

T.C.

DR.SİYAMİ ERSEK

GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ MERKEZİ



**ROMATİZMAL KARDİT GEÇİREN OLGULARDA ATRİYAL
ELEKTROMEKANİK GECİKMENİN
DOKU DOPLER İLE ARAŞTIRILMASI**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi: Doç.Dr. Kadir GÜRKAN

Dr.Metin ÇAĞDAŞ

İSTANBUL

2012

TEŞEKKÜR

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

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

Başhekimimiz Doç.Dr. Aydın Yıldırım’a,

Tez çalışmamda ve ihtisasım boyunca bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yardımcı olan tez hocam ve klinik şefim Doç. Dr. Kadir Gürkan’a

Aynı şekilde beraber çalıştığım kardiyoloji klinik şefleri Doç. Dr. Neşe Çam, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Kadir Gürkan, Doç. Dr. Kemal Yeşilçimen, Doç. Dr. Gülşah Tayyareci,’ye

Kardiyoloji Klinik Şef Yardımcılarımız , Doç. Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Doç.Dr. Sait Terzi, Uz. Dr. Öner Engin,Uz. Dr. Hasan Sunay, Uz.Dr. Recep Öztürk, Doç. Dr. Ayşe Emre’ye ,

Asistanlığım boyunca büyük destek ve yardımlarını gördüğüm örnek aldığım, eğitimime çok büyük katkısı olan Doç.Dr.Nihat Özer, Uz. Dr. Turgut Siber, Uz. Dr. Dilaver Öz, Uz.Dr.Ufuk Gürkan, Uz.Dr. Şükrü Akyüz, Uz.Dr. Alex Değirmencioğlu, Uzm.Dr. Ceyhan Türkoğlu, Uzm.Dr. Ahmet İlker Tekeşin’e,

Başta Dr. Nazmi Çalık, Dr.Gürkan Karaca, Dr.Mahmut Uluganyan olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

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

Tüm hastane hemşire, personel ve çalışanlarına,

Bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

Sevgili eşim Öznur Sadioğlu’ na

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	1
GİRİŞ ve AMAÇ	3
A. TEMEL BİLGİLER	4
1. ROMTATİZMAL KALP HASTALIĞI	4
1.1.Patofizyoloji	4
1.2.Romatizmal kapak hastalığının tanısı	5
1.2.1. Romatizmal kalp hastalığının ekokardiyografik tanısı	6
1.3.Tedavi	8
1.4.Korunma	8
1.4.1. Primer korunma	
1.4.2. Sekonder korunma	
1.5.Romatizmal kalp hastalığında atriyal fibrilasyon	9
1.5.1. Atriyal fibrilasyonun patogenezi	9
1.5.1.1.Fokal Tetikleyiciler	10
1.5.1.2. Çoklu Dalga Hipotezi	11
1.5.1.3. Fibrilatuvar İletim	12
1.5.2. Atriyal substrat olarak romatizmal kalp hastalığı	12
 2. ATRİYAL İLETİM VE ATRİYAL ELEKTROMEKANİK GECİKME	14
2.1.Normal Atriyal İletim	14
2.2.Anormal Atriyal İletim	14
2.3.Atriyumlardaki yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin atriyal iletim sürelerine etkisi	15
2.4.Atriyal iletimin değerlendirilmesi	16
2.4.1. 12 derivasyonlu elektrokardiyografide P dalgasının değerlendirilmesi	16
2.4.2. Sinyal Ortalamalı EKG ile P Dalgasının Değerlendirilmesi	16
2.4.3. Ekokardiyografi	17
2.4.4. Elektrofizyolojik Çalışma	17
 B. HASTALAR VE YÖNTEM	18

1. HASTALAR	18
2. YÖNTEM	19
2.1.Ekokardiyografi ile atriyal iletim sürelerinin değeriendirilmesi	20
2.2.İstatistiksel analiz	21
2.3.Etik kurul onayı	21
C. BULGULAR	22
D. TARTIŞMA	25
E. KISITLILIKLAR	27
F. KAYNAKLAR	28



KISALTMALAR

RKH: Romatizmak kalp hastalığı

ARA: Akut romatizma ateş

SR: Sinüs ritmi

MKA: Mitral kapak alanı

MVR: Mitral valve replasmanı

EKG: Elektrokardiyografi

EFC: Elektrofizyolojik çalışma

SOEKG: Sinyal ortalamalı EKG

HRA : İntrakardiyak yüksek sağ atriyal elektrogram

CS: Koroner sinüs

SAV: Sol atriyum volümü

A4SAA: Apikal 4 boşluktan taranan sol atriyum alanı

A2SAA: Apikal 2 boşluktan taranan sol atriyum alanı

SAABÇ: Sol atriyum apikobazal çapı

SAVi : Sol atriyum volüm indeksi

Em : Diyastol sırasında başlayan ilk negatif miyokardiyal velosite dalgası

Am : Diyastol sırasında başlayan ikinci negatif miyokardiyal velosite dalgası

IVC: Sistol sırasında izlenen pozitif yöndeki düşük amplitüdlü birinci miyokardiyal velosite; izovolümik kontraksiyon velosite dalgası

Sm: Pozitif yöndeki daha yüksek amplitüdlü ve uzun süreli ikinci dalga; ventriküler ejeksiyon sırasındaki miyokardiyal velosite

PA : Atriyal elektromekanik gecikme

ML: EKG’de P dalgasının başından mitral lateral anulus Am dalgasının başına kadar geçen süre

MS: EKG’de P dalgasının başından mitral septal anulus Am dalgasının başına kadar geçen süre

TL: EKG’de P dalgasının başından triküspid lateral anulus Am dalgasının başına kadar geçen süre

MLTL : Sol ventrikül lateral mitral anulus ile sağ ventrikül triküspit anulus bölgelerinden ölçülen PA sürelerinin farkı; ekokardiyografik interatriyal iletim gecikmesi

MLMS: Sol ventrikül lateral mitral anulus ve septal mitral anulus PA süreleri arasındaki fark; ekokardiyografik intra-sol atriyal iletim gecikmesi

VYA :Vücut yüzey alanı

KH : Kalp hızı

TAS: sistolik tansiyon değerleri

TAD: Diastolik tansiyon değerleri

HG: Hemoglobin

TSH: tiroid stimulan hormon

GİRİŞ ve AMAÇ

Atriyal fibrilasyon yaşlanan toplumlarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisinin anlaşılmasında atılan her adım beraberinde mortalite ve morbiditeyi azaltan tanı ve tedavi yöntemlerine kapı açmaktadır.

Romatizmal kapak hastalığının özellikle mitral kapak tutulumunda atriyal fibrilasyon sık gözlenmektedir. Oluşmasında ileri sürülen mekanizmalar atriyal basınç artışının tetiklediği morfolojik ve elektrofizyolojik yeniden şekillenme başı çekmektedir. Kronik bir inflamatuvar süreç olan RKH'nın atriyal endokard tutulumuna bağlı interatriyal ileti yollarında gelişen fibrozisin yol açtığı ileti gecikmesi atriyal fibrilasyon gelişmesinde katkıda bulunduğu düşünülsede elimizde kesin veri yoktur.

Atriyal elektromekanik gecikme ile ilgili çalışmalara bakıldığında seçilen hasta gruplarında aşikar morfolojik atriyal yeniden şekillenme yani atriyal dilatasyon göze çarpmaktadır. Atriyal dilatasyonu olan hasta grupları ile atriyal dilatasyonu bulunmayan kontrol gruplarının atriyal elektromekanik gecikme açısından karşılaştırılması bu çalışmaların en büyük kısıtlılıklarıdır.

Tezimizin amacı ciddi kapak patolojisi ve atriyal dilatasyonu olmayan romatizmal kapak hastalarında atriyal fibrilasyon için substrat olan atriyal ileti sürelerinde uzama olup olmadığını araştırmaktır. Tezimizde atriyumlarında basınç ve volüm değişikliği yapacak kapak patolojisi olan RKH vakaları alınmamıştır. Böylelikle hasta ve kontrol grubu arasında sol atriyum volüm farkı olmadan atriyal elektromekanik gecikme daha doğru bir şekilde karşılaştırılmak mümkün olmuştur.

A. GENEL BİLGİLER

1. ROMTATİZMAL KALP HASTALIĞI

Romatizmal kapak hastalığı daha çok az gelişmiş, gelişmekte olan toplumlarda hala kalp hastalıkları arasında önemli bir yere sahiptir. Romatizmal kapak hastalığı akut romatizmal ateşin tek uzun vadeli komplikasyonudur. Dünya çapında yaklaşık 15 milyon insanı etkilemiş olduğu tahmin edilmektedir (1).

Akut romatizmal ateş(ARA) genellikle akut grup A streptokok faranjitinden 3 hafta sonra oluşur ve beyin, eklemler, deri ve kalbi etkiler. ARA hastalarının yaklaşık yarısı başta valvuler endokard olmak üzere kardiyak tutulum ile prezente olurlar. İlk atak bile şiddetli kapak hasarına yol açabildiği halde romatizmal kalp hastalığı tekrarlayan ARA ataklarının kapaklar üzerinde oluşturduğu toplam hasar sonucudur (2).

1.1.Patofizyoloji

Romatizmal kalp hastalığı (RKH) grup A streptokok olan *Streptococcus pyogenes* in yol açtığı faranjit tablosundan sonra gelişen selüler ve humoral immün cevap neticesinde oluşur. Patofizyolojinin temel dayanağı anormal immün yanıtı yol açan antijenik benzerlik, romatojenik grup A streptokok türü enfeksiyonu ve genetik olarak yatkınlıktır. Bazı streptokok türleri daha fazla ARA ile ilişkilidir. *S.pyogenes* boğaz epiteline yapışmada rol oynayan M, T ve R yüzey proteinleri taşır. Genel olarak spesifik M serotiplerinin daha fazla ARA ile ilişkili olduğu düşünülse de bu serotip ARA ve RKH'nin sık görüldüğü toplumlarda sık değildir. Deri enfeksiyonuna yol açan serotiplerinde ARA gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Ailede ARA öyküsü olan birinde ARA gelişme riski aile öyküsü olmayan bireye göre 5 kat fazladır (3). T hücrelerine antijen sunumunda rol alan HLA sınıf II molekülleri sınıf I moleküllerine göre ARA gelişimi ile daha ilişkilidir. Fakat ne tek ne bir HLA ne de haplotip kombinasyonu ARA ile ilişkilendirilememiştir. HLA sınıf II moleküllerinin otoimmün hastalıklara olan yatkınlıktaki moleküler mekanizması bilinmemektedir.

