



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LONE PAROKSİZMAL ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN
HASTALARDA ENDOTEL FONKSİYONLARI,
İNTRA-İNERATRİYAL İLETİ ÖZELLİKLERİ VE DİYASTOLİK
FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYŞEGÜL ÜLGEN KUNAK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LONE PAROKSİZMAL ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN
HASTALARDA ENDOTEL FONKSİYONLARI,
İNTRA-İNERATRİYAL İLETİ ÖZELLİKLERİ VE DİYASTOLİK
FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYŞEGÜL ÜLGEN KUNAK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. KUDRET AYTEMİR

ANKARA

2012

TEŐEKKÖR

Klinik bilgi ve becerilerimi geliőtirmemde büyük emeği olan, tez çalıőmam süresince tecrübe ve birikimi ile bana yol gösteren değerli hocam ve tez danıőmanım Prof. Dr. Kudret AYTEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalıőmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, her konuda bana destek olan değerli hocalarıma,

Bana zevkli bir çalışma ortamı sunan, her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, tüm anabilim dalı ve kateter laboratuvarı çalıőanlarına,

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük yardımları olan Hakan ÇAKIR'a,

Eğitim hayatım boyunca her anımda kayıtsız őartsız yanımda olan, en umutsuz zamanlara bile bir 'Damla' mutluluk katan sevgili aileme ve bu süreçte benimle aynı zorlukları paylaşan, yardımını ve fikirlerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eőim Dr. Tolga KUNAK'a teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kunak Ülgen A., Lone Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonu Olan Hastalarda Endotel Fonksiyonları, İntra-İnteratriyal İleti Özellikleri Ve Diastolik Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi, Ankara, 2012. Endotel disfonksiyonu, diastolik disfonksiyon, homojen olmayan atriyal ileti gibi risk faktörleri tek başlarına veya birbirleriyle ilişkili olarak atriyal yeniden şekillenmeye yol açarak yeni atriyal fibrilasyon (AF) oluşumunda ve AF'nin süreklilik kazanmasında rol oynayabilir. Bu çalışmanın amacı; lone paroksizmal AF (LPAF) hastalarında inflamasyon, endotel fonksiyonları, diastolik fonksiyonlar ve intra-interatriyal ileti özelliklerini araştırmak, yaş ve cinsiyet benzer kontrol grubuyla karşılaştırmak, bu faktörlerin birbirleriyle ilişkili olup olmadığını ve LPAF'lı hastaların sinüs ritminde iken belirlenmesindeki rollerini araştırmaktır. Çalışmaya ilk defa LPAF tanısı alan 40 hasta (22'si kadın, ortalama yaş $47,68 \pm 8,47$) ile 40 sağlıklı gönüllü (29'u kadın, ortalama yaş $48,95 \pm 7,09$) alındı. Transtorasik ekokardiyografi ile diastolik fonksiyonlar, brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD) yöntemiyle endotel fonksiyonları değerlendirildi ve yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) düzeyleri ölçüldü. 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografisi (EKG) çekilerek P dalga dispersiyonu (Pd) değeri, sinyal ortalamalı EKG (SOEKG) ile filtrelenmiş P dalga süresi hesaplandı. Sol atriyum boyutları LPAF grubunda kontrol grubuna göre daha geniş saptandı ($p < 0,05$). Erken transmitral akım tepe hızının (E) erken diastolik mitral anüler(septal) hıza (E') oranı LPAF grubunda $8,11 \pm 1,74$, kontrol grubunda $6,38 \pm 1,85$ olarak saptandı ($p=0,001$). % FMD değeri LPAF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük saptandı (% 5,27'ye karşı % 6,65, $p=0,001$). Pd, LPAF grubunda ortalama $51,63 \pm 11,17$ msn iken kontrol grubunda $35,13 \pm 6,15$ msn olarak hesaplandı ($p=0,001$). SOEKG filtrelenmiş P dalga süresi LPAF grubunda $146,75 \pm 19,68$ msn iken kontrol grubunda $124,4 \pm 9,05$ msn idi ($p=0,001$). HsCRP düzeylerinin ortanca değeri LPAF grubunda 0,4 mg/dl, kontrol grubunda 0,24 mg/dl olarak ölçüldü ($p=0,001$). % FMD değeri ile hsCRP, sol atriyum hacim indeksi (LAVI), Pd ve SOEKG P dalga süresi arasında negatif yönlü ve anlamlı korelasyon saptandı. Pd ile hsCRP, SOEKG P dalga süresi ve E/E'(septal) arasında

pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. Benzer şekilde SOEKG P dalga süresi ile hsCRP düzeyleri ve E/E'(septal) arasında da pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon saptandı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde LAVI, E/E'(septal), Pmax, SOEKG P dalga süresi, Pd, hsCRP, E, E/A Oranı, % FMD değerleri LPAF oluşumuyla ilişkili bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise LAVI, Pd, SOEKG P dalga süresi, E ve E/E'(septal) LPAF'ın bağımsız öngördürücüleri olarak saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda LPAF hastalarında diyastolik disfonksiyon, inflamasyon, intra-interatriyal ileti anormallikleri ve endotel disfonksiyonu gibi faktörlerin birbirleriyle ilişkili oldukları ve LPAF hastalarının sinüs ritminde iken belirlenmesinde rol oynayabilecekleri gösterildi.

Anahtar kelimeler: Lone paroksizmal atriyal fibrilasyon, endotel disfonksiyonu, intra-interatriyal ileti, diyastolik disfonksiyon, inflamasyon

ABSTRACT

Kunak Ülgen A., Evaluation of Relationship Between Endothelial Functions, Intra-Interatrial Conduction Properties and Diastolic Functions in Patients with Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2012. Risk factors such as endothelial dysfunction, diastolic dysfunction and non-homogeneous atrial conduction, alone or in association with each other may lead to atrial remodelling and play a role in development and maintenance of atrial fibrillation (AF). The aim of this study is to evaluate inflammation, endothelial function, intra-interatrial conduction properties and diastolic functions in lone paroxysmal AF (LPAF) patients, compare them with the control group similar in age and gender, show their role in LPAF determination in patients with normal sinus rhythm and reveal whether there is a relationship between them. 40 patients with newly diagnosed LPAF (22 women, mean age $47,68 \pm 8,47$) and 40 healthy volunteers (29 women, mean age $48,95 \pm 7,09$) were enrolled for this study. Diastolic functions evaluated by transthoracic echocardiography, brachial artery flow-mediated dilation (FMD) method was performed for endothelial function and high-sensitive CRP (hsCRP) levels were measured. 12-lead surface electrocardiogram (ECG) was performed for calculation of the P-wave dispersion (Pd) value and the signal-averaged ECG (SAECG) was used to measure filtered P-wave duration. Left atrial dimensions were significantly higher in LPAF group than control group ($p < 0.05$). FMD % in LPAF group was significantly lower than the control group (5.27 % versus 6.65 %, $p = 0.001$). The mean Pd value was calculated 51.63 ± 11.17 ms in LPAF group and 35.13 ± 6.15 ms in control group ($p = 0.001$). Filtered P-wave duration was 146.75 ± 19.68 ms in LPAF group and $124,4 \pm 9.05$ ms in the control group ($p = 0.001$). The median value of hsCRP levels in LPAF and control groups was 0.4 mg/dl and 0.24 mg/dl, respectively ($p = 0.001$). There was negative and significant correlation between FMD % and hsCRP, left atrial volume index (LAVI), Pd and SAECG P wave duration. Also there was positive correlation between Pd and hsCRP, LAVI, SAECG P wave duration and E/E'(septal). Lastly there was positive and significant correlation between SAECG P wave duration and hsCRP levels and E/E'(septal). In univariate logistic regression analysis; LAVI,

E/E '(septal), Pmax, SAECG P-wave duration, Pd, hsCRP, E, E/A ratio and FMD % were found related with the development of LPAF. In multivariate logistic regression analysis, LAVI, Pd, SAECG P wave duration, E, and E/E'(septal) were found as independent predictors of LPAF. In conclusion, our study showed that diastolic dysfunction, inflammation, intra-interatrial conduction abnormalities and endothelial dysfunction are interrelated and may play an important role in determination of LPAF in patients with normal sinus rythm.

