16. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation.* 2000 Jun 6; 101(22): 2612-7.
17. Freinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469–73.
18. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus

- Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5; 347(23): 1834-40.
19. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001. Dec 11; 104(24): 2886-91.
 20. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFAstudy. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999 Jun 15;99(23):3028-35.
 21. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. 1999 Nov 2;131(9):688-95.
 22. 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
 23. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
 24. Prystowsky EN. Tachycardia-induced-tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, eds. *Atrial Arrhythmias: State of the Art*. Armonk, NY: Futura; 1995.
 25. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
 26. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.

27. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.
28. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;30:1411–1420.
29. Amar D, Zhang H, Leung DH, Roistacher N, Kadish AH. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *Anesthesiology* 2002;96:352-6
30. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
31. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
32. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
33. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.

34. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
35. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985 Dec 27; 254(24): 3449-53
36. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010.
37. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94:1600–1606.
38. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodelling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
39. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ecto-pic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666
40. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):67-74.
41. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959 Jul;58(1):59-70
42. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schömig A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002 Jun 15;89(12):1381-7.
43. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.

44. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c.
45. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
46. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.
47. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;41: 876–878.
48. Moe Gk, Abildskov Ja. Observations On The Ventricular Dysrhythmia Associated With Atrial Fibrillation In The Dog Heart. *Circ Res.* 1964 May;14:447-60.
49. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–570.
50. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8.
51. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.
52. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):8057.

52. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–1420.
53. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis: a prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA* 1976;235:39–41.
54. Morgera T, Di Lenarda A, Dreass L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, Silvestri F, Chersevani D, Camerini F. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992;124:455–467.
55. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542–3548.
56. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:612–617.
57. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11; 104(24): 2886-91.
58. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2001 Dec; 56(6): 375-80.
59. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K et al. Tissue factor expression in atrial endothelium associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res* 2003;111:137142.

60. Verheule S, Wilson E, Everett T IV, Shanbhag S, Golden C, Olgin J. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615–2622.
61. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174–180.
62. Kamiyama N. Expression of cell adhesion molecules and the appearance of adherent leukocytes on the left atrial endothelium with atrial fibrillation: rabbit experimental model. *Jpn Circ J* 1998;62:837–843.
63. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–1184.
64. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 Dec 16; 108(24): 3006-10.
65. Hernandez MA. C-Reactive Protein and Atrial Fibrillation .An Old Marker Looking for a New Target . *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:94-8. 92.Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(2):136-49. Epub 2005 Nov 8.
66. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Siogas K, Goudevenos JA. Variation of inflammatory indexes after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: Is there an association with early recurrence rates? *Int J Clin Pract* 2005;59:881–885.
67. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, Siogas K, Goudevenos JA. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol* 2005;102:321–326.

68. Acevedo M, Corbalan R, Braun S, Pereira J, Navarrete C, Gonzalez I. C-reactive protein and atrial fibrillation: 'evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia. *Int J Cardiol* 2005. Published online ahead of print June 25, 2005.
69. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2005. Published online ahead of print June 16, 2005.
70. Asselbergs FW, van den Berg MP, Diercks GF, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;98:73–77.
71. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol* 1974;112:2135–2147.
72. Volanakis JE, Wirtz KW. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature* 1979;281:155–157.
73. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl. 3):S233–S242.
74. Roldan V, Marin F, Martinez JG, Garcia-Herola A, Sogorb F, Lip GY. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1 β 2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:881–882.
75. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K, Tamada Y, Kubota I. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005;20:45–49.
76. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764–767.

77. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, Amitani S, Yamashita T, Moriyama Y, Miyahara K. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004;45:441–445.
78. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004;93:1176–1178.
79. Freestone B, Beevers DG, Lip GY. The renin–angiotensin–aldosterone system in atrial fibrillation: a new therapeutic target? *J Hum Hypertens* 2004;18:461–465.
80. Savelieva I, CammJ. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004;5(Suppl. 1):S5–S19.
81. Ohmichi N, Iwai N, Shimoike H, Izumi M, Watarida S, Mori A, Nakamura Y, Kinoshita M. Assessment of the angiotensin II-forming pathway in human atria. *Heart Vessels* 1997;(Suppl. 12):116–118. Is AF an inflammatory disorder? Downloaded from eurheartj.oxfordjournals.org by guest on August 29, 2010
82. Morgan K, Wharton J, Webb JC, Keogh BE, Smith PL, Taylor KM, Oakley CM, Polak JM, Cleland JG. Co-expression of renin–angiotensin system component genes in human atrial tissue. *J Hypertens* 1994; 12(suppl.):S11–S19.
83. Paul M, Wagner J, Dzau VJ. Gene expression of the renin–angiotensin system in human tissues: quantitative analysis by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1993;91:2058–2064.
84. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signalregulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–1677.
85. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, Garbade J, Lauschke J, Hindricks G, Kottkamp H, Gummert JF, Dhein S. 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;42:1785–1792.

86. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003;60:315–325
87. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Current Opinion in Immunology*. 1995;7:54–64
88. Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2010;20:35-40.
89. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:e10-4
90. Bauman H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 12:596.
91. Bottazzi B, et al. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *European Journal of Immunology* 2003; 33:465-473.
92. Rovere P, Peri G, Bottazzi B, et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood* 2000; 96: 4600-4606.
93. Allesi P, Leali D, et al. Anti-FGF 2 approaches as a strategy to compensate resistance to anti-VEGF therapy: long pentraxin 3 as a novel antiangiogenic FGF 2-antagonist. *European Cytokine Network* 2009; 20: 225-234.
94. Jenny NS, Arnold AM, et al. Association of pentraxin 3 with cardiovascular disease all-cause death: The Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2009; 29:594-9.
95. Kotooka N, Inoue T. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 2008; 130: 19-22.