Otoimmünitinin rolü grup A streptokoklara karşı gelişen antikorların insan kalbinden hazırlanmış preparatlarla çapraz reaksiyona girmesinin gözlenmesiyle doğrulanmıştır(4). M proteinine ve bir yüzey karbonhidratı olan N-asetilglukozamine karşı gelişen antikorlar moleküler benzerlik taşıyan kardiyak myosin, tropomyosin, keratin, laminin, ve vimentinle çapraz reaksiyon vererek endokard, miyokard, perikard ve valvuler yapılarda humoral ve

selüler immün yanıt neticesinde inflamasyon gelişir. T hücre ve makrofaj infiltrasyonu neticesinde ilk ataktan sonra yıllarca sürebilen kronik inflamasyon ve neticede valvuler yapılarda deformasyon, atrial endokard ve miyokardda miyositlerde vakuoler dejenrasyon, interstisiyel fibrozis, adipositlerde artış meydana gelir(5).

1.2.Romatizmal kapak hastalığının tanısı

Akut romatizmal ateş (ARA) tanısı bazı modifikasyonlarla beraber dünya genelinde kabul görmüş Jones kriterleri ile koyulmaktadır(10). Akut romatizmal ateş tezimizin kapsamı dahilinde olmayıp kronik romatizmal kapak hastalığının tanısına yoğunlaşılacaktır.

Tek kostefektif yöntem olan 3-4 haftada bir penisilin profilaksisine dayalı sekonder profilaksi, ARA'e sebep olan tekrarlayan grup A streptokok enfeksiyonlarını önler böylece romatizmal kapak hastalığının ilerlemesini engeller(11). Kayıta dayalı sistemlere alınan hastalar genelde sessiz yada saptanamamış ARA atakları sebebiyle ilerlemiş semptomatik romatizmal kapak hastaları alındığından sekonder profilaksi çok etkin gözükmemektedir. Fakat hafif hastalığı olan ve asemptomatik hastalar sekonder profilaksiden en fazla fayda görmektedir. Çünkü bu hastalarda ARA atakları etkin bir şekilde önlendiğinde 5-10 yıl içerisinde hastaların çoğunda romatizmal kapak hastalığı saptanamamaktadır (12,13). Bu sebeple asemptomatik hastaların taranması büyük önem arz etmektedir. Geleneksel olarak RKH tanısı ARA öyküsü olan hastalarda üfürüm duyulmasına dayanır. Fakat oskültasyonun sensitivitesi genelde düşüktür(14). Ekokardiyografi oskültasyondan çok daha sensitif ve spesifiktir (15). Ekokardiyografi ile saptanan fakat patolojik üfürümü olmayan hastalar subklinik RKH olarak katagorize edilmektedir(16). Portable ekokardiyografiye daha düşük maliyetle ulaşım ARA öyküsü olmayan hastalarda bile RKH tanısına yüksek sensitivite ve spesifite ile olanak sağlamaktadır (17). Böylece erken safhalarda sekonder profilaksi başlanıp, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

RKH tanısı daha önce ARA geçiren bir hastada koyulması beklenirken, RKH tanısı genelde daha önce ARA atağı geçirme öyküsü olmayan hastalara konmaktadır. Hastaların çoğu 20-50 yaşlarında nefes darlığı ile prezente olmaktadır. En yüksek prevalans, ARA kadın cinsiyette daha sık olduğu için doğurganlık çağındaki kadınlardadır(20). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda RKH'nın daha sık olmasının sebebi bilinmemektedir. Mitral yetersizlik en sık gözlenen patolojidir (özellikle erken dönemlerde). Mitral stenoz ise tekrarlayan valvulit atakları nedeniyle geliştiği için daha geç dönemlerde gözlenir. Aort yetersizliği tek başına nadirdir genelde mitral patolojiye eşlik eder. Major patolojileri kapak

yetersizliği olan hastalar mitral stenoza göre daha uzun süre asemptomatik kalmaktadır. Hastaların çoğu nefes darlığı ile ortaya çıkarken, atriyal aritmiler, embolik olay, akut kalp yetersizliği, infektif endokarditle de prezente olabilirler.

2004 yılından beri dünya sağlık rgt ARA'ın yüksek prevalansta izlendiği yerlerde RKH tespiti için ekokardiyografik tarama önermektedir(18). RKH'nın ekokardiyografik tanısında ortak bir görüş birliği olmamakla beraber, kanıta dayalı morfolojik ve fonksiyonel patolojileri kapsayan kriterlere dayalı bir klavuz 2012 yılında Bo Remenyi ve ark. tarafından yayınlanmıştır(19). Ekokardiyografik RKH tanısı koyulukuken mutlaka hastanın klinik bulguları, etnisite, yaşanılan yer ve yaşam şartlarına dayalı test ncesi RKH olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

1.2.1. Romatizmal kalp hastalığının ekokardiyografik tanısı

Bu bölüm kanıta dayalı tek kılavuz olan Bo Remeny ve ark. nın 2012 de yayınladığı romatizmal kapak hastalığının ekokardiyografi tanısı adlı klavuz ışığında hazırlanmıştır(19).

En doğru gözlemler için ekokardiyografi makinesi ayarları şu şekilde olmalıdır:

1. Kaçak jeti boyutunda tahmin sapmalarından kaçınmak için renkli doplerin nyquist limiti maksimuma ayarlanmalı
2. Kapak ve kordaların kalınlığı ölçülürken harmonik görüntüleme kapatılmalı ve frekans en az 2 MHz olmalı. Aksi takdirde ölçümler hatalı olarak yüksek ölçülebilir
3. Gain ayarları optimal znrlğ verecek şekilde ayarlanmalı. Yüksek gain ayarı kapak kalınlığı ölçmek için uygun değildir.
4. Derinlik, sektör genişliği ve fokus gibi diğer bütün ayarları maksimum znrlk ve frame sayısına (ideali 30-60 frame/saniye) ulaşacak şekilde ayarlanmalı.

Saptanan ekokardiyografik özelliklerin hiçbiri RKH için spesifik olmadığı için bu özelliklere sahip olabilecek diğer kalp hastalıkları dışlanmalıdır (konjenital, dejeneratif sebepler gibi). Konjenital sebepler spesifik lezyonların saptanmasıyla kolaylıkla RKH'ndan ayırt edilebilir. Dejeneratif kapak hastalıkları gençlerde çok nadirdir. İnfektif endokardit gibi durumlar klinikle ayırt edilebilir. Mitral kapak ekokardiyografi temelli çalışmalarda %99,3, postmortem çalışmalarda %100 tutulum gösterdiği için tanı kriterleri mitral kapak üzerinde yoğunlaşmıştır.

RKH tanısında kullanılan ekokardiyografi kriterleri aşağıda özetlenmiştir(19).

A. RKH'nın morfolojik özellikleri

a. Mitral kapak tutulumunun özellikleri

1. Ön mitral kapak yaprakçığı kalınlığının 20 yaş ve altında 3 mm veya üzeri, 20-40 yaş arası kişilerde 4 mm veya üzeri olması, 40 yaş veya üstünde 5 mm veya üzeri olması.
2. Kordalarda kalınlaşma
3. Yaprakçık uçları hareketinde kısıtlanma.
4. Sistol sırasında aşırı yaprakçık ucu hareketi.

b. Aort kapak tutulumunun özellikleri

1. Düzensiz ve odaksal kalınlaşmalar.
2. Koaptasyon defekti.
3. Prolapsus
4. Yaprakçık ucu hareketinde kısıtlanma

B. Patolojik yetersizlik kriterleri

a. Patolojik mitral yetersizlik kriterleri: aşağıdaki tüm kriterler karşılanmalı.

1. En az farklı iki pencerede görülmesi
2. En az bir pencerede jet uzunluğunun 2 cm veya üzeri olması
3. Yetersizlik jet velositesinin 3 m/saniye veya üzeri olması
4. En az bir pencerede pansistolik jet izlenmesi

b. Patolojik aort kapak yetersizliği kriterleri

1. En az farklı iki pencerede görülmesi
2. En az bir pencerede jet uzunluğunun 1 cm veya üzeri olması
3. Yetersizlik jet velositesinin erken diastolde 3 m/saniye veya üzeri olması
4. En az bir pencerede pandiastolik jet izlenmesi

Bu özellikler eşliğinde ekokardiyografik RKH tanısı şu kriterlere dayalıdır

A. 20 yaş ve daha gençlerde kriterler:

a. Kesin RKH: aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması:

1. Patolojik mitral yetersizlikle beraber mitral kapağa ait en az iki morfolojik kriter bulunması
2. Mitral stenoz saptanması(en az 4 mmhg gradientle beraber)

3. Patolojik aort yetersizliği ile beraber aort kapağa ait en az iki morfolojik kriter bulunması
4. Aort ve mitral kapağın herikisinde sınırdaki RKH kriterlerinin bulunması
- b. Sınırdaki RKH tanı kriterleri
 1. Mitral kapak için patolojik yetersizlik olmadan en az iki morfolojik kriterin bulunması
 2. Patolojik mitral yetersizliği olması
 3. Patolojik aort yetersizliği olması
- B. 20 yaşı üzeri kişilerde kesin RKH kriterleri: (en az bir kriter olmalı)
 1. Patolojik mitral yetersizlikle beraber mitral kapağa ait en az iki morfolojik kriter bulunması
 2. Mitral stenoz saptanması(en az 4 mmHg gradientle beraber)
 3. 35 yaşı altındaki kişilerde patolojik aort yetersizliği ile beraber aort kapağa ait en az iki morfolojik kriter bulunması
 4. Patolojik aort yetersizliği ile beraber mitral kapağa ait en az iki morfolojik kriter bulunması

Normal olarak değerlendirilen bulgular

1. Patolojik mitral yetersizlik kriterlerini karşılamayan mitral yetersizlik
2. Patolojik aort yetersizliği kriterlerini karşılamayan aort yetersizliği
3. Patolojik yetersizlik yada stenozla ilişkili olmayan sadece bir tane morfolojik kriter olması
4. Yetersizlik yada stenoz olmadan aort kapağa ait morfolojik bulgular

1.3.Tedavi

RKH'nın spesifik bir tedavisi yoktur. Sonucu olan kapak patolojilerinin tedavisinden ibarettir. Tezimizde bu konu üzerinde durulmayacaktır.