Keywords: Lone paroxysmal atrial fibrillation, endothelial dysfunction, intra-interatrial conduction, diastolic dysfunction, inflammation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atriyal Fibrilasyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflama	4
2.1.4. AF ile İlişkili Durumlar.....	5
2.2. Lone Atriyal Fibrilasyon	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Lone AF'nin Patofizyolojisi ve Patogenezi	8
2.2.2.1. Atriyal Fibrilasyonda Başlatıcı / Tetikleyici Mekanizmalar	8
2.2.2.1.1. Fokal Tetikleyiciler	9
2.2.2.1.2. Çoklu Dalga Hipotezi.....	10
2.2.2.2. Atriyal Faktörler.....	11
2.2.2.2.1. Elektriksel Yeniden Şekillenme	12
2.2.2.2.2. Kontraktil Yeniden Şekillenme.....	14
2.2.2.2.3. Yapısal Yeniden Şekillenme	15
2.2.3. Lone AF Risk Faktörleri	16
2.2.4. Lone AF'nin Klinik Seyri	19
2.2.5. Lone AF'nin Yönetimi.....	20
2.2.6. İnflamasyon ve Lone AF.....	22
2.2.7. İntra-interatriyal İletim, P Dalga Süresi, P Dalga Dispersiyonu ve Lone AF..	24
2.2.8. Endotel Disfonksiyonu ve Lone AF.....	29

2.2.9. Diyastolik Fonksiyonlar ve Lone AF.....	33
2.2.9.1. Diyastolün Evreleri	34
2.2.9.2. Diyastolik Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi.....	35
3. HASTALAR VE YÖNTEM	39
3.1. Hastalar	39
3.2. Yöntem.....	39
3.2.1. Elektrokardiyografi	39
3.2.2. Transtorasik Ekokardiyografi.....	41
3.2.3. Doku Doppler Görüntüleme.....	42
3.2.4. HsCRP Düzeylerinin Ölçülmesi	42
3.2.5. Brakiyal Arter Akım Aracılı Dilatasyon Metoduyla Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	42
3.3. Etik	43
3.4. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	60
5.1. SOEKG P Dalga Süresi.....	60
5.2. P Dalga Dispersiyonu.....	62
5.3. Endotel Disfonksiyonu.....	64
5.4. Diyastolik Fonksiyonlar	66
5.5. İnflamasyon.....	68
5.6. Sol Atriyum Hacim İndeksi	70
6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI	73
7. SONUÇLAR	74
8. KAYNAKLAR	76

KISALTMALAR

- AEV:** Atriyal erken vuru
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF: Atriyal fibrilasyon
AP: Aksiyon potansiyeli
ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü
CRP: C-reaktif protein
CV: Kardiyoversiyon
DDG: Doku dopler görüntüleme
DKB: Diyastolik kan basıncı
DT: Deselerasyon zamanı
ED: Endotel disfonksiyonu
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyografi
ERP: Etkin refrakter periyot
eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz
FK: Fraksiyonel kısalma
FMD: Akım aracılı dilatasyon
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HsCRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein
ICV: İnferyor vena kava
IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı
IVS: İnterventriküler septum
LA: Sol atriyum
LAV: Sol atriyum hacmi
LAVI: Sol atriyum hacim indeksi
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LPAF: Lone paroksizmal atriyal fibrilasyon
LV: Sol ventrikül
LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVM: Sol ventrikül kitlesi

- LVMI:** Sol ventrikül kitle indeksi
LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı
MI: Miyokard infarktüsü
NO: Nitrik oksit
OAK: Oral antikoagülan
OSAS: Obstrüktif uyku apnesi sendromu
PABs: Sistolik pulmoner arter basıncı
PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
Pd: P dalga dispersiyonu
Pmax: En uzun P dalga süresi
Pmin: En kısa P dalga süresi
PD: Arka duvar
PUFA: Çoklu doymamış yağ asidi
PV: Pulmoner ven
PW: Nabız dalga
RA: Sağ atriyum
SCV: Süperiyor vena kava
SKB: Sistolik kan basıncı
SOEKG: Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi
TG: Trigliserid
TIA: Geçici iskemik atak
TK: Total kolesterol
Vp: Akım yayılma hızı
VKI: Vücut kitle indeksi
VYA: Vücut yüzey alanı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. AF sınıflaması.....	4
Şekil 2.2. Atriyal fibrilasyondaki temel elektrofizyolojik mekanizmalar.....	8
Şekil 2.3. AF patofizyolojisi.....	9
Şekil 2.4. Atriyal yeniden şekillenme.....	12
Şekil 2.5 AF risk faktörleri.....	17
Şekil 2.6. AF yönetimi.....	21
Şekil 2.7. SOEKG ile P dalga analizi örnekleri.....	27
Şekil 2.8. P dalga dispersiyonunun hesaplanması.....	28
Şekil 2.9. Brakiyal arter FMD ölçümü sırasında manşon ve transdüserin yerleşimi.....	32
Şekil 2.10. Brakiyal arter FMD ölçümü.....	32
Şekil 2.11. Diyastolün evreleri.....	34
Şekil 2.12. Transtorasik ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması.....	37
Şekil 4.1. % FMD değerlerinin kontrol ve LPAF gruplarında dağılım grafiği.....	48
Şekil 4.2. % FMD değerlerinin cinsiyetlere göre dağılım grafiği.....	49
Şekil 4.3. HsCRP düzeylerinin kontrol ve LPAF gruplarında dağılım grafiği.....	49
Şekil 4.4. HsCRP düzeylerinin P dalga süresi ve Pd ile ilişkilerini gösteren grafikler.....	50
Şekil 4.5. P dalga süresi ve Pd arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.....	50
Şekil 4.6. E/E'(septal) oranının P dalga süresi ve Pd ile ilişkisini gösteren grafikler.....	51
Şekil 4.7.% FMD ile LAVI ve hsCRP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler.....	51
Şekil 4.8. % FMD ile Pd ve P dalga süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler.....	52
Şekil 4.9. LAVI ile E/E'(septal) oranı ve Pd arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler.....	52
Şekil 4.10. LPAF gelişimini öngörmeye P dalga süresi için ROC analizi ve kestirim değeri.....	55
Şekil 4.11. LPAF gelişimini öngörmeye Pd için ROC analizi ve kestirim değeri.....	55
Şekil 4.12. LPAF gelişimini öngörmeye E/E'(septal) için ROC analizi ve kestirim değeri.....	56

Şekil 4.13. LPAF gelişimini öngörmeye E dalga tepe hızı için ROC analizi ve kestirim değeri.....	57
Şekil 4.14. LPAF riskini öngörmeye LAVI için ROC analizi ve kestirim değeri.....	57
Şekil 4.15. LPAF gelişimini öngörmeye HsCRP değeri için ROC Analizi ve kestirim değeri.....	58
Şekil 4.16. LPAF gelişimini öngörmeye % FMD değeri için ROC Analizi ve kestirim değeri.....	59

TABLULAR

Tablo 4.1. Olguların bazal karakteristikleri.....	45
Tablo 4.2. Bazal ekokardiyografik bulgular.....	46
Tablo 4.3. Diyastolik fonksiyon parametreleri.....	47
Tablo 4.4. 12 derivasyonlu yüzey EKG'si ve SOEKG ile P dalga analizi verileri...47	
Tablo 4.5. Grupların bazal brakial arter çapları ve FMD değerleri.....	48
Tablo 4.6. LPAF'a etki eden risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.....	53
Tablo 4.7. LPAF'a etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.....	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) erişkinlerde en sık görülen sürekli kardiyak aritmidir ve genel popülasyonun %1'inden fazlasını etkilemektedir. Gelecek yıllarda AF insidansı artmaya devam edecek ve AF çağın 'bulaşıcı olmayan epidemisi' haline gelecektir (1, 2). AF; iskemik inme, konjestif kalp yetersizliği, yaşam kalitesinde bozulma nedeniyle belirgin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olur ve kronik ilaç kullanımını gerektirir (3). AF için iyi tanımlanmış risk faktörleri; ileri yaş, hipertansiyon, yapısal kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, diabetes mellitus ve tiroid hastalıklarıdır (4). AF'nin neden olabileceği komplikasyon riski ise altta yatan komorbid hastalığın türüne, yaygınlığına ve yaşa bağlıdır (3, 5).

AF bazen herhangi bir kardiyopulmoner hastalık ya da eşlik eden diğer hastalıkların kanıtı olmaksızın genç hastalarda (≤ 65 yaş) ortaya çıkabilir. Bu durum 'lone AF' olarak tanımlanır (6). Lone AF yaklaşık 60 yıl önce tanımlanmıştır ve hala bir dışlama tanısıdır. Bu tanı ancak dikkatli bir değerlendirmeden sonra konulmalıdır (7). Lone AF hastaları tüm AF hastalarının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (8). Bu hastaların prognozu diğer AF hastalarına göre daha olumludur. Zamanla hastalar yaşlanmaya veya sol atriyum (LA) genişlemesi gibi yapısal kalp anormalliklerine bağlı olarak "lone AF" kategorisinden çıkabilirler.

AF'nin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olması ve insidansının giderek artması ile AF patofizyolojisinde yeni mekanizmalar ileri sürülmüş ve bu patofizyolojik mekanizmalara yönelik yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. AF ile ilişkili klasik risk faktörlerinin yanında; atriyal gerilimin artması, yapısal ve elektrofizyolojik değişiklikler, otonomik imbalans, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve genetik predispozisyon da AF'ye yol açan patofizyolojik mekanizmalar arasında tanımlanmıştır (9, 10).

AF'nin sürekliliğinde ve tekrarlamasında altta yatan elektrofizyolojik ve yapısal substratı oluşturan patofizyolojik durum atriyal yeniden şekillenme olarak adlandırılır. İnflamasyon, endotel disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyon, homojen

olmayan atriyal ileti gibi risk faktörleri tek başlarına veya birbirleriyle ilişkili olarak atriyal elektriksel, yapısal ve kontraktil yeniden şekillenmeye yol açarak yeni AF oluşumunda ve AF'nin süreklilik kazanmasında rol oynayabilir.