96. Suzuki S, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. 2008; 155: 75-81.
97. Inoe K, Suwa S, et al. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chest pain. 2009; European Heart Journal 2009; 30:19.
98. Inoe K. Pentraxin 3. Rinsho byori 2011; 59:694-701
99. Koga S, Ikeda S, Nakata T, et al. High levels of plasma pentraxin 3 is associated with presence of thin-cap fibroatheroma in patients with stable angina pectoris: assessment by optical coherence tomography study. European Heart Journal 2011; 32: 488
100. Suzuki S, Shishido T, Sasaki T, Ishino M, et al. The long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction. European Heart Journal 2010; 31:732
101. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Heart 2005;91:1303e5. 129. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, Darbar D. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2010 Apr;7(4):438-44. 130. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Kathiresan S, Rong J et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2009 Jul 1;104(1):92-6. 131. Liuba I, Ahlmroth H, Jonasson L, Englund A, Jönsson A, Säfström K, Walfridsson H. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. Europace 2008 Jul;10(7):848-53.
102. Masson S, Aleksova A, Favero C, Staszewsky L, Bernardinangeli M, Belvito C, Cioffi G, Sinagra G, Mazzone C, Bertocchi F, Vago T, Peri G, Cuccovillo I, Masuda N, Barlera S, Mantovani A, Maggioni AP, Franzosi MG, Disertori M, Latini R; GISSI-AF investigators. Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial.. Heart 2010 Dec;96(23):1909-14. Epub 2010 Oct 21.

103. Vizzardi E, Nodari S, Zanini G, et al. High sensitivity C-reactive protein: a predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Intern Emerg Med* 2009;4:309e13.
104. Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007;99:14214.
105. Soeki T, Bando S, Niki T, et al. Elevated concentration of pentraxin 3 is associated with local inflammation in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2011; 32:474s
106. ESC guidelines of management of atrial fibrillation (2010) and focused update (2012)
107. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78
108. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
109. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log10 triglyceride/ high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010; 4:89-98
110. Alonso A, Yin X, Roetker NS, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e001211
111. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K, et al. annual incidence of atrial fibrillation and related factors in adults *Am J Cardiol* 2010; 106:1129-33
112. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, et al. association between lipid lowering medications and the incidence of atrial fibrillation *Circ J* 2011; 75:2767-74
113. Lopez FL, Agarwal SK, MacLehose RF, et al. the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:155-62

114. Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Paradoxical association of lipoprotein measures with incident atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:612-9
115. Onat A, Özhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, Hergenç G. Prospective epidemiologic evidence of a “protective” effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women – without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2007; 193:380-9
116. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Heavy smoking raises risk for type 2 diabetes mellitus in obese men; but, light smoking reduces the risk in lean men: a follow-up study in Japan. *Ann Epidemiol* 2008; 18:113-8.
117. Rasouli B, Grill V, Midthjell K, et al. Smoking is associated with reduced risk of autoimmune diabetes in adults contrasting with increased risk in overweight men with type 2 diabetes: a 22-year follow-up of the HUNT study. *Diabetes Care* 2013; 36:604-10
118. Kwasniewska M, Pikala M, Kaczmarczyk-Chalas K, et al. Smoking status, the menopausal transition, and metabolic syndrome in women. *Menopause* 2012; 19:194-201.
119. Onat A, Can G. Enhanced proinflammatory state and autoimmune activation: a breakthrough to understanding chronic diseases. *Curr Pharm Design* 2014; 20:575-84
120. Myasoedowa E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 310-4.
121. Innala L, Möller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R131.
122. Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H. Aggregation of lipoprotein(a) to apolipoprotein A-I underlying HDL dysfunction as a major coronary risk factor. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:543:51

123. Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Kaya Z: Serum sex hormone-binding globulin, a determinant of cardiometabolic disorders independent of abdominal obesity and insulin resistance in elderly men and women. *Metabolism* 2007; 56:1356-62
124. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, Corona G, Onat A, Maggio M, Bouchard C, Tong PC, Chen RY, Akishita M, Gietema JA, Gannagé-Yared MH, Undén AL, Hautanen A, Goncharov NP, Kumanov P, Chubb SA, Almeida OP, Wittchen HU, Klotzsch J, Wallaschofski H, Völzke H, Kauhanen J, Salonen JT, Ferrucci L, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9:e100409
125. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D: Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36:214-22
126. Onat A, Çoban N, Can G, Yüksel M, Karagöz A, Ademoğlu E, Yüksel H, Erginel-Ünaltuna N. Low “quotient” Lp(a) concentration mediating autoimmune activation predicts cardiometabolic risk. *Exp Clin Endocr Diabetes* 2015; 123:11-8.
127. Castro-Faria-Neto HC, Stafforini DM, Prescott SM, Zimmerman GA. Regulating inflammation through the anti-inflammatory enzyme platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(Suppl 1): 83-91.
128. 2014 AHA ACC HRS Guidline for the management of patients with atrial fibrillation.
129. Braunwald heart disease 10th edition.
130. ASSERT Investigators Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014 May. 27;129 (21): 2094-9.
131. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST) *Circulation*. 2003.