1.4.Korunma

RKH'ndan korunma ARA ataklarına yol açan grup A streptokok enfeksiyonunun eradikasyonuna ve önlenmesine dayalıdır. Fakat yaşam koşullarında iyilişme, hijyen, eğitim ve farkındalık en az antibiyoterapi kadar önemlidir. Öyleki gelişmiş toplumlarda ARA sıklığında azalma antibiyotik döneminden önce görölmektedir(21).

1.4.1. Primer korunma

İdeal olarak primer korunma ilk ARA atağından korunmaktır, bu da boğaz enfeksiyonuna yol açan grup A streptokok enfeksiyonunun en hızlı şekilde penisilin antibiyoterapisiyle eradikasyonuna dayalıdır(22). gelişmiş ülkelerde bütün popülasyondan ziyade yüksek risk altındaki kişilerin bulunup bunlara primer korunma uygulanması çok daha kostefektif bir yaklaşımdır. Primer korunmanın faydası 53 boğaz enfeksiyonu tedavisine karşın bir ARA atağının engellenmesidir(23). Fakat Yeni Zellanda’ da yapılan bir randomize kontrollü çalışma bu bilgiyi desteklememektedir(24). Grup a streptokok faranjiti tanısı zordur ve mikrobiyolojik kanıta dayalıdır ve nadiren gelişmemiş ülkelerde sağlanabilmektedir. Primer korunmadaki ana kısıtlılıklar asemptomatik faranjitler ve deri gibi boğaz dışı enfeksiyon sonrasında ARA gelişmesi durumudur.

Primer korunmada yeni bir yöntemde aşılardır. M proteininin hedefte olduğu aşı çalışmaları devam etmektedir(25).

1.4.2. Sekonder korunma

Sekonder profilaksinin amacı ARA geçiren kişilerde tekrarlayan grup A streptokok enfeksiyonlarını ve dolayısıyla ARA ataklarını engellemektir. Bu amaçla periyodik antibiyotik rejimleri önerilmiştir(22,26). Bazı araştırmacılara göre intramüsküler rejimler oral rejimlere göre daha faydalıdır. Antibiyoterapinin süresi hastanın yaşı, en son ataktan beri ne kadar zaman geçtiği, kardit geçirme, romatizmal kalp hastalığının şiddetine göre değişmektedir(27). Sekonder profilaksiden en çok mortalite ve morbidite faydası gören grup özellikle subklinik RKH bulunanlardır. Bu vakaların asemptomatik oluşu ve çoğunda aşıkara ARA öyküsü olmayışı ARA’nın sık olduğu yerlerde taramalarla bu bireylerin saptanıp sekonder profilaksi uygulanmasının önemini tekrar vurgulamaktadır.

1.5.Romatizmal kalp hastalığında atriyal fibrilasyon

1.5.1. Atriyal fibrilasyonun patogenezi

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem atriyum hemde ventriküllerde yavaş ancak progresif bir yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriyumlarda fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması ve çoğalması, artmış bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin en belirgin özelliklerindendir. Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim yolları arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF’un başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentran devreye izin vermektedir.

AF başladıktan sonra atriyal elektrofizyolojik özellikler, mekanik işlev ve atriyal altyapı değişimleri farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik sonuçlar ile meydana gelir. İnsanlarda AF'un ilk günlerinde atriyal efektif refrakter periyodun kısaldığı gösterilmiştir. Bunun altında yatan ana mekanizma L tipi kalsiyum akımında azalma, içeriği rektifiye edici potasyum akımında artmadır(7,8,9). Normal atriyal refrakterliğin geri kazanımı sinüs ritminin sağlanmasından sonraki ilk birkaç günde gerçekleşmektedir. AF başlamasından sonraki ilk birkaç günde kontraktıl fonksiyonlarda bozulmaktadır. Bunun ana hücrel mekanizması içeri kalsiyum akımında azalma ve miyofibriler enerjetiklerin değişimidir.

Yukarıda değinildiği AF'nin başlamasında tetikleyici mekanizmalar önemli olduğu gibi, süreklilik kazanmasında atriyal substrat bozuklukları da önemlidir. Atriyal aritmojenik substrat iyon kanallarında olan değişiklikler ve atriyal fibrozis sonucunda gelişmektedir. Ancak klinikte iyon kanallarında oluşan değişiklikleri ve atriyal fibrozisi değerlendirmek mümkün değildir. Bu nedenle, bu değişikliklerin elektrofizyolojik sonucu olan intra- ve interatriyal iletim bozukluklarını belirlemek atriyal substratı değerlendirmeye yardımcı olabilir.

AF gelişmesinde üç mekanizma öne sürülmektedir. Bunlar çoklu dalga teorisi, fokal elektrisel deşarj ve lokal reentran aktivitenin fibrilatuvar iletimidir (28). AF patofizyolojisindeki iki önemli kavram başlayabilmesi için tetikleyici bir mekanizmanın ve sürekli olabilmesi için uygun atriyal substratın bulunması gerekliliğidir. Pulmoner venlerden kaynaklanan tetikleyici uyarılar uygun atriyal substrat bulabilmesi halinde hem AF gelişimi daha kolay olacaktır, hem de süreklilik kazanma olasılığı artacaktır. Bir yandan yüksek hızlarda atriyal uyarılma atriyumların elektrofizyolojik özelliklerini değiştirirken, bir de atriyumları etkileyen yapısal kalp hastalıklarının bulunması durumunda, AF'nin sürekli olabilmesi için uygun atriyal substrat sağlanmış olur.

1.5.1.1.Fokal Tetikleyiciler

Haissaguerre ve ark.'nın (29) pulmoner venlerdeki odaklardan kaynaklanan ektopik uyarıların AF'yi tetiklediğini ve bu odakların ablasyonunun AF tedavisinde etkili olabileceğini göstermesi, AF patofizyolojisini aydınlatmada dönüm noktalarından biri olmuştur. Daha öncesinde hayvan modellerinde lokal akonitin uygulaması sonucunda gelişen hızlı fokal atriyal taşikardilerin AF'yi tetikleyebileceği ve bu şekilde oluşturulan “fokal AF”nin atriyal taşikardi bölgesinin atriyumların geri kalan kısmından izole edilmesi sonucunda düzelebileceği de gösterilmiştir (30). Dikkat çekici bir şekilde, pulmoner venler içine doğru

uzanan atriyal miyokardiyal dokuların varlığı saptanmıştır (31). Hayvan çalışmalarında, pulmoner ven ve kaval venler içine doğru uzanım gösteren bu atriyal dokulardan AF kaydedilebilmiştir (32). Sol atriyumdan pulmoner venler içine doğru uzanan bu atriyal miyokardiyal dokular, venlerin proksimal kesimlerinde en kalındır ve distale doğru giderek inceler (33). Hayvan çalışmalarında, izoproterenol infüzyonu sonrasında pulmoner venlerde anormal otomatisite ve tetiklenmiş aktivite ile atriyal taşiaritmilerin gelişebileceği saptanmıştır (34). Ayrıca pulmoner venler içerisinde hızlı reentran devreler de oluşabilir. Pulmoner venlerdeki miyokardiyal liflerin ani olarak yön değiştirdiği bölgelerde yavaş iletim göstergesi olan fraksiyone sinyaller tespit edilmiştir (35). Bu özellik elektrofizyolojik olarak reentran devre oluşumunu kolaylaştırır.

1.5.1.2.Çoklu Dalga Hipotezi

Moe ve ark. (36) tarafından geliştirilen çoklu dalga hipotezi 1980'li yıllara kadar AF patofizyolojisini açıklamada kullanılan temel hipotez olmuştur. Bu hipoteze göre AF, sol ve sağ atriyumlar içerisinde aynı anda bulunan değişik boyutlardaki çok sayıda reentran dalganın düzensiz ve hızlı atriyal aktivasyona neden olmasından kaynaklanmaktadır. Herhangi bir andaki reentran dalga sayısını atriyal iletim hızı, atriyal kitle büyüklüğü ve refrakter periyot belirlemektedir. Atriyal iletim hızı azaldıkça, refrakter periyot kısaldıkça ve atriyal kitle arttıkça AF gelişimi ve süreklilik kazanması kolaylaşmaktadır. Atriyal dokunun farklı bölgelerindeki refrakter periyotların dispersiyonu arttıkça, iletim blokları oluşmakta ve reentri için zemin hazırlanmaktadır (37). Maze operasyonunun mantığı da bu model temel alınarak oluşturulmuştur, çünkü AF'ye zemin hazırlayacak kritik sayıda atriyal reentran dalga oluşabilmesi için yeterli miktarda atriyal kitle bulunması gerekmektedir (38). Çoklu dalga hipotezinin temel dayanak noktası reentran dalganın dalga boyu kavramı olmuştur (39). Dalgaboyu (λ) elektriksel impulsun bir refrakter periyot sırasında katettiği mesafe olarak tanımlanır ve şu şekilde formülize edilir:

$$\lambda = RP \times V$$

λ : Dalga boyu

RP: Refrakter periyot

V: impulsun iletim hızı

Eğer reentran dalganın potansiyel katedeceği yol dalga boyundan daha kısa ise, uyarı refrakter periyottan daha kısa bir zamanda devreyi tamamlayarak başlangıç noktasına dönebilir. Bu durumda başlangıç noktasındaki doku hâlâ refrakter olduğu için dalga söner. Bu

nedenle dalga boyu reentriyi devam ettirebilecek en kısa mesafeyi belirler. Dalga boyunun kısa olması, reentran dalganın devamlılığını ve atriyal dokuda daha fazla reentran dalga oluşabilmesini kolaylaştırır. Allesie ve ark.'nın (40) deneysel çalışmalardan elde ettikleri veriler Moe (36) tarafından tanımlanan AF patogenezinde çoklu dalga hipotezini desteklemiştir. Atriyal dokuda iletimin yavaşlaması, yanı atriyal iletim süresinin uzaması reentran dalganın dalga boyunu kısaltarak aritmilerin gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

1.5.1.3.Fibrilatuvar İletim

Tek bir reentran halka (ana rotor) veya hızlı ateşleme yapan ektopik bir odak atriyumlara fibrilatuvar olarak iletilebilir, bu yüksek frekanslı dalgalar atriyal dokuları heterojen olarak uyurabilir ve dalgaların rasgele yayılımı sonucu düzensiz ritim oluşabilir (28). Ektopik aktivasyon veya tek reentran devre atriyumlarda yeniden şekillenmeye yol açarak çoklu dalga mekanizmasıyla AF'nin süreklilik kazanmasına neden olabilir (36).

1.5.2. Atriyal substrat olarak romatizmal kalp hastalığı

RKH'da atriyal fibrilasyon (AF) oluşumu ile ilgili çalışmalar üç gruba ayrılabilir.