Lone paroksizmal atriyal fibrilasyonun (LPAF) gelişimi ve tekrarlaması ile inflamasyon, sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonları, endotel fonksiyonları ve intra-interatriyal ileti özelliklerinin tek başına ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat literatürde bu risk faktörlerinin birlikte ele alındığı ve birbirleriyle ilişkilerinin gösterildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı LPAF hastalarında inflamasyon, endotel fonksiyonları, intra-interatriyal ileti özellikleri ve diyastolik fonksiyonları araştırmak, yaş ve cinsiyet benzer kontrol grubuyla karşılaştırmak, bu faktörlerin birbirleriyle ilişkilerini ve LPAF'lı hastaların sinüs ritminde iken belirlenmesindeki rollerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon (AF) organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ile karakterize supraventriküler bir taşiaritmidir. Elektrokardiyografide (EKG) P dalgaları yerine, hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgalarının görülmesiyle karakterizedir. Atriyovenriküler düğümün iletim fonksiyonuna bağlı olarak ventrikül hızı değişken ve düzensizdir (11). AF'ye ventrikül yanıtı AV düğüm ve diğer iletim yapan dokuların elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonusun seviyesine, aksesuar ileti yollarının varlığına veya yokluğuna ve ilaçların etkilerine bağlıdır (12).

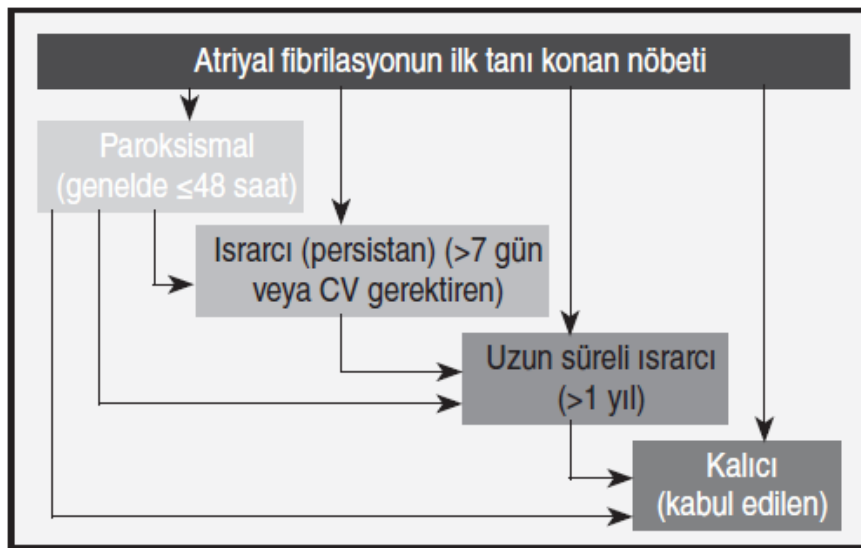
AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmakta ve tüm inmelerin beşte birinden sorumlu tutulmaktadır. AF'nin neden olduğu iskemik inmeler genellikle ölümcüldür, sağ kalan hastalar da inme nedeniyle sakat kalmaktadır. AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski 2 kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

AF genel popülasyonun % 1-2'sinde görülen en yaygın sürekli kardiyak aritmidir (13). AF uzun süre tanı konulmadan kalabilir (sessiz AF). Bu nedenle AF'nin gerçek prevalansı büyük olasılıkla popülasyonun % 2'sine daha yakındır (14). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. AF prevalansı 40-50 yaşlarında < % 0.5 iken 80 yaşında % 5-15 olacak şekilde yaşla birlikte artmaktadır (1, 2, 15). Yaşam boyu AF gelişme riski 40 yaşına gelmiş olanlarda yaklaşık % 25'tir (16). Toplumda AF insidansı artmakta (son 20 yılda % 13) ve toplumun yaşlanması ile gelecek 50 yılda AF insidansının en az 2 katına çıkması beklenmektedir (1).

2.1.3. Sınıflama

Klinik olarak AF'nin ortaya çıkma şekline ve süresine bağlı olarak; ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süreli ısrarcı ve kalıcı AF olmak üzere beş tür AF tanımlanmıştır (Şekil 2.1) (13).



Şekil 2.1. (13) AF sınıflaması

AF: Atrial fibrilasyon, CV: Kardiyoversiyon

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

Paroksizmal AF çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilir. Fakat 48 saatlik zaman dilimi klinik açıdan önemlidir. Çünkü bu süreden sonra kendiliğinden sinüs ritmine dönüme olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

Bir AF nöbetinin 7 günden uzun sürmesi, ilaçlar veya doğru akım kardiyoversiyon ile sonlandırma gereksiniminin olması **Israrcı (persistan) AF** olarak tanımlanır.

Uzun süreli ısrarcı AF en az bir yıldır süregelen ve bir ritim kontrol stratejisinin benimsendiği AF olarak tanımlanır.

AF'nin varlığı hasta veya doktor tarafından kabul edildiğinde **kalıcı AF**'den söz edilir. Bu nedenle ritim kontrolü girişimleri, tanımı gereği kalıcı AF'si olan hastalarda uygulanmaz. Bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde aritmi, "uzun süreli ısrarcı AF" olarak yeniden adlandırılır. Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik olarak değerlendirilmesi ve izlemi için yararlıdır. Hastalara ne yapılacağına karar verilmesinde hastaların bireysel faktörlerinin ve komorbiditelerinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.

Sessiz AF (asemptomatik), AF'nin neden olduğu bir komplikasyonla kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya EKG ile tanınabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir.

2.1.4. AF ile İlişkili Durumlar

AF çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir (17, 18). Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesine katkıda bulunmaktadır. AF ile ilişkili durumlar basit nedensel faktörler olmaktan ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçlerdir.

Yaşlanma; olasılıkla yaşa bağlı atriyal miyokard kaybı ve izolasyonun neden olduğu iletim sorunlarına yol açarak AF gelişim riskini arttırmaktadır.

Hipertansiyon; ilk defa tanı konulan AF ile inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF'nin neden olduğu komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

Semptomatik kalp yetersizliği; AF hastalarının % 30'unda bulunmaktadır (17, 18). Ayrıca altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların % 30-40'ına varan bir kısmına da AF eşlik etmektedir. Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanasyon) hem de atriyal basınç ve hacim yükü artışına, ikincil valvüler disfonksiyona veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

Ventrikül hızı yüksek olup yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluğu gözlendiğinde **taşikardiyomiyopatiden** şüphelenilmelidir. Bu durum, iyi hız kontrolü veya sinüs ritmi sağlandığında LV fonksiyonunun normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır.

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık % 30'unda bulunmaktadır (17, 18). Sol atriyal gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin erken evre belirtisidir. AF aort kapak hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir. "Romatizmal AF" geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken günümüzde nispeten seyrekdir.

Primer elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere (19), kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda AF riskini arttırmaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan **kardiyomiyopatiler** AF hastalarının % 10'unda bulunmaktadır (17, 18).

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az % 20'sinde mevcuttur (17, 18). Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir (20).

Aşıkır **tiroid fonksiyon bozukluğu** AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlık oluşturabilir. Yeni çalışmalarda hipertiroidizm veya hipotiroidizmin AF hastalarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur (17, 18) fakat subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu AF'ye katkıda bulunuyor olabilir.

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

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

Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının % 10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir.

Ayrıca AF; alkol alımı ("tatil kalbi sendromu"), cerrahi, elektrik çarpması, miyokard infarktüsü, perikardit, miyokardit, akciğer embolisi veya diğer akciğer hastalıkları, metabolik bozukluklar gibi akut, geçici durumlarla da ilişkili olabilir.

2.2. Lone Atriyal Fibrilasyon

2.2.1. Tanım

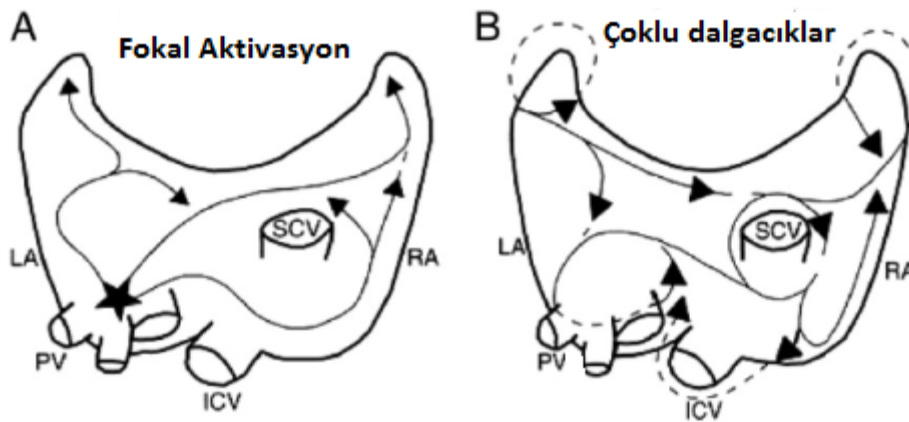
"Lone AF"; hipertansiyon dahil, kalp veya akciğer hastalığının klinik ya da ekokardiyografik kanıtları olmayan, genç (65 yaş altı) bireylerde görülen AF şeklidir (21). Lone AF ilk kez 1953 yılında Evans ve Swan tarafından tanımlanmıştır (7) ve hala bir dışlama tanısıdır. Bu tanı ancak dikkatli bir değerlendirmeden sonra konulmalıdır. Detaylı tıbbi öykü alınmalı, fizik inceleme, tiroid fonksiyonlarını da içeren laboratuvar testleri, EKG, ekokardiyografi (EKO) ile mümkünse egzersiz testi yapılmalı ve göğüs filmi çekilmelidir (6, 7).

Lone AF hastaları tüm AF hastalarının yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır (8). Bu hastaların tromboemboli ve ölüm açısından prognozları olumludur. Zamanla hastalar yaşlanmaya veya LA genişlemesi gibi yapısal kalp anormalliklerine bağlı olarak "lone AF" kategorisinden çıkabilirler.

2.2.2. Lone AF'nin Patofizyolojisi ve Patogenezi

2.2.2.1. Atriyal Fibrilasyonda Başlatıcı / Tetikleyici Mekanizmalar

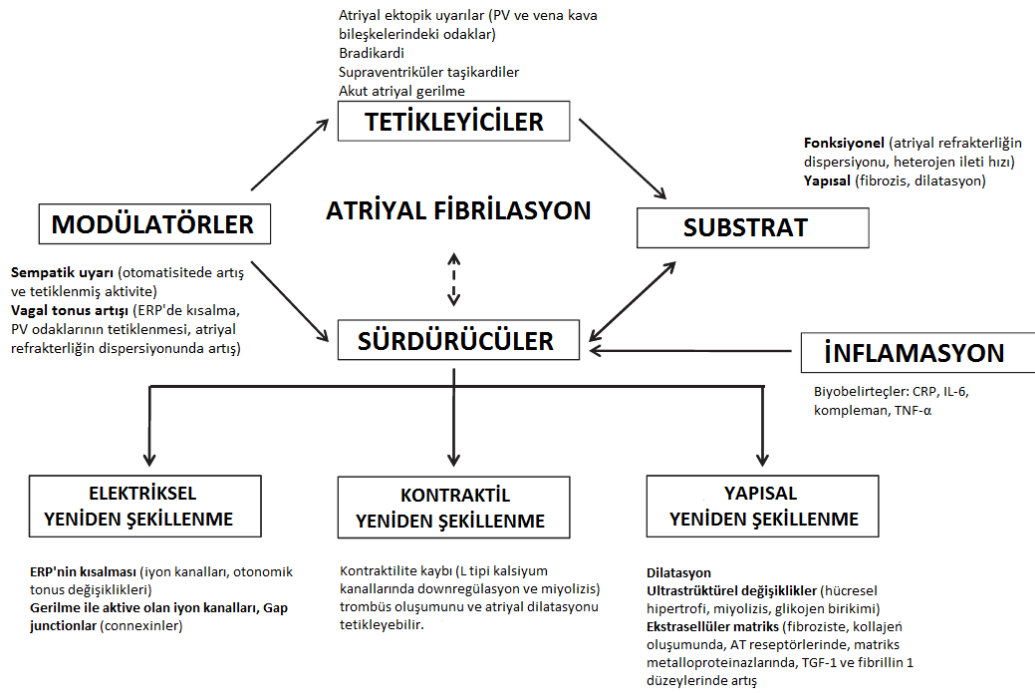
Bir taşiaritminin başlaması ve sürmesi, başlatıcı olaya ve anatomik zemine ihtiyaç duyar. Günümüzde AF'nin mekanizmasının, atriyumda refrakter doku parçacıklarının çevresinde gezinen (22, 23) birbirinden bağımsız dalgacıklardan oluşan çok sayıda rastgele reentry (24, 25) ya da pulmoner venlerden (PV) (26, 27) daha seyrek olarak da vena kava superior (28) veya Marshall ligamanı'ndan (29) kaynaklanan fokal bir aktivite artışı olduğu düşünülmektedir. Ek olarak AF'nin kendisi atriyal miyokarda kendisinin sürmesini sağlayacak fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olabilir. Bu yeniden şekillenme süreci yüksek hız aktivitesi ve hücre içi kalsiyum birikiminin ardından birçok hücre içi mekanizmanın aktivasyonu ve artırılmasıyla sağlanmaktadır (30). Bu mekanizmalar tamamen birbirinden ayrı değildir ve aynı hastada değişik zamanlarda birlikte gözlenebilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Atriyal fibrilasyondaki temel elektrofizyolojik mekanizmalar

A Fokal aktivasyon B Çoklu dalga reentry LA, sol atriyum; PV, pulmoner ven; ICV, inferiyor vena kava; SCV, superiyor vena kava; RA, sağ atriyum.

Sempatik veya parasempatik aktivite, bradikardi, atriyal erken vurular (AEV, en sık neden), atriyal flutter, supraventriküler taşikardiler (özellikle atriyoventriküler bypass traktı ile oluşanlar) ve akut atriyal gerilme AF'yi tetikleyici faktörler arasında yer almaktadır. AF'nin patofizyolojisi şematik olarak Şekil 2.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. AF Patofizyolojisi (31)

ERP: Etkin refrakter periyot, PV: Pulmoner ven

2.2.2.1.1. Fokal Tetikleyiciler

Haissaguerre ve ark.'ın PV'lerdeki odaklardan kaynaklanan ektopik uyarıların AF'yi tetiklediğini (genç, yapısal kalp hastalığı olmayan sık tekrarlarla seyreden lone AF olguları) ve bu odakların ablasyonunun AF tedavisinde etkili olabileceğini göstermesi, AF patofizyolojisini aydınlatmada dönüm noktalarından biri olmuştur (27). Chen ve ark. PV kaynaklı ektopik uyarıların elektrofizyolojik özelliklerinin atriyaunların elektrofizyolojik özelliklerinden farklı olduğunu göstermişlerdir (26). PV'lerin içine uzanan atriyal miyokard kollarında hızlı ateşleme yapan tetikleyici hücre odaklarının çoğunun paroksizmal atriyal fibrilasyonun (PAF) oluşum mekanizması olduğu gösterilmiştir (27, 32). İzole edilmiş kas lifleri reentran uyarıyı, otomatisiteyi ve tetiklenmiş aktiviteyi oluşturabilir. Bu bölgeler normal koşullarda belirgin olarak senkronize aktivite gösterirken katekolamin uyarısı, atriyal pacing veya akut gerilme durumlarında geç arddepolarizasyon ve tetiklenmiş aktivite geliştirirler (33). İsopterenol gibi katekolaminlerin uygulanması LA'nın refrakter periyodunun kısalmasına ve AF'nin indüklenmesine neden olur (34). Öte yandan, PV aktivitesinin AF'nin sadece başlatıcısı olarak rol oynamadığı, aynı zamanda

sürekli olarak kazanmasında da rol aldığı öne sürülmüştür (35). Bu gözlemler AF'ye bağlı gelişen atriyal yeniden şekillenmenin fokal kaynak ortadan kaldırıldığına ya da anatomik substrat bir şekilde değiştirildiğinde geri dönebileceğini düşündürmektedir.

2.2.2.1.2. Çoklu Dalga Hipotezi

Çoklu dalga hipotezi; Moe ve ark. (36) tarafından geliştirilmiş ve 1980'li yılların sonuna kadar AF patofizyolojisini açıklamada 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. 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 dalga (wavefront) sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürür (25, 36, 37). Fibrilasyon sürecinin kararlılığını sağlayan faktörler; refrakter periyodun kısalması, refrakterliğin heterojenliğinde artış, iletinin yavaşlaması ve doku kütleindeki artıştır. Aksine refrakterliğin uzaması, ileti hızının artması ve yeterli substratın olmaması ilerleyen dalgaları azaltıp aritmiyi sonlandırır. Çoklu dalga hipotezinin temel dayanak noktası reentran dalganın dalga boyu kavramı olmuştur (38). 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

Dalga boyunun kısa olması, reentran dalganın devamlılığını ve atriyal dokuda daha fazla reentran dalga oluşabilmesini kolaylaştırır. Allesie ve ark.'ın (39) deneysel çalışmalardan elde ettikleri veriler Moe (36) tarafından tanımlanan AF patogenezinde çoklu dalga hipotezini desteklemiştir. Atriyal dokuda iletimin yavaşlaması yani

atriyal iletim süresinin uzaması reentran dalganın dalga boyunu kısaltarak aritmilerin gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

Tek bir reentran halka veya hızlı ateşleme yapan ektopik bir odak atriyalara fibrilatuar olarak iletilebilir. Bu yüksek frekanslı dalgalar atriyal dokuları heterojen olarak uyarabilir ve dalgaların rasgele yayılımı sonucu düzensiz ritim oluşabilir (40). Ektopik aktivasyon veya tek reentran devre atriyalarda yeniden şekillenmeye yol açarak çoklu dalga mekanizmasıyla AF'nin süreklilik kazanmasına neden olabilir (36).

2.2.2.2. Atriyal Faktörler

Atriyal fibrilasyon öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişiklikler

Atriyalarda fibroblastların miyofibroblastlara proliferasyonu ve farklılaşması, bağ dokusu birikimi ve fibrozis artışı 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.