1. Morfolojik ve fonksiyonel parametreler (atriyal dilatasyon, mitral kapak alanı gibi)
2. Histopatolojik değişiklikler ,
3. Elektrofizyolojik değişiklikler (iyonik kanallarda azalma, iyon akımlarında azalma gibi).

N. Alessandri ve ark. valvuloplasti ve mitral kapak değişimi geçiren romatizmal kalp hastalarında atriyal histopatolojik değişiklikleri inceleyip , sinüs ritmi ve atriyal fibrilasyondaki hastaları karşılaştırmışlardır (6). Alınan hastalar önce valvuloplasti ve mitral kapak değişimi grupları olmak üzere iki gruba bölünmüş daha sonra mitral kapak değişimi grubunu kapakta ana patolojinin stenoz, yetersizlik ve stenoz-yetersizlik ortaklığı olmasına göre 3 gruba, valvuloplasti grubu işlem öncesi ve işlem sonrası olmak üzere 2 gruba bölünmüştür. Oluşan tüm bu altgruplar tekrar atriyal fibrilasyonu olanlar ve sinüs ritminde (SR) olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Mitral kapak değişimi operasyonu geçiren tüm hastalarda sol atriyum arka duvarından histopatolojik inceleme için örnek alınmıştır. Bu çalışmanın temel sonuçları şöyle sıralanabilir.

1. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi atriyal boyutlar AF hastalarında daha fazladır.
2. Valvuler deformite miktarı, stenoz, yetersizlik ve sol atrium boyutları arasında doğrusal bir ilişki yoktur.
3. Mitral stenozun ciddiyeti AF hastalarında SR' dekilere göre daha fazladır.
4. Valvuloplasti grubunda işlem öncesinde ve sonrasında AF ve SR subgrupları arasında mitral kapak alanı (MKA) açısından fark izlenmemiştir.
5. Başta miyositlerin vakuoler dejenarasyonu, interstisyel fibrozis, adipositlerle yer değişikliği olmak üzere histolojik değişiklikler AF grubunda %100 iken SR grubunda %56 oranında izlenmiştir.

Kapak patolojisinin şiddeti ile atriyal volüm arasında doğrusal ilişki saptanmayıp, AF gruplarında karşılaştırıldıkları SR gruplarına göre atriyal volümlerin daha fazla olması AF'un kapak patolojisinin şiddeti neticesinde gelişen basınç ve volüm değişikliklerinin yarattığı sırasıyla histopatolojik ve elektrofizyolojik değişikliklerin sonucunda gelişmesinde ilaveten, kapak deformasyona yol açan kronik inflamasyonun (5), atriyal miyokard ve endokardda yarattığı histopatolojik ve neticede elektrofizyolojik değişikliklerinde RKH' da AF gelişiminde etkili olduğu çıkarımında bulunulmuştur. Aritmi gelişiminde ilk basamağın histopatolojik değişiklikler olduğu söylenebilir. Özellikle miyositlerde selüler dejenerasyon ve artan interstisyel fibrozis impuls oluşumunu ve bunun atriyuma yayılmasını negatif yönde etkiler. Kardiyomiyositlerde uyarı oluşumu ve iletilmesinde görevli L tipi kalsiyum kanallarının sayısında ve kalsiyum akışında azalmayla sonuçlanan yapısal bozulmalar oluşur. Bu atriyum fibrillasyonunda en önemli elektrofizyolojik değişikliklerden biridir ve birçok çalışmada gözlenmiştir(7,8,9). N. Alessandri ve ark. çalışmasında MVR uygulanan AF hastalarında klinik ve ekokardiyografik (atriyum volümlerinde azalma, MKA' nında artma) iyileşmeye rağmen elektrofizyolojik değişikliklerin önemini vurgular biçimde antiaritmik tedaviye rağmen AF düzelmemiştir.

Histopatolojik değişiklikler sonucu oluşan elektrofizyolojik değişim AF gelişimine yol açmakta, gelişen AF kardiyak siklusu bozup atriumlarda kan göllenmesine, atrial basınçların artmasına ve sonuçta atrial dilatasyona yol açmaktadır. Kapak yetersizliği yada stenozunun şiddetinin atrial dilatasyonla önemli bir ilişkisinin olmaması bu hipotezi desteklemektedir.

Bu bilgiler ışığında RKH' da AF gelişiminde ve sürdürülmesinde gerekli olan atriyal substratın sadece kapak lezyonu sonucu gelişen atriyal basınç artışı ve sonrasında gelişen yapısal yeniden şekillenmeden ibaret olmadığı, devam eden romatizmal sürecin yarattığı

kronik inflamasyon neticesinde gelişen histopatolojik ve elektrofizyolojik değişikliklerinde atriyal substratın oluşmasında önemli katkıda bulunduğu sonucuna varılmaktadır.

2. ATRİYAL İLETİM VE ATRİYAL ELEKTROMEKANİK GECİKME

2.1. Normal Atriyal İletim

Sağ atriyum içerisinde sinüs düğümünden çıkan uyarıları atrioventriküler düğüme ileten özel yollar tanımlanmıştır (41). Bu yollar histolojik olarak normal atriyal dokudan farklı olmamakla beraber, miyokard liflerinin paralel şekilde organize olmalarından dolayı hızlı iletim sağlamak ve iletim için tercih edilmektedir. Sinüs düğümünden çıkan anteryor ve orta yollar, sırasıyla superiyor vena kavanın önünden ve arkasından dolaşarak fossa ovalisin önünden atrioventriküler düğümün üst kısmına ulaşır. Arka yol ise krsta terminalis ile atrioventriküler düğümün arka kısmına ulaşır. Sağ ve sol atriyumlar arasında iletimi sağlayacak birçok potansiyel interatriyal bağlantı bulunmaktadır. Bachmann demeti atriyumların üst tarafında, interatriyal sulcus üzerinden geçerek sinüs düğümü ile sol atriyum arasında bağlantı sağlayan iletim yoludur (42). Diğer iletim yolları Koch üçgeni bölgesinde, atrioventriküler düğümün sol arka uzantısı (43), interatriyal septumda bulunan lifler (44,45), koroner sinüsü çevreleyen kas liflerinin sol atriyumla bağlantısını yapan lifler (46) ve posteriyor interatriyal lifler (47) olarak sayılabilir.

2.2. Anormal Atriyal İletim

Atriyal iletim bozuklukları, lifler arası yan-yan elektriksel bağlantı azalması sonucunda gelişen anizotropi ve refrakter periyod dispersiyonu ile veya atriyal kas liflerinin düzenini bozan fibrozis sonucunda gelişir (48,53). P dalga süresi 120 ms'den fazla olan hastalardan kalp ameliyatı sırasında alınan atriyal dokularda, hücreler arası alanda kollajen birikimi, hücre içinde glikojen depolanması, miyofibril yapısında bozulma, sarkoplazmik retikulum anormallikleri ve sarkomer organizasyonunda bozulma saptanmıştır (49). İnteratriyal blok kavramı Cohen ve Scherf (50) tarafından ortaya atılmıştır. İnteratriyal bloğun Bachmann demetindeki bloktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. İnteratriyal bloğu olan hastaların 12 derivasyonlu EKG'sinde inferiyor derivasyonlarda P dalgasının terminal kuvvet vektörünün negatif olduğu, sol atriyumda gecikmiş kaudokraniyal aktivasyon izlendiği bildirilmiştir (53). Sol atriyumun bu şekilde aktivasyonu büyük olasılıkla Koch üçgeni düzeyindeki ve koroner sinüsteki interatriyal bağlantılarla sağlanmaktadır. Genel popülasyonda interatriyal blok

prevalansı net olarak bilinmemektedir. Bayes de Luna ve ark. (51) inceledikleri EKG'lerden prevalansın %0,1'den az olduğunu saptamıştır. İnteratriyal blok genellikle hipertrofik ve hipertansif kardiyomiyopati ve kapak hastalıklarıyla birlikte bulunmaktadır (52). Ayrıca sol atriyumunu belirgin olarak genişlemiş, sinüs ve/veya atriyoventriküler düğüm disfonksiyonu ve atipik atriyal flutter gibi atriyal taşiaritmileri olan hastalarda da sıklıkla interatriyal blok bulunmaktadır (52,54).

2.3. Atriyumlardaki yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin atriyal iletim sürelerine etkisi

Ektopik uyarıların fibrilasyona yatkınlık oluşturan substratla karşılaşması sonucunda AF başladıktan sonra, AF'nin kendisi de atriyal miyokardda elektriksel ve yapısal değişikliklere yol açarak bu ritmin süreklilik kazanmasına katkıda bulunur. Bu elektriksel ve yapısal değişiklikler yeniden şekillenme (remodeling) olarak isimlendirilir. Yeniden şekillenme intra- ve interatriyal iletim süresinin uzamasına yol açan patolojik değişikliktir. Sürekli ilerleyici özellik gösteren bu değişikliklere paralel olarak ilaçla ve ilaç dışı tedavilerin başarı olasılıkları da giderek azalır. Atriyal taşikardiye bağlı elektriksel yeniden şekillenmenin temel ögesi aksiyon potansiyeli süresi ve efektif atriyal refrakter periyodun kısalmasıdır (55). Bu elektriksel değişiklikler taşikardi başladıktan sonra dakikalar içerisinde meydana gelmektedir ve iyon kanalı fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucunda oluşmaktadır. Farklı iyon kanalları ve gap junction olarak isimlendirilen hücreler arası bağlantılar elektriksel yeniden şekillenmeden sorumludur (56-57).

Yaşlanmayla beraber ve yapısal kalp hastalıklarının eklenmesi sonucunda, atriyumlarda iyon kanalı değişikliklerinin ötesinde bazı yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin en önemlisi atriyal fibrozis ve atriyal kas kitlesinde kayıptır. Fibrozis impulsun iletim hızını heterojen şekilde azaltır (55,58). Böylece çoklu reentri oluşumu için uygun atriyal substrat sağlanmış olur. Yapısal değişikliklerin AF'nin kendisinden mi, yoksa altta yatan kalp hastalığından mı olduğunu saptamak zordur. Ancak fibrozisin AF gelişmeden önce ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (59). AF, atriyal kontraksiyonun azalması ve kompliyansın artmasıyla beraber, atriyal dilatasyona neden olur (60). İnsanlarda atriyal taşikardi ile indüklenen yeniden şekillenme ve kalp hastalığı zemininde oluşan yeniden şekillenme birlikte bulunabileceğinden, atriyal potansiyel süresinin değişimi bu iki mekanizmanın karmaşık etkileşimi tarafından belirlenir. Bu değişiklikler sonucunda AF'nin kalıcı hale gelme olasılığı artar.