Atriyal fibrilasyonun bir sonucu olarak fizyopatolojik değişiklikler

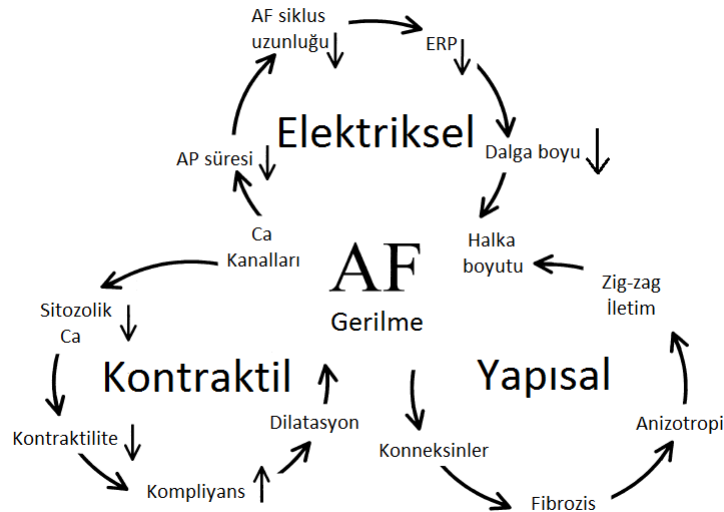
Klinik deneyimlerden AF'nin ilerleyici bir aritmi olduğu bilinmektedir. Paroksizmal AF'li hastaların % 14-24'ünde altta yatan ilerleyici kalp hastalığı olmasa da persistan AF gelişir. AF'nin elektriksel veya farmakolojik olarak sinüs ritmine çevrilmesi aritmi süresi uzadıkça zorlaşır. AF'nin başlamasından sonra atriyal elektrofizyolojik özelliklerde, mekanik işlevlerde ve atriyal ultrastrüktürdeki değişiklikler farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik mekanizmalar ile meydana gelmektedir (41).

AF'nin atriyal elektrofizyolojide neden olduğu değişiklikler; iyon kanal aktivitesinde kısmi depolarizasyon değişiklikleri, atriyal refrakter periyodun kısalması (elektriksel yeniden şekillenme), hücre içi kalsiyum kullanımındaki değişiklikler (kasılmanın

yeniden şekillenmesi) ve yapısal değişikliklerle (yapısal yeniden şekillenme) birlikte atriyal dilatasyondur. Atriyal yeniden şekillenme şekil 2.4.'te gösterilmiştir.

2.2.2.2.1. Elektriksel Yeniden Şekillenme

Atriyumda taşikardiyle birlikte elektriksel yeniden şekillenme olduğu görüşü iki ayrı deneysel çalışma sonucunda gündeme gelmiştir. Morillo ve ark. uzun süre yüksek hızlı atriyal pacing yapılan bir köpek modelinde atriyal refrakter periyodun % 15 civarında azaldığını bulmuşlardır (42). Wijffels ve ark. ise çalışmalarında sinüs ritmi çıktıkça otomatik olarak uyarı salvoları veren bir fibrilasyon pacemakeri ile AF'nin süreklilik kazandığını göstermişlerdir. Bu yolla atriyal refrakterlikte belirgin kısaltmalar ve refrakter periyodun hıza adaptasyonunun kaybolduğu gözlenmiştir. Atriyal refrakterlikte taşikardiyle oluşan bu değişikliklerin iyon kanallarının ekspresyonundaki değişimlerden kaynaklandığı düşünülmüş ve bu değişiklikler elektriksel yeniden şekillenme olarak ifade edilmiştir (43). Kalıcı AF için bir substrat oluşturan taşikardinin neden olduğu bu gözlem '**atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyona neden olur**' kavramının kullanılmasına yol açmıştır (42).



Şekil 2.4. Atriyal yeniden şekillenme (9)

AP : Aksiyon potansiyeli, ERP: etkin refrakter periyot

Taşikardiyle oluşan elektriksel yeniden şekillenmenin gösterilmesinden kısa bir süre sonra bu aritmojenik sürecin iyon kanalları ile ilişkili mekanizmaları açıklanmaya başlanmıştır (44, 45). AF'nin iyon kanalları üzerindeki en önemli etkisi L-tipi

kanallardaki kalsiyum akımında belirgin azalmazdır. Bu durum atriyumun aksiyon potansiyelindeki (AP) kısalmayı ve AP süresinin fizyolojik hıza adaptasyonundaki bozulmayı açıklamaktadır (46). Genişlemiş atriyum hücrelerinde dışa doğru geçici akımlarla birlikte L-tipi kanallarda kalsiyum akımlarında azalma saptanmış ancak kalsiyum akımlarındaki azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür (47). Böylece kalsiyum akımlarının tek başına azalması halinde AP'nin uzamasına neden olabilecek olan dışa doğru geçici akımlara karşı baskın hale geldiği, bu yolla da AP'nin kısalmasına ve platonun kaybolmasına neden olduğu düşünülmüştür (46). AP'de kısalma ve fizyolojik hıza uyumun kaybı ilk 24 saatte ortaya çıkmaktadır. Elektriksel yeniden şekillenmenin tamamlanması ise AF'nin ilk günlerinde gerçekleşmekte ve refrakter periyod yeni kararlı durumuna yaklaşık 2-3 gün sonra ulaşmaktadır.

İnsan atriyumlarında uzun süren taşiaritmilerden sonra gelişen elektriksel yeniden şekillenmeyi gösteren ilk klinik çalışma ise Franz ve ark.'a aittir. Bu çalışmada, AF'si olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyondan 15-30 dakika sonra yapılan yavaş hızlı pacing sırasında ölçülen AP süresi kontrol grubuna göre 130-150 ms daha kısa bulunmuştur (48). Bu hastalarda hem dışa doğru geçici akım hem de L-tipi kanallardaki kalsiyum akımı yaklaşık % 70 oranında azalmıştır. Ek olarak kalsiyum akımlarının inaktivasyondan kurtulup toparlanmaları AF hastalarında daha yavaş olmakla birlikte bu durum yüksek hızlarda kalsiyum akışında bir azalma olmasına da katkıda bulunmaktadır (44).

Kalsiyum akışında azalmanın tek başına hücre membranındaki iyon kanalı proteinlerinde bir azalmanın sonucu olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayvan modelinde L-tipi kalsiyum kanallarının 1c alt biriminin mRNA düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (49). AF'li insanlarda ise bu alt birimlerin mRNA düzeyleri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Sinüs ritmi sağlandıktan sonra AF ile oluşan değişikliklerin geri dönebilirliği ve bu sürecin zamansal seyri incelenmiş, uzun AF dönemlerinden sonra bile atriyal refrakterlikteki kısalma ve hız uyumundaki kaybın tam olarak geri dönebildiği gösterilmiştir (43).

Atriyal gap junction değişikliklerinin atriyal iletimi azaltıp azaltmadığı da açık değildir. Elvan ve ark. köpeklerde konneksin 43'ün ekspresyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir (50). Van der Velden ve ark.'ın çalışmasında ise konneksin 43'te bir değişim saptanmamış ancak konneksin 40'ta azalma ve heterojen bir dağılım izlendiği belirtilmiştir (51). Gap junctionların iletimde önemli bir rolü olmasına karşın atriyal uyarının ilerleme hızı konneksinlerde % 40'tan fazla azalma olmadan etkilenmemektedir. Konneksinlerdeki heterojenite iletimde engel teşkil edebilir. Bu nedenle gap junctionların yeniden şekillenmesinin kalıcı AF için substrat oluşmasında rol aldığına dair olasılıklar söz konusudur. Kalıcı AF gelişiminde AP kısalmasının tek etmen olmadığı düşünölmektedir. AF'nin sürekli hale gelmesi için çok daha yavaş bir ikinci faktörün rol oynadığı düşünölmektedir (43, 52). Doku fibrozisi veya gap junction proteinlerinin lokal ekspresyonunda değişiklikten kaynaklanan doku anizotropisinde artış kalp yetersizliğinin hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu modelde atriyal refrakter periyod ve refrakterliğin dispersiyonunun değişmediği, AF stabilitesindeki artış nedeninin ise yavaş iletimli bölgeler olduğu belirtilmiştir (53).

2.2.2.2.2. Kontraktıl Yeniden Şekillenme

AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl fonksiyon da bozulmaktadır. Bu durumun ana hücrese mekanizmaları; içeri kalsiyum akımının downregölasyonu, hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımının bozulması ve miyofibriler enerjetiklerin değişimidir.

Atriyal kontraktıledeki bozulmanın AF'nin süresiyle ilişkili olduğu ve atriyal kasılmanın tam olarak geriye dönmesinin aylar sürebileceği ekokardiyografi çalışmalarıda ortaya konulmuştur (54). Harjai ve ark. elektriksle kardiyoversiyon yapılan hastaların farmakolojik kardiyoversiyon yapılan hastalara göre daha fazla atriyal kasılma bozukluğu gösterdiklerini belirtmişlerdir (55). Ancak kardiyoversiyon yöntemi ile atriyal stunning (sersemleme) arasında böyle bir ilişki olduğu sonraki çalışmalarda desteklenmemiş ve AF kendiliğinden sonlansa bile benzer ölçüde atriyal kasılma kaybı olduğu gösterilmiştir (56). Tromboembolik olaylar sıklıkla

kardiyoversiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıksa da birkaç gün hatta birkaç hafta sonra bile gelişebilir. AF'li hastalarda geç tromboembolik olayların ortaya çıkmasında, sinüs ritminin sağlanmasından sonra atriyum kasılmasındaki baskılanma ve yavaşlamış toparlamanın rolü olabileceği öne sürülmüştür (57). Fibrilasyon sonrası gelişen kasılma bozukluğundan sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Başta elektriksel şokun bizzat kendisinin atriyal sersemlemeye neden olduğu düşünülse de (57); kısa süre sonra farmakolojik olarak veya kendiliğinden sinüs ritmine dönen AF'li hastalarda da atriyal kasılma fonksiyonunun azaldığı anlaşılmıştır (58). Kısa AF ataklarından sonra bile atriyum fonksiyonlarında bozulma saptanmasının nedeninin hücrel metabolizmadaki değişiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sürekli atriyal taşikardileri olan köpeklerde izole atriyal miyositlerin kısalabilme derecelerinin azaldığı ve bunun nedeninin geçici kalsiyum akımlarında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (59).

2.2.2.2.3. Yapısal Yeniden Şekillenme

Kronik atriyal hızlı pacing ile indüklenen AF; gap junctionlarda yeniden şekillenme, hücrel yeniden şekillenme, atriyal yapısal yeniden şekillenme ve sinüs nod yeniden şekillenmesine neden olur. Atriyal miyositlerde AF'ye bağlı gelişen yapısal değişiklikler; miyofibrillerin kaybolması, perinükleer glikojen birikimi, mitokondri şekil ve boyutunun değişmesi, sarkoplazmik retikulumun fragmentasyonu ve nükleer kromatinin dağılmasıdır (30). Sürekli fibrilasyon miyosit hipertrofisi, miyosit ölümü, atriyal kasılmada azalma, atriyal gerilme ve dilatasyona neden olur.

Atriyumdaki bu yapısal değişikliklerin dağılımı homojen değildir, bazı hücreler çok fazla etkilenirken diğerleri etkilenmeyebilir. AF'nin neden olduğu bu yapısal değişiklikler dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmemekte, kronik kalsiyum aşırı yüküne ve metabolik strese karşı fizyolojik bir adaptasyonun sonucu olarak değerlendirilmektedir (9). İnsanlarda AF'nin sonucu olarak gelişen yapısal yeniden şekillenmeye ilişkin veriler henüz sınırlıdır. Lone AF'si olan hastalarda yapılan bir çalışmada, çeşitli hayvan modellerine benzer biçimde, atriyal miyositlerde dediferansiyasyon saptanmıştır (60).

Dilate olmuş atriyumlarda genişlemiş miyositlerin arasındaki bağ dokuda artış ve dejenerasyon ile miyofilaman azalması olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, dalga boyu değişmeden kalabildiği zaman bile, çok sayıda reentran devrenin birlikte bulunmasına olanak sağlayabileceği öne sürülmüştür (61). Atriyal dilatasyon kronik AF'li olgularda oldukça sık görülen bir durumdur. Çoğu kez bu dilatasyona kas liflerinde kopukluklar ve fibrozis eşlik eder. Boyut artışı ile bozulmuş yapının kombinasyonu potansiyel olarak iletim yavaşlamasına ve kompleks reentry gelişmesine zemin hazırlar.

Sonuç olarak AF'nin elektro-anatomik substratını dalga boyundaki azalma (refrakterliğin kısalması ve iletimin yavaşlaması) ve üniform olmayan doku anizotropisi (zig-zag iletim) nedeniyle küçük boyutlu intra-atriyal devrelere olanak veren genişlemiş bir atriyumun oluşturduğu kabul edilebilir (9).

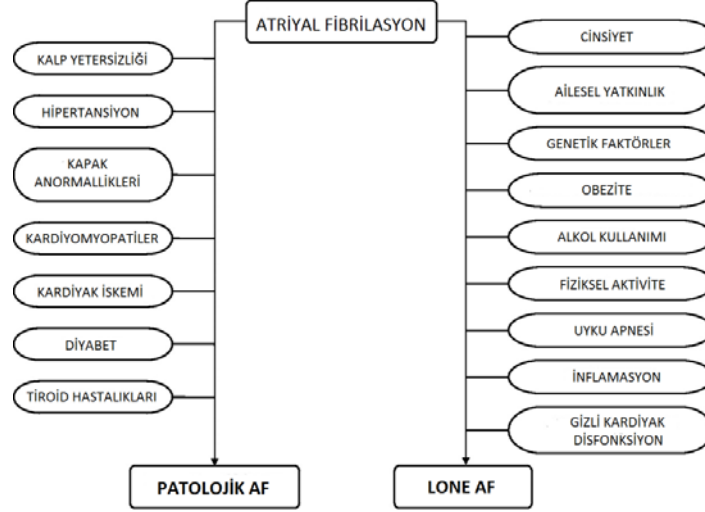
2.2.3. Lone AF Risk Faktörleri

Geleneksel risk faktörlerinin ötesinde sağlıklı bireylerde AF ile ilişkili pek çok durum vardır (Şekil 2.5.).

Cinsiyet: Lone AF erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Erkek kadın oranı 3-4:1'dir (21, 62). Aile öyküsü olmayan erkek hastalardaki sporadik lone AF sıklığındaki artışı açıklamada, henüz kesin olarak tanımlanmamış X'e bağımlı resesif geçişli bir AF olabileceği yönündeki görüşler artmaktadır (63).

Ailesel yatkınlık: AF'nin genetik geçişi Wolff tarafından 70 yıl önce bir ailede lone AF'nin otozomal dominant geçişinin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır (64). Sonrasında lone AF'de ailesel kümeleşmeleri gösteren yayınlar artmıştır (65-67). Lone AF'si olan hastaların 1/3'ünde ailede AF öyküsü vardır (68, 69). Fox ve ark.'ın (70) yaptıkları multifaktöriyel analizde AF hastalarının çocuklarında AF gelişme riskinin 3 kat arttığı ve ilk AF atağının göreceli olarak daha erken dönemde meydana geldiği saptanmıştır. Arnar ve ark. (71) birinci derece akrabalarından birinde 60

yaşından önce AF saptanan kişilerde, akrabalarında AF'si olmayanlara göre, AF gelişme riskinin 5 kat arttığını göstermişlerdir.



Şekil 2.5 AF risk faktörleri (72)

Genetik faktörler: Son on yılda lone AF hastalarında artan sayıda genetik lokus ve gen mutasyonları (primer olarak K, Na ve L tipi Ca iyon kanallarını kodlayan genler) ortaya konulmuştur. K kanal proteinlerini (KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1), konneksin 40 ya da atriyal natriüretik propeptidi kodlayan genlerdeki defektler hücre düzeyinde homeostatik dengenin bozulmasına neden olur ve prematür AF başlangıcıyla ilişkilidir. 4q25 lokusundaki PITX2 geninin atriyoventriküler nodun embriyogenezinde ve LA ile PV'lerin sınırında yer alan kardiyomiyositlerin gelişiminde önemli olduğu ve AF'ye neden olan mekanizmalarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (73). Ayrıca lone AF'nin konjenital uzun QT, kısa QT ve Brugada sendromları ile birliktelik gösterebileceği belirtilmiştir. Fakat geniş çaplı lone AF kohortlarında bu kanal mutasyonlarının AF'nin ana nedeni olmadığı öne sürülmüştür (67, 74).

Obezite: Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak obezite yeni AF gelişme riskini artırır (vücut kitle indeksinde (VKI) bir birim artış AF riskinde % 3-8 artışa yol açar). Obezite; miyokard kalınlaşması, plazma volüm artışı ve nörohormonal aktivasyonun sonucunda gelişen diyastolik disfonksiyonu takip eden

atriyal dilatasyon nedeniyle AF'ye zemin hazırlamaktadır (75, 76). Ayrıca obezite oksidatif strese yol açarak kronik inflamasyona neden olabilir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında metabolik sendromu olanların C-reaktif protein (CRP) ve TNF-alfa düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (77, 78).

Alkol kullanımı: Epizodik ağır içiciliğin AF paroksizmlerinin tekrarlamasına neden olabileceği ilk defa Ettinger ve ark. tarafından 1978 yılında belirtilmiş olup bu durum 'tatil kalbi sendromu' olarak adlandırılmıştır (79). Alkolün miyokard üzerine doğrudan toksik etkisi vardır. Ayrıca alkol sempatik aktivasyona, elektrolit imbalansına, intra ve interatriyal ileti değişikliklerine neden olabilmektedir.