Daha öncede değinildiği üzere RKH'da süregelen kronik inflamasyonun atriyumlarda yol açtığı histopatolojik ve elektrofizyolojik değişimlerde atriyumlarda yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmeye yol açtığı mitral balon valvuloplasti sırasında elektrofizyolojik çalışma yapılan romatizmal mitral stenozlu hastalarda kanıtlanmıştır(61).

2.4. Atriyal iletimin değerlendirilmesi

2.4.1. 12 derivasyonlu elektrokardiyografide P dalgasının değerlendirilmesi

12 derivasyonlu EKG'de P dalga süresinde saptanan uzama atriyal iletimin bozulduğunu gösteren bulgulardan biridir. Genellikle P dalga süresi DII derivasyonundan değerlendirilmektedir ve 120 ms'nin üzerinde bulunması anormal kabul edilmektedir. DII derivasyonundaki geniş ve çentikli P dalgasıyla beraber V1'de terminal negatif dalgası geniş olan P dalgası sol atriyal genişleme olarak yorumlanmaktadır. Ancak bu bulgu atriyal genişleme veya hipertrofiden çok iletim bozukluğunu yansıtmaktadır. İnteratriyal iletim bloğu P dalgasının terminal vektörünün frontal düzlemde -30°'den daha negatif olması olarak tanımlanmaktadır (53). EKG'de izlenen bu anormalliklerin sıklıkla ekokardiyografik incelemede sol atriyal genişlemeye eşlik ettiği ve sol atriyum boyutu ile interatriyal iletimin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (62,63). Ancak bu korelasyonun yeterince kuvvetli olmadığı ve hatta daha sonradan yapılan çalışmalarda romatizmal mitral kapak hastalığı olan hastalar dışında interatriyal iletim süresi ile sol atriyum çapı arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (47,64). Bu nedenle EKG'de P dalga süresindeki uzamayı, sol atriyum boyutunda artıştan çok atriyal iletim bozukluğu olarak yorumlamanın daha doğru olduğu düşünülmektedir.

Anormal interatriyal iletimi yansıtan diğer bir elektrokardiyografik parametre de P dalga dispersiyonudur (65). P dalga dispersiyonu EKG'deki tüm derivasyonlar içerisinde en uzun ve en kısa P dalga sürelerinin farkı olarak tanımlanmaktadır. P dalga dispersiyonunda belirgin artışın AF gelişmesini öngören bir belirteç olduğu gösterilmiş olmakla beraber (66,67), bu P dalga süresiyle korele olduğu ve P dalga süresine ek olarak belirgin bir yarar sağlamadığı da öne sürülmüştür (68).

2.4.2. Sinyal Ortalamalı EKG ile P Dalgasının Değerlendirilmesi

Sinyal ortalımalı EKG (SOEKG), QRS kompleksinin son kısmındaki düşük amplitüdlü ve fragmente elektriksel aktiviteleri (geç potansiyeller) saptamada kullanılan tanısal bir inceleme yöntemidir. İskemik kalp hastalığı ve kardiyomiyopatilerde sıklıkla

bulunan bu geç potansiyeller miyokardiyumda iletim yavaşlamasına neden olan skar varlığını göstermektedir. Dolayısıyla geç potansiyellerin varlığı reentran aritmiler için uygun bir substrat bulunduğunu düşündürür. Benzer şekilde, SOEKG ile P dalga süresinin de belirlenebileceği ve bunun elektrofizyolojik olarak ölçülen intraatriyal iletim süresi ile korele olduğu gösterilmiştir (69). Sinüs ritmi sırasında SOEKG ile P dalga süresinde artışın intraatriyal iletimde yavaşlamayı gösterdiği, bu bulgunun saptandığı hastalarda AF riskinin arttığı belirlenmiştir (70,71). Atriyal SOEKG, total P dalga süresinden başka geç atriyal potansiyellerin de değerlendirilmesine olanak verir. İnteratriyal iletim gecikmesini değerlendirmek için özellikle P dalga morfolojisi önem taşımaktadır ve P dalgalarında çift tepe bulunması interatriyal iletim gecikmesinin önemli bir işaretidir (72). Ayrıca sinyal ortalama P dalga sürelerinin dispersiyonu intraatriyal iletimde heterojenite olduğunu düşündürür ve AF için bir belirteç olabilir (69). Ancak atriyal sinyallerin morfolojik özellikleri ve düşük amplitüdlü olmaları atriyal SOEKG kullanımını kısıtlamaktadır.

2.4.3. Ekokardiyografi

Atriyal elektromekanik gecikme, P dalga başlangıcından M mod ekokardiyografi ile elde edilen atriyal defleksiyon başlangıcına kadar geçen süre olarak belirlenebileceği gibi, P dalgasından atriyoventriküler kapak akımı doppler A dalgası başlangıcına kadar geçen süre olarak da ölçülebilir (73-75). Doku Doppler tekniği ile atriyumların herhangi bir yerinden atriyal mekanik aktivite yüksek zamansal çözünürlük ile saptanabilmektedir. Atriyal elektromekanik gecikme(PA), P dalga başlangıcından doku Doppler A dalgası başlangıcına kadar olan zamanın ölçülmesiyle belirlenebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, normal bireylerde, mitral darlık, skleroderma ve PAF olan hastalarda bu yöntem kullanılarak interatriyal ve intraatriyal elektromekanik gecikme değerlendirilmiştir (76-79). Farklı iki bölgeden belirlenen atriyal elektromekanik gecikmelerin farkı, bu iki bölge arasındaki atriyal iletim gecikmesi olarak tanımlanır. Doku Doppler ekokardiyografinin atriyal iletim sürelerini değerlendirme olanağı vermesi, AF'nin süreklilik kazanmasını sağlayan aritmojenik substrat değişiklikleri hakkında bize fikir verebilir.

2.4.4. Elektrofizyolojik Çalışma

Elektrofizyolojik çalışma ile atriyal iletim, sinus ritminde herhangi iki elektrod arasındaki zaman farkı olarak hesaplanabilir (62,80,81). İntra-sağ atriyal gecikme, elektrokardiyografik P dalgası veya intrakardiyak yüksek sağ atriyal (HRA) elektrogram başlangıcından His demeti komşuluğundaki atriyal elektrogram başlangıcına kadar geçen

zamanın ölçülmesi ile değerlendirilebilir. İnteratriyal iletim, P dalgası veya HRA elektrogram başlangıcından koroner sinüs (CS) distalindeki atriyal elektrogram başlangıcına kadar geçen zaman olarak hesaplanır. İntra-sağ atriyal ve interatriyal iletim süreleri sırasıyla 30-60 ms ve 60-85 ms arasında değişmektedir (53). İntraatriyal iletim bozuklukları lokal aktivasyon sürelerinde uzama ve fragmente elektrogramların saptanması ile de gösterilebilir (81-83).

B. HASTALAR VE YÖNTEM

1. HASTALAR

Çalışmaya Ocak 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma hastanesi ekokardiyografi bölümüne başvuran vakalar ile yapıldı.

Hasta grubu seçilirken dahil etme kriterlerimiz şunlardı:

1. Yaşı 18-45 arası olan hastalar
2. Son atağı en az 1 yıl önce geçirmiş olan romatizmal kardit öyküsü olan veya
3. ARA öyküsü olmayıp ekokardiyografik olarak kesin RKH tanısı alan hastalar

Hasta seçiminde dikkate aldığımız dışlama kriterlerimiz şunlardı:

1. Sağ ve/veya sol atriyum dilatasyonu
2. Orta ve üzeri şiddette mitral, triküspid ve/veya aort kapak yetersizliği
3. Mitral, aort, triküspid ve pulmoner kapağın herhangi birisinde stenoz
4. Konjenital kalp defekti
5. Koroner arter hastalığı
6. Kardiyomiyopati
7. Geçirilmiş perikardit ve /veya miyokardit öyküsü (ARA dışında)
8. Diyastolik disfonksiyon
9. Diyastolik disfonksiyona sebep olabilecek hipertansiyon, diabetes mellitus öyküsü
10. Ciddi sistemik hastalık öyküsü (kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, otoimmün hastalık, malignite öyküsü)
11. Taşıaritmisi nedeniyle ablasyon tedavisi uygulanmış olma
12. Taşıaritmisi sebebiyle antiaritmik ilaç kullanma
13. Hipertiroidi ve/veya hipotiroidi

14. İstirahat kalp hızı 90 atım/dakikanın üzeri ve 60 atım/dakikanın altında olması

Ekokardiyografi istenen 18-45 yaş arası RKH öyküsü olan 76 hasta tarandı. 36 hasta dışlama kriterlerinden bir yada daha fazlasına sahip olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu ise atipik kardiyak semptomları olan ve klinik değerlendirme sonucu kardiyak patolojiye tespit edilmeyen sağlıklı kişiler arasından seçildi.

Bütün hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Bütün hastaların bazal EKG, hemogram, TSH tetkiklerini kapsayan bazal labaratuvar parametrelerine bakıldı.