Fiziksel aktivite: Bazı çalışmalarda uzun süreli dayanıklılık sporlarının lone AF için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (80, 81). Bu çalışmalarda sedanterlere göre sporcularda AF riskinin 5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (80, 82). Atletlerde üzerinde en çok çalışılan aritmi AF olmasına rağmen sporcularda lone AF insidansı tam olarak bilinmemektedir. Atletlerdeki AF'nin patofizyolojisinde altta yatan mekanizmalar arasında vagal tonusta artış,atriyal ektopik atımların varlığı ve LA boyutlarındaki değişiklikler (atriyal yeniden şekillenme) sayılabilir (83, 84). Atlet kalbinde fizyolojik adaptasyon olduğu düşünülen atriyum boyutlarında ve ventrikül kitlesinde artış, diastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler uzun dönemde fibroze ve AF gelişimi için substrat oluşumuna neden olur (84, 85). Pelliccia ve ark. solatriyal genişlemenin yarışmacı atletlerde yaygın olmasına rağmen lone AF insidansında artışla ilişkili olmadığını göstermişlerdir (84). Buna karşın küçük prospektif bir çalışmada 300 üst düzey koşucuyla 495 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında 10 yıllık kümülatif lone AF insidansı % 5,3'e karşı % 0,9 olarak bulunmuştur (82). Solatriyal genişlemenin lone AF riskini arttırdığı 252 maraton koşucusunun alındığı başka bir çalışmada da gösterilmiştir (86).

Uyku apnesi: Genel popülasyonda obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) prevalansı oldukça yüksektir. Beş kişiden birinde bu hastalığın olduğu tahmin edilmektedir (87). Uyku apnesindeki hiperkapni ve hipoksemi periyotları sempatik aktivasyona ve kan basıncı artışına yol açar. Uyku apnesi olan hastalar sıklıkla

otonomik imbalans ve diyastolik kalp yetersizliği tanısı alır (88, 89). Bu iki mekanizmanın AF gelişimine neden olduğu düşünölmektedir. Yeni yapılan bir çalışmada başarılı kardiyoversiyon uygulanan AF hastalarından uyku apnesi tedavi edilmeyenlerde, pozitif havayolu basıncı ile tedavi edilenlere göre, rekürrens oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (90). Uyku apnesinin AF için gerçekten bir risk faktörü mü yoksa inflamasyon veya diyastolik disfonksiyon gibi AF'ye yatkınlık yaratan diğer durumlar için bir risk mi olduğu bilinmemektedir.

2.2.4. Lone AF'nin Klinik Seyri

Lone AF hastalarının genel popölasyonla benzer tromboemboli, konjestif kalp yetersizliği ve mortalite riskine sahip olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (8, 21). Buna karşın diğer bazı çalışmalarda da orta yaşlı erkeklerde lone AF'nin mortalite artışına neden olduğu belirtilmiştir (62, 91). Ayrıca yaşlanma ve altta yatan kalp hastalığının gelişmesi lone AF'nin uzun dönem prognozunu etkilemektedir (8, 21). Bu nedenle lone AF tanısı alan hastaların düzenli olarak takip edilmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Lone AF'si olan hastaların sol atriyum hacimleri (LAV) de takip edilmelidir. LAV'ı 32 ml/m²'den geniş olanlarda (tanı anında ya da takip sırasında) LAV'ı normal olanlara göre inme gibi istenmeyen kardiyovasküler olayların sıklığında artış saptanmıştır. LAV artışı, diyastolik disfonksiyon ve kardiyak doluş basınçlarındaki artışın bir göstergesi olabilir ve aşık bir kardiyovasküler risk faktörü olmadan da AF'ye neden olabilir (92). Tromboemboli ve mortalite açısından değerlendirildiğinde lone paroksizmal AF'nin (LPAF) kronik lone AF'ye göre daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir (93). Jahangir ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada lone AF'nin 30 yıllık takipte kalıcı (permanent) AF'ye ilerleme oranının düşük (% 29) olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada lone AF hastalarının sağkalımı yaş ve cinsiyet benzer popölasyonla benzer bulunmuştur. İnme gelişen bütün hastalarda takip sırasında inme için ≥ 1 risk faktörü olduğu görölmüştür. İnme için tek bağımsız risk prediktörünün yaşın ilerlemesi olduğu vurgulanmıştır (8).

2.2.5. Lone AF'nin Yönetimi

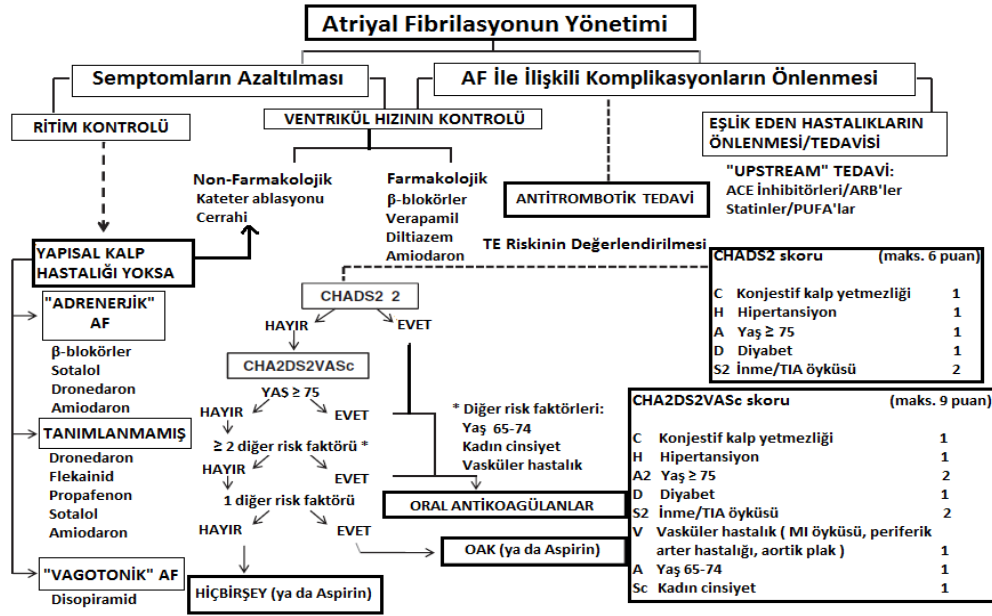
AF tedavisinin temel amaçları semptomları azaltmak ve AF'nin neden olabileceği komplikasyonları önlemektir. Bunun için antitrombotik tedavinin kullanılması, ventriküler hız kontrolünün sağlanması ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin ve hastalıkların tedavi edilmesi gereklidir. Semptomların ortadan kaldırılması için kardiyoversiyon, uzun dönem antiaritmik ilaç kullanımı ve/veya kateter ablasyonu ritim kontrolünün sağlanması gerekir. AF yönetimi Şekil 2.6.'da özetlenmektedir.

İnme ve tromboemboli AF'nin en önemli komplikasyonlarından biridir. Son zamanlarda 'gerçek düşük riskli' AF hastalarını belirlemek için büyük çabalar sarfedilmektedir. İnme için düşük risk altında olan bu hastalarda herhangi bir antitrombotik tedaviye gerek yoktur. Fakat inme için bir veya daha fazla risk faktörüne sahip olan diğer tüm hastaların oral antikoagülan tedavi kullanması gerekmektedir (94). Bu yaklaşım Avrupa Kalp Cemiyeti'nin 2010 yılında yayınladığı son AF kılavuzunda vurgulanmıştır (13).

Gerçek lone AF hastalarında kümülatif inme riski son derece düşüktür (15 yılda % 1,3) ve bu hastalara inme profilaksisi için hiçbir tedavi önerilmemektedir (ya da sadece aspirin önerilir) (8, 13). Hastalar düzenli olarak takip edilmeli ve risk faktörü eklendiğinde kılavuzlara uygun şekilde aspirin ya da oral antikoagülanlar ile tedavi edilmelidir.

Kalıcı AF'ye ilerleme ihtimalinin düşük olmasından dolayı LPAF hastalarında ritim kontrolü ön planda düşünülmelidir. Tedavisiz izlem, 'hap cepte' yaklaşımı ya da uzun dönem antiaritmik ilaç kullanımı gibi farklı stratejiler mevcuttur. Uzun dönem antiaritmik tedavide beta blokörler, flekainid, propafenon ya da dronedaron kullanılabilir. Amiodaronun etkinliği diğer antiaritmik ilaçlardan fazla olsa da uzun dönem kullanımında olası toksisitesi nedeniyle alternatif tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır (13, 95). Antiaritmik ilaçların etkili olmadığı ya da hastaların tercih ettiği durumlarda semptomatik lone AF'de kateter ablasyonu uygulanabilir

(13). Ablasyon stratejileri kısa dönem takiplerde daha iyi ritim kontrolü sağlamakla birlikte geç AF rekürrensleri nadir değildir (96-98). Klasik cerrahi Maze prosedürü ve PV izolasyonu da ritim kontrolünde son derece etkindir (13, 99, 100).



Şekil 2.6.AF yönetimi (31)

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, MI: Miyokard infarktüsü, OAK: Oral antikoagülan, PUFA: Çoklu doymamış yağ asidi, TE: Tromboemboli, TIA: Geçici iskemik atak

'Upstream' tedavi AF'nin gelişimini (primer koruma) ya da tekrarlamasını ve kalıcı AF'ye ilerlemesini (sekonder koruma) önleyebilir. Günümüzde kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların AF'den primer korunmasında 'upstream' tedaviler önerilmemektedir (13). Fakat tekrarlayan AF'si olan ve antiaritmik ilaç tedavisi alan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kullanılması düşünülebilir. Bu ilaçların AF hastalarında antifibriluar ve antifibrotik etkilerinin olduğuna dair deneysel kanıtlar mevcuttur fakat klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir (13, 101, 102). Hayvan modellerinde statinlerin atriyal elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmeyi engellediği ve AF'nin indüklenebilirliğini azalttığı gösterilmiştir. Ancak postoperatif AF dışında AF'den sekonder korunmada statin kullanımıyla ilgili klinik kanıtlar yetersizdir (13, 103, 104).