2. YÖNTEM

2.1. Ekokardiyografi ile atriyal iletim sürelerinin değerlendirilmesi

Transtorask ekokardiyografi görüntüleri parasternal ve apikal pencerelerden 2,5-3,5 MHz transduser ile GE Vivid 7 cihazı kullanılarak elde edildi. Ekokardiyografi sırasında kalp hızının 60 ile 90 atım/dakika olmasına dikkat edildi ve bu sınır içerisinde olmayan kişiler çalışmaya alınmadı. İncelemeler hastalar sol lateral ve sırt üstü pozisyonlarda yatırılarak yapıldı ve her hasta M- mode, iki boyutlu, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. İnceleme boyunca sürekli olarak tek derivasyonlu EKG kaydı alındı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin standartlarına uygun olarak parasternal uzun eksen görüntü penceresinden M-mod ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu, sistol sonu ve sol atriyum sistol sonu çapları ölçüldü. Sol atriyum volümü Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği biplan alan tarama yöntemi kullanılarak şu formülle hesaplandı:

$$SAV = A4SAA \times A2SAA \times 0,85 / SAAB\check{C} \text{ mililitre}$$

SAV: sol atriyum volümü

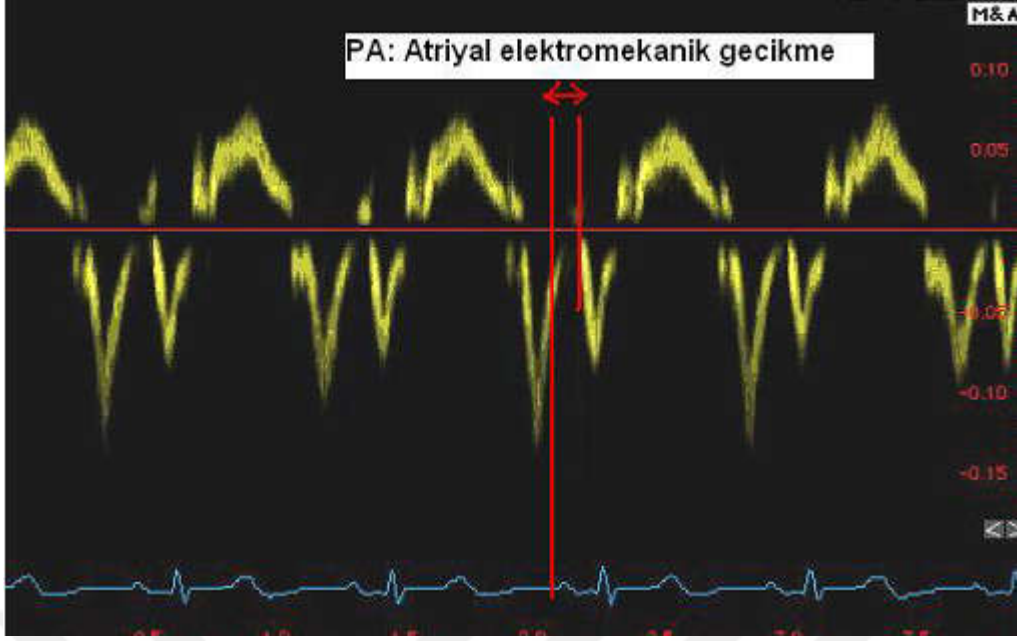
A4SAA: apikal 4 boşluktan taranan sol atriyum alanı

A2SAA: apikal 2 boşluktan taranan sol atriyum alanı

SAABÇ: sol atriyum apikobazal çapı

Bu formülle bulunan SAV, vücut yüzey alanına bölünerek sol atriyum volüm indeksi (SAVi) mililitre/metre-kare cinsinden hesaplandı. Sol atriyum alanı arka arkaya 3 atımda ölçülen alanların ortalaması alınarak belirlendi.

Doku Doppler ekokardiyografi 3,5-4,0 MHz frekanslı transdüserlerle spektral pulsed Doppler sinyal filtresini Nyquist limiti 15-20 cm/saniye oluncaya kadar ayarlıyarak ve minimal optimal gain kullanılarak yapıldı. Monitör süpürme hızı miyokardiyal velositelerin spektral görüntüleri optimal olacak şekilde 50-100 mm/saniye arasında ayarlandı. Pulsed wave Doppler cursor apikal dört boşluk görüntü penceresinde sırasıyla sol ventrikül lateral mitral anulus, septal mitral anulus ve sağ ventrikül triküspit anulusuna yerleştirilerek doku Doppler spektral görüntüleri elde edildi. Pulsed wave Doppler cursor, Doppler açısı 0°'ye en yakın olacak şekilde yerleştirildi. Negatif velositeler diyastol sırasında ventrikül apeksinden uzaklaşan miyokardiyal hareketleri, pozitif velositeler ise sistol sırasında ventrikül apeksine doğru yaklaşan miyokardiyal hareketleri göstermekteydi. Buna göre diyastol sırasında başlayan ilk negatif miyokardiyal velosite Em dalgası, ikinci negatif miyokardiyal velosite ise Am dalgası olarak isimlendirildi. Em dalgası diyastol sırasında atriyoventriküler pasif doluş fazında oluşurken, Am dalgası diastasisten sonra ancak ventrikül sistolik miyokardiyal hareketinden önce atriyal kontraksiyon ile oluşmaktaydı. Sistol sırasında izlenen pozitif yöndeki düşük amplitüdlü birinci miyokardiyal velosite izovolümik kontraksiyon velosite (IVC) dalgası, pozitif yöndeki daha yüksek amplitüdlü ve uzun süreli ikinci dalga ise ventriküler ejeksiyon sırasındaki miyokardiyal velosite (Sm) dalgası olarak isimlendirildi. EKG'deki P dalgası başlangıcından doku Doppler trasesindeki Am dalgası başlangıcına kadar geçen süre (PA) atriyal elektromekanik gecikme olarak tanımlandı. Buna göre her üç bölgedeki atriyal elektromekanik gecikmeler ölçüldü (ML, MS, TL). Sol ventrikül lateral mitral anulus ile sağ ventrikül triküspit anulus bölgelerinden ölçülen PA sürelerinin farkı ekokardiyografik interatriyal iletim gecikmesi (MLTL), sol ventrikül lateral mitral anulus ve septal mitral anulus PA süreleri arasındaki fark ekokardiyografik intra-sol atriyal iletim gecikmesi (MLMS) olarak tanımlandı (Şekil 1).



Şekil 1. Doku Doppler yöntemi ile atriyal elektromekanik gecikmenin ölçülmesi. EKG'deki P dalgası başlangıcından doku Doppler trasesindeki Am dalgası başlangıcına kadar geçen süre (PA) atriyal elektromekanik gecikme olarak tanımlanır.

2.2. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Grup verilerindeki normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası tek değişkenli karşılaştırmalarda, sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda t-testi ve parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tek değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon testleriyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

2.3. Etik kurul onayı

C. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı(VYA), kalp hızı(KH), sistolik ve diastolik tansiyon değerleri, hemoglobin, tiroid stimulan hormon düzeyleri tablo 1 ve 2 ' de gösterilmiştir. Tablolardan anlaşılabacağı üzere hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

	Kişi sayısı	
Cinsiyet	Hasta grubu	Kontrol grubu
Erkek	7	11
Kadın	33	29
Toplam	40	40

Tablo 1: Cinsiyet dağılımını gösteren tablo

	Hasta grubu		Kontrol grubu		
Değişken	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Yaş	33,925	9,7780	31,850	10,4723	0,363
VYA	1,6896	0,15697	1,7017	,21725	0,775
Kalp hızı (/dk)	74,53	9,533	76,08	6,837	0,406
TAS (mmHg)	103,08	9,533	105,73	8,086	0,180
TAD (mmHg)	66,43	8,981	66,18	8,155	0,897
HG (mg/dl)	13,273	1,286	13,765	1,2901	0,091
TSH()	2,0063	1,021	2,49	0,94	0,059

Tablo 2: hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı(VYA), kalp hızı(KH), sistolik(TAS) ve diastolik(TAD) tansiyon değerleri, hemoglobin, tiroid stimulan hormon düzeylerini gösteren tablo

Vakaların ekokardiyografik parametreleri tablo 3' de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında E, A, Em, Am ve sol atrial volüm indeksi parametreleri açısından istatistiki fark saptanmadı. Sol atriyal volüm indeksi yaşla pozitif korele saptandı ($r=0,336$, $p<0,01$). Sol

atriyal volüm indeksi ile turulan kapak sayısı arasında korelasyon saptanmadı($r=0,11$, $p=0,32$).

Sol atriyal volüm indeksi ile ML($r=0,057$, $p=0,614$), MS($r=0,040$, $p=0,724$), TL($r=0,099$, $p=0,388$), MLMS($r=0,062$, $p=0,587$), MLTL($r=0,11$, $p=0,924$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

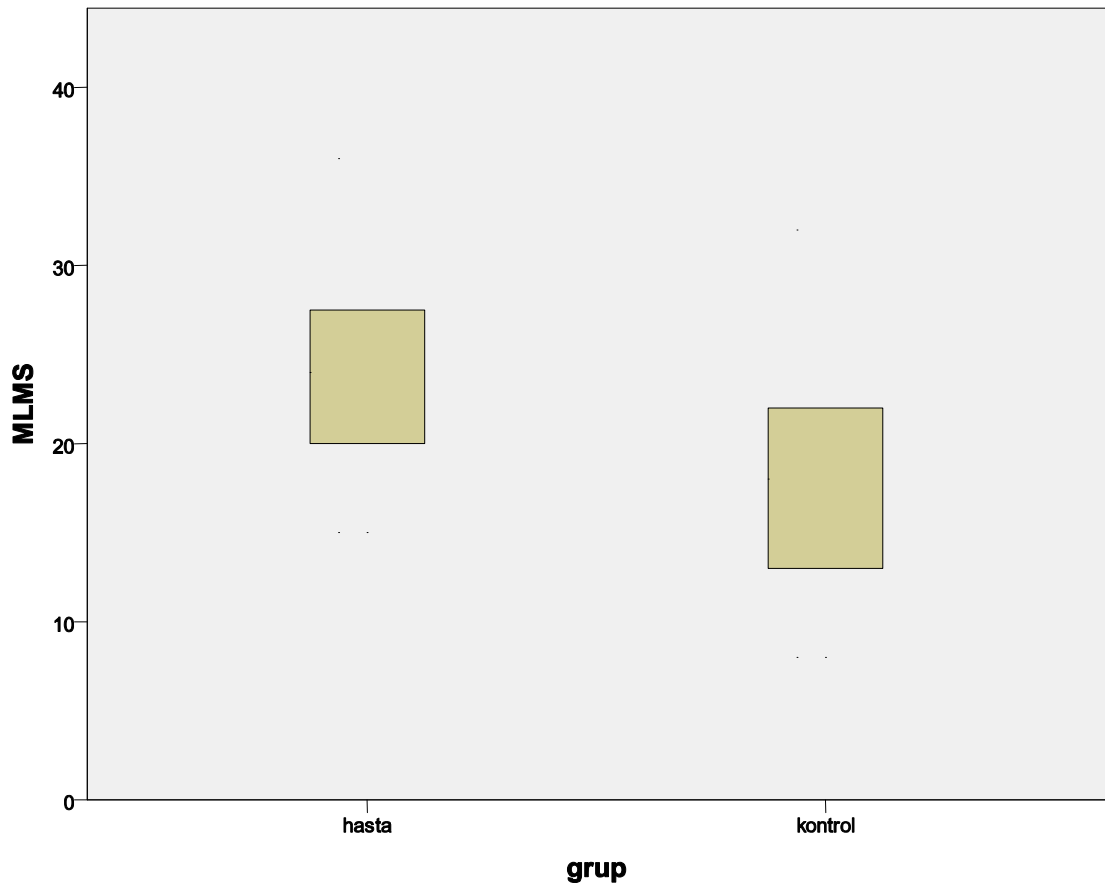
	Hasta grubu		Kontrol grubu		
Değişken	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	P değeri
SAVi(ml/m2)	22,1381	3,74261	21,6772	3,55548	0,574
E (m/sn)	0,9690	0,20547	0,9475	0,18277	0,622
A (m/sn)	0,6393	0,15358	0,5718	0,15278	0,052
Em (m/sn)	14,7290	2,60763	14,7530	2,30636	0,965
Am (m/sn)	8,7965	2,53197	8,9843	2,28497	0,729
ML (ms)	89,13	10,711	68,15	15,026	<0,001
MS (ms)	65,22	9,264	49,98	11,441	<0,001
TL (ms)	50,65	6,882	41,55	8,898	<0,001
MLMS (ms)	23,90	6,968	18,18	6,201	<0,001
MLTL (ms)	38,48	11,925	26,95	8,679	<0,001

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırıldığı tablo

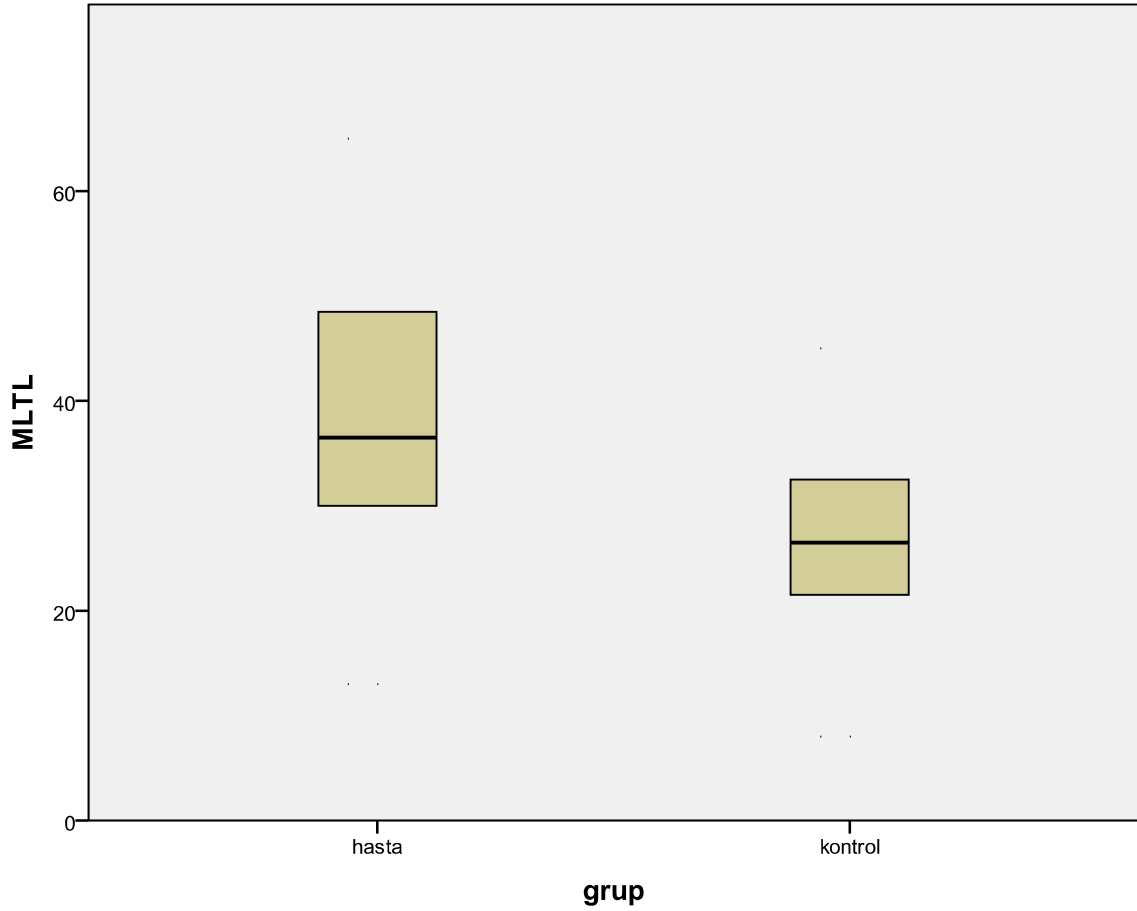
Hasta grubunda atriyal ileti zamanları (ML, MS, TL), sol intraatriyal ileti gecikmesi (MLMS) ve sol interatriyal ileti gecikmesi (MLTL) değerleri (şekil 2 ve 3) kontrol grubuna göre daha uzun saptandı($p<0,001$).

ML süreleri ile MS ($r=0,91$, $p<0,01$) ve TL süreleri ($r=0,72$, $p<0,01$) arasında ve TL süreleri ile MS süreleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($r=0,65$, $p<0,01$).

Tutulan kapak sayısı fazla olan hastalarda ML ($r=0,642$, $p<0,01$), MS ($r=0,595$, $p<0,01$), TL ($r=0,512$, $p<0,01$), MLMS($r=0,429$, $p<0,01$), MLTL($r=0,497$, $p<0,01$) süreleri daha uzun saptandı.



Şekil 2: Sol intraatriyal ileti gecikmesi(MLMS) hasta grubunda belirgin olarak daha uzundur.



Şekil 3: Hasta grubunda MLTL sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmektedir.

D. TARTIŞMA

Birçok klinik ve deneysel çalışma sol atriyum arka duvarının ve pulmoner venlerin paroksizmal ve sürekli AF gelişmesinde önemli olduğunu göstermiştir (29). Yine, sol atriyum çapı ve atriyal fibrilasyon arasındaki ilişki de klinik çalışmalarla gösterilmiştir (84,85). Bu veriler göstermektedir ki, AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasında atriyal substrat da oldukça önemlidir. İnter- ve intraatriyal iletim sürelerinin uzamasına yol açan değişiklikler AF için uygun atriyal substrat oluşmasına yol açabilir. Atriyal iletim sürelerindeki uzama (iletim hızında azalma), reentran dalganın dalga boyunda kısaltmaya yol açar. Böylece atriyal doku içerisinde daha fazla sayıda reentran dalga oluşma olanağı bulur. Reentran dalga sayısı arttıkça AF'nin oluşması ve süreklilik kazanması kolaylaşır. Atriyal iletim sürelerinin ölçülmesi AF riski taşıyan hastaların belirlenmesinde önemli olabilir. Her ne kadar interatriyal bloğu değerlendirmede P dalga süresi ve morfolojisi kullanılmaktaysa da, P dalgasının

başlangıç ve bitiş noktalarını belirlemekte hata yapılabilir. Elektrofizyolojik olarak atriyal iletim sürelerinin ölçümü ise girişimsel bir yöntem olduğundan her hastada kullanılabilmesi olanaklı değildir. Bu nedenle, atriyal iletim gecikmelerini değerlendirmek amacıyla güvenilir yeni yöntemlere gereksinim vardır.

Rein ve ark. (76) elektrokardiyografik P dalgası başlangıcından doku Doppler A dalgası başlangıcına kadar geçen süreyi atriyal elektromekanik gecikme olarak tanımlamışlardır ve bu tekniği kullanarak yaptıkları çalışmada normal bireylerde sağ atriyal kontraksiyonun sol atriyal kontraksiyondan 22 ± 15 ms erken olduğunu saptamışlardır. Özer ve ark. (77) benzer teknikle mitral darlığı olan hastaları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada interatriyal elektromekanik gecikme ve P dalga dispersiyonu, mitral darlığı olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. İnteratriyal elektromekanik gecikme ile mitral darlığın şiddeti arasında ilişki saptanmazken, sol atriyumun boyutu ile ilişki bulunmuştur.

Atriyal fibrilasyon için önemli bir substrat olan interatriyal iletim heterojenliğini gösteren atriyal elektromekanik gecikme bir çok hasta grubunda bakılmış ve elektrofizyolojik verilerle karşılaştırılmıştır(77,78,79). Neticede otoimmün hastalıklarında, mitral stenozda, paroksizmal atriyal fibrilasyonda atriyal elektromekanik gecikmenin uzadığı tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmalarda hasta gruplarında sol atriyal volümlerin kontrol gruplarına göre daha fazla oluşu atriyal elektromekanik gecikmenin daha uzun oluşunu basitçe açıklamaktadır. Sol atriyum dilatasyonu ister valvüler ister nonvalvüler olsun AF için güçlü bir öngördürücü parametredir(6,84). Bu haliyle PA sol atriyum dilatasyonundan bağımsız bir şekilde değerlendirilememektedir ve AEG'nin en önemli kısıtlılığıdır.

N. Alessandri ve ark.(6) 'nın yaptıkları çalışmada kapak patolojisinin şiddeti ile atriyal volüm arasında doğrusal ilişki saptanmayıp, AF gruplarında karşılaştırıldıkları SR gruplarına göre atriyal volümlerin daha fazla olması AF'nun kapak patolojisinin şiddeti neticesinde gelişen basınç ve volüm değişikliklerinin yarattığı sırasıyla histopatolojik ve elektrofizyolojik değişikliklerin sonucunda gelişmesine ek olarak, kapak deformasyona yol açan kronik inflamasyonun, atriyal miyokard ve endokarda yarattığı histopatolojik ve neticede elektrofizyolojik değişikliklerinde RKH' da AF gelişiminde etkili olduğu çıkarımında bulunulmuştur(5). Atriyal dilatasyon olmadan kronik inflamasyon neticesinde gelişen histopatolojik ve elektrofizyolojik değişiklikleri göstermek bu çalışmaların en önemli kısıtlılığı olan atriyal dilatasyon faktörünü ortadan kaldırmaktadır. Nitekim tezimizde

atriyumlarda volüm ve basınç değişikliğine yol açacak kapak lezyonlarına sahip hastalar alınmamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında fark olmadan PA'nin hasta grubunda daha uzun olması N. Alessandri ve ark.(6) dolaylı olarak vardığı sonuca bizi direk ulaştırmaktadır ve RKH'da AF gelişmesinde atriyal endokard ve miyokardda devam eden basınç ve volüm yükünden bağımsız kronik inflamasyonun yarattığı elektrofizyolojik değişimleri vurgulamaktadır.

Hasta grubumuzda tespit ettiğimiz atriyal ileti zamanlarındaki uzamanın klinik olarak AF gelişimi ile ilişkili olup olmadığının tespiti için daha geniş hasta gruplarında yılları alabilecek prospektif takip gerekmektedir. İzlemde hastalarımızdan sadece birinde paroksizmal AF izlenmiştir.

Atriyumlarda volüm ve basınç değişikliğine yol açacak kapak lezyonları bulunmayan veya minimal tutulum olan RKH'ında atriyal taşiaritmi gelişimi ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu hasta grubunda atriyal endokard ve miyokard tutulumu neticesinde gelişen histopatolojik değişiklikler AF başta olmak üzere atriyal taşiaritmiler için elektrofizyolojik substrat sağlayabilir.

E.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Ekokardiografi ile ölçülen atrial ileti sürelerinin, bu konuda altın standart yöntem olan elektrofizyolojik çalışma ile doğrulanmaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları arasındadır.

F.KAYNAKLAR

1. Carapetis, J. R., Steer, A. C., Mulholland, E. K. & Weber, M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect. Dis.* 5, 685–694 (2005).
2. Eloi Marijon at all. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379: 953–64
3. Cheadle W. Barbeian lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet* 1889; 133: 821–27.
4. Kaplan MH, Suchy ML. Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. II. Cross-reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strains of group A streptococci. *J Exp Med* 1964; 119: 643–50.
5. Guilherme L, Fae K, Oshiro SE, et al. Molecular pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7:1-15.
6. N. ALESSANDRI at all. Atrial fibrillation in pure rheumatic mitral valvular disease is expression of an atrial histological change. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009; 13: 431-442
7. VAN WAGONER DR, POND AL, LAMORGESE M, ROSSIE SS, MCCARTHY PM, NERBONNE JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *CircRes* 1999; 85: 428-436.
8. NATTEL S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanism and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 298-308.
9. PHAM TD, FENOGLIO JJ Jr. Right atrial ultrastructure in chronic rheumatic heart disease. *Int J Cardiol* 1982; 1: 289-304.
10. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. *JAMA* 268, 2069–2073 (1992).
11. Feinstein, A. R. et al. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae. vi. Clinical features of streptococcal infections and rheumatic recurrences. *Ann. Intern. Med.*
12. Kassem, A. S., el-Walili, T. M., Zaher, S. R. & Ayman, M. Reversibility of mitral regurgitation following rheumatic fever: Clinical profile and echocardiographic evaluation. *Indian J. Pediatr.* 62, 717–723 (1995).

13. Tompkins, D. G., Boxerbaum, B. & Liebman, J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation* 45, 543–551 (1972).
14. Steer, A. C. et al. High prevalence of rheumatic heart disease by clinical and echocardiographic screening among children in Fiji. *J. Heart Valve Dis.* 18, 327–335 (2009).
15. Carapetis, J. R. et al. Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 5, 411–417 (2008).
16. Marijon, E. et al. Rheumatic heart disease screening by echocardiography: The inadequacy of world health organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease. *Circulation* 120, 663–668 (2009).
17. Reeves, B. M., Kado, J. & Brook, M. High prevalence of rheumatic heart disease in Fiji detected by echocardiography screening. *J. Paediatr. Child Health* 47, 473–478 (2011).
18. Carapetis, J., Parr, J. & Cherian, T. Standardization of epidemiologic protocols for surveillance of post-streptococcal sequelae: acute rheumatic fever, rheumatic heart disease and acute poststreptococcal glomerulonephritis. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.
19. Remeny B. ve ark. World heart federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease, an evidence-based guideline. *Nature reviews cardiology* 2012 Feb 28;9(5):297-309
20. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J* 2010; 31: 719–27.
21. Kaplan EL. T Duckett Jones Memorial Lecture. Global assessment of rheumatic fever and heumatic heart disease at the close of the century. Infl uences and dynamics of populations and pathogens: a failure to realize prevention? *Circulation* 1993; 88: 1964–72.
22. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. A scientifi c statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541–51.

23. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 11.
24. Lennon D, Stewart J, Farrell E, Palmer A, Mason H. School-based prevention of acute rheumatic fever: a group randomized trial in New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 787–94.
25. Bisno AL, Rubin FA, Cleary PP, Dale JB. Prospects for a group A streptococcal vaccine: nationale, feasibility, and obstacles—report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1150–56.
26. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD002227.
27. Eloi Marijon, Mariana Mirabel, David S Celermajer, Xavier Jouven. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379: 953–64.
28. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54: 204–216.
29. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.
30. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947;4:233–239.
31. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966;34:412–422.
32. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 1972;29:372–376.
33. Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1352–1356.
34. Wongcharoen W, Chen YC, Chen YJ, Chang CM, Yeh HI, Lin CI, Chen SA. Effects of a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovasc Res* 2006;70:497–508.
35. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002;105:2442–2448.
36. Moe GK, Rheinboldt WD, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964:200–220.

37. Calkins H, Brugada J, MD, Packer DL, MD, Cappato R, Chen SA, MD, Crijns HJG, MD, Damiano RJ, Davies DW, MD, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PE, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and Approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9:335–379.
38. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–426.
39. Allesie M, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ. Res.* 1977;41: 9–18.
40. Allesie ME, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al. Experimental evaluation of Moe’s multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In DP Zipes, J Jalife (eds.): *Cardiac Arrhythmias*. San Diego, CA, Grune and Stratton, 1985, pp.265-276.
41. James TN. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963;66:498-508.
42. Bachmann G. The inter-auricular time interval. *Am J Physiol* 1916;41:309-320.
43. Gonzalez MD, Contreras LJ, Cardona F, et al. Demonstration of a left atrial input to the atrioventricular node in humans. *Circulation* 2002;106:2930-2934.
44. Sanchez-Quintana D, Davies DW, Ho SY, et al. Architecture of the atrial musculature in and around the triangle of the Koch: Its potential relevance to atrioventricular nodal reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1396-1407.

45. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium: Implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1525-1533.
46. Chauvin M, Shah DC, Haissaguerre M, et al. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation* 2000;101:647-652.
47. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, et al. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation* 2003;107:733-739.
48. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986;58:356-371.
49. Legato MJ, Bull MB, Ferrer MI. Atrial ultrastructure in patients with fixed intra-atrial block. *Chest* 1974;65:252-261.
50. Cohen J, Scherf D. Complete interatrial and intra-atrial block (atrial dissociation). *Am Heart J* 1965;70:24-34.
51. Bayes de Luna A, Fort de Ribot R, Telleira R, et al. Electrocardiographic and vectorcardiographic study of interatrial conduction disturbance with left atrial retrograde activation. *J Electrocardiol* 1972;18:1-13.
52. Daubert JC, Mabo P, Berder V, et al. Atrial flutter and interatrial conduction block: Preventive role of biatrial synchronous pacing? In Waldo AL, Touboul P (eds.): *Atrial Flutter: Advances in mechanisms and management* Armonk, NY, Futura Publishing Co., Inc., 1996, pp.331-346.
53. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: Implications for cardiac pacing. *PACE* 2004;27:507-525.
54. Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R, et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1998;9:1112-1118.
55. Dobrev D, Ravens U. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2003;98:137-48.
56. Bosch RF, Zeng X, Gramer JB, et al. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;44:121-31.

57. Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Geniz A, et al. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation* 2004;110:1358-63.
58. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
59. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press, 1992:15–39.
60. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
61. J.Bobby et al. Electrical remodelling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *Eur.Heart.Jour.* 2008; 29:2234-2243.
62. Leier CV, Jewell GM, Magorien RD, et al. Interatrial conduction (activation) times. *Am J Cardiol* 1979;44:442-446.
63. Raybaud F, Camous JP, Benoit P, et al. Relationship between interatrial conduction times and left atrial dimension in patients undergoing atrioventricular stimulation. *PACE* 1995;18:447-450.
64. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement: Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39:967-971.
65. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733-738.
66. Aytemir K, Özer N, Atalar E, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 2000;23:1109-1112.
67. Andrikopoulos GK, Dilaveris PE, Richter DJ, et al. Increased variance of P wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 2000;23:1127-1132.
68. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *PACE* 2000;23:352-358.
69. Savelieva I, Aytemir K, Hnatkova K, et al. Short-, mid- and long-term reproducibility of the atrial signal-averaged electrocardiogram in healthy subjects: Comparison with the conventional ventricular signal-averaged electrocardiogram. *PACE* 2000;23:122-127.
70. Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, et al. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991;83:162–9.

71. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, et al. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 1993;88:2618–22.
72. Platonov PG, Carlson J, Ingemansson MP, et al. Detection of interatrial conduction defects with unfiltered signal-averaged P-wave ECG in patients with lone atrial fibrillation. *Europace* 2000;2:32-41.
73. Wang K, Xiao HB, Fujimoto S, Gibson DG. Atrial electromechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Heart* 1995;74:403-7.
74. Ramsaran EK, Spodick DH. Electromechanical delay in the left atrium as a consequence of interatrial block. *Am J Cardiol* 1996;77:1132-4.
75. Barletta G, Del Bene R, Fantini F. The normal sequence of right and left atrial conduction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:222-8.
76. Rein A, O'Donnell CP, Colan SD, Marx GR. Tissue velocity Doppler assessment of atrial and ventricular electromechanical coupling and atrioventricular time intervals in normal subjects. *Am J Cardiol* 2003;92:1347-1350.
77. Ozer N, Yavuz B, Can I, Atalar E, Aksoyek S, Ovunc K, Ozmen F, Kes S. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:945-8.
78. Can I, Onat AM, Aytemir K, Akdogan A, Ureten K, Kiraz S, Ertenli I, Ozer N, Tokgozoglu L, Oto A. Assessment of Atrial Conduction in Patients with Scleroderma by Tissue Doppler Echocardiography and P Wave Dispersion. *Cardiology* 2007;108:317–321.
79. Deniz A, Yavuz B, Ciftci O, Sahiner ML, Aytemir K, Tokgozoglu L, Kabakci G, Ozkutlu H, Nazli N, Oto A. Left atrial conduction time detected by tissue Doppler imaging increases in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Clinical Cardiology* 2006;29(suppl.):III-27.
80. Josephson ME, Scherf DL, Kastor JA, et al. Atrial endocardial activation in man: Electrode catheter technique for endocardial mapping. *Am J Cardiol* 1977;39:972-981.
81. Simpson RJ, Amara I, Foster JR, et al. Thresholds, refractory periods, and conduction times of the normal and diseased human atria. *Am Heart J* 1988;116:1080-1090.
82. Ohe T, Matsuhisa M, Kamakura S, et al. Relation between widening of fragmented atrial activity zone and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1983;53:1219-1222.
83. Tanigawa M, Fuatani M, Konoe A, et al. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:403-408.

84. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):724-30.
85. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE: Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-279.