2.2.6. İnflamasyon ve Lone Atriyal Fibrilasyon

AF'nin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olması, insidansının giderek artması ile AF patofizyolojisinde yeni mekanizmalar ortaya çıkmıştır ve bu patofizyolojik mekanizmalara yönelik yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir.

AF'nin sürekliliğinde ve tekrarlamasında altta yatan elektrofizyolojik ve yapısal substratı oluşturan patofizyolojik durum atriyal yeniden şekillenme olarak adlandırılır (105). Son zamanlarda AF'nin patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülen inflamasyon ve oksidatif stres gibi faktörler üzerinde durulmaya başlanmıştır. Hatta bu olayların birbiriyle ilişkili olabileceği ve atriyal yeniden şekillenmeye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (106-108).

İnflamatuvar biyobelirteçlerden özellikle CRP'nin yeni AF gelişimi ve elektriksel kardiyoversiyon sonrası AF'nin tekrarlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106, 107). CRP ilk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut inflamasyonu olan hastaların serumunda pnömokokların C polisakkariti ile reaksiyona giren bir madde olarak keşfedilmiştir. Bu molekül tanımlanan ilk akut faz reaktandır. Vücuttaki inflamatuvar durumla ilişkili olarak seviyesi belirgin şekilde artmakla birlikte bu artış temel olarak makrofaj ve adipozitler tarafından üretilen interlökin-6'nın (IL-6) plazma seviyesindeki artışa bağlıdır (109). 3 mg/L'den daha düşük CRP düzeylerini belirlemek için yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. CRP konsantrasyonlarının 10 mg/L ve daha yüksek saptanması akut inflamasyon lehine değerlendirilmektedir. Özellikle 3 mg/L seviyesinin altındaki hsCRP değerlerinin ise kronik zemindeki vasküler patolojiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (110). Klinik kullanımının pratik ve yaygın olması ve yapılan çalışmalarda AF ile sıkı ilişkisinin gösterilmiş olması, biyolojik fonksiyonları tam olarak anlaşılmamış olsa da CRP'yi son dönemlerde AF ile ilgilenen araştırmacıların gözdesi haline getirmiştir.

AF'de inflamasyon teorisini ilk kez 1997'de Frustaci ve ark. öne sürmüştür. Çalışmalarında lone AF'si olan hastalarda sağ atriyum ve sağ ventrikülden aldıkları

biyopsi materyallerini histolojik olarak incelemişlerdir. AF'si olan hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ventrikül biyopsi materyalleri açısından fark saptanmamış fakat atriyal biyopsi örneklerinde inflamatuvar lenfomononükleer hücre infiltrasyonunda artış tespit edilmiştir. Sonuçta hastaların % 66'sına atriyal miyokardit tanısı konulmuş böylece fokal atriyal inflamasyonun lone AF için bir substrat olabileceği ilk kez gösterilmiştir (60). Yine 1997'de Bruins ve ark. kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan hastaların postoperatif döneminde kompleman sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak CRP düzeylerinde artış olduğunu ve bu artışın postoperatif dönemde atriyal aritmi gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada diğer inflamatuvar mediatör olan IL-6 ile aritmi gelişimi arasında korelasyon gösterilememiştir. Sonuç olarak postoperatif atriyal aritmilerin inflamatuvar aktivasyona bağlı olarak geliştiği ve bu durumun anti-inflamatuvarlar ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir (111).

AF'de inflamasyon ile ilgili ilk geniş epidemiyolojik veriler ise Aviles ve ark. (112) tarafından Cardiovascular Health Study verilerinin retrospektif analizi ile elde edilmiştir. Bu çalışmada 5806 hasta ortalama 7.8 yıl takip edilmiş ve CRP düzeyleri yüksek olanlarda anlamlı olarak daha fazla oranda AF geliştiği görülmüştür. Yine çalışmaya ilk kayıt esnasında AF'si bulunanlarda, sinüs ritminde olanlara göre CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu gözlemler doğrultusunda inflamasyonun sadece AF varlığı ile ilişkili olmadığı aynı zamanda gelecekte AF gelişme riskinin öngördürücüsü olabileceği öne sürülmüştür (112).

Acevedo ve ark. (113) ise çalışmalarında AF'de CRP düzeyinin yüksek olduğunu ve 1 yıl sonraki takipte AF'si devam eden hastalarda CRP düzeylerinin hala yüksek seyrettiğini göstererek, devam eden inflamasyonun AF'nin kronikleşmesine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Paroksizmal AF'de CRP düzeylerinin arttığı ve elektriksel kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlanamayan hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu da başka bir çalışmada gösterilerek inflamasyonun AF'de kardiyoversiyona direnç oluşumunda rol oynayabileceği iddia edilmiştir (114). Başarılı kardiyoversiyon sonrasında idame antiaritmik tedavi verilen AF hastalarında, inflamasyon ile AF nüksünün ilişkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada

ise CRP düzeylerindeki artışın AF nüksü için güçlü bir öngördürücü olduğu vurgulanmıştır (115).

2.2.7. İnteratriyal İletim, P Dalga Süresi, P Dalga Dispersiyonu ve Lone Atriyal Fibrilasyon

Sağ ve sol atriyumlar arasında elektriksel aktivite iletiminin sağlanmasında rol oynayan birçok interatriyal bağlantı bulunmaktadır. Bachmann demeti atriyumların üst tarafında, interatriyal oluk üzerinden geçerek sinüs düğümü ile LA arasında bağlantı sağlayan iletim yoludur (116). Diğer iletim yolları Koch üçgeni bölgesinde atrioventriküler düğümün sol arka uzantısı (117), interatriyal septumda bulunan lifler (118, 119), koroner sinüsü çevreleyen kas liflerinin LA ile bağlantısını yapan lifler (120) ve posteriyor interatriyal lifler (121) olarak sayılabilir.

Atriyal ileti bozuklukarı, lifler arası yan-yan elektriksel bağlantı azalması sonucunda gelişen anizotropi ve refrakter periyod dispersiyonuyla ya da atriyal kas liflerinin düzenini bozan fibrozis sonucunda gelişmektedir (122, 123). P dalga süresi 120 msn'den uzun olan hastalardan alınan atriyal doku örneklerinde miyofibril yapısında bozulma, hücreler arası alanda kollajen birikimi, hücre içinde glikojen depolanması, sarkoplazmik retikulum anormallikleri ve sarkomer organizasyonunda bozulma saptanmıştır (124). İnteratriyal bloğu olan hastaların 12 derivasyonlu yüzey EKG'sinde inferiyor derivasyonlarda P dalgasının terminal kuvvet vektörünün negatif olduğu, LA'da gecikmiş kaudokraniyal aktivasyon izlendiği bildirilmiştir (122). LA'nın bu şekilde aktivasyonu büyük olasılıkla Koch üçgeni düzeyindeki ve koroner sinüsteki interatriyal bağlantılarla sağlanmaktadır. İnteratriyal blok genellikle hipertrofik ve hipertansif kardiyomiyopati ve kapak hastalıklarıyla birlikte bulunmaktadır (125). Ayrıca LA'sı belirgin olarak genişlemiş, sinüs ve/veya atrioventriküler düğüm disfonksiyonu ve atipik atriyal flutter gibi atriyal taşiaritmileri olan hastalarda da sıklıkla interatriyal blok saptanmıştır (125, 126).

Programlı atriyal stimülasyonun yapıldığı elektrofizyolojik çalışmalarda intraatriyal ileti gecikmesinin, fragmente atriyal aktivitenin (127, 128) ve anizotropik iletimin (123, 129) PAF ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Yüzey EKG kayıtlarından elde edilen bazı parametreler invaziv elektrofizyolojik yöntemlerle birlikte atriyal aritmi gelişme riski olan hastaların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu parametrelerden klinik kardiolojide sıklıkla P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu (Pd) üzerinde durulmaktadır.

12 derivasyonlu EKG’de P dalga süresinde uzamanın saptanması atriyal iletimin bozulduğunun göstergelerindedir. Genellikle P dalga süresi DII derivasyonundan değerlendirilmektedir ve 120 msn’nin üzerinde bulunması anormal kabul edilmektedir. DII derivasyonundaki geniş ve çentikli P dalgasıyla beraber V1’de terminal negatif dalgası geniş olan P dalgası LA genişlemesi olarak yorumlanmaktadır.

İnteratriyal ileti süresiyle LA boyutları arasında pozitif korelasyon olduğu yönünde yayınlar (130, 131) olmakla birlikte bu ilişkinin varlığını desteklemeyen çalışmalar (121, 132) da mevcuttur. Bu nedenle EKG’de P dalga süresindeki uzamayı, LA boyutunda artıştan çok atriyal iletim bozukluğu olarak yorumlamanın daha doğru olduğu düşünülmektedir.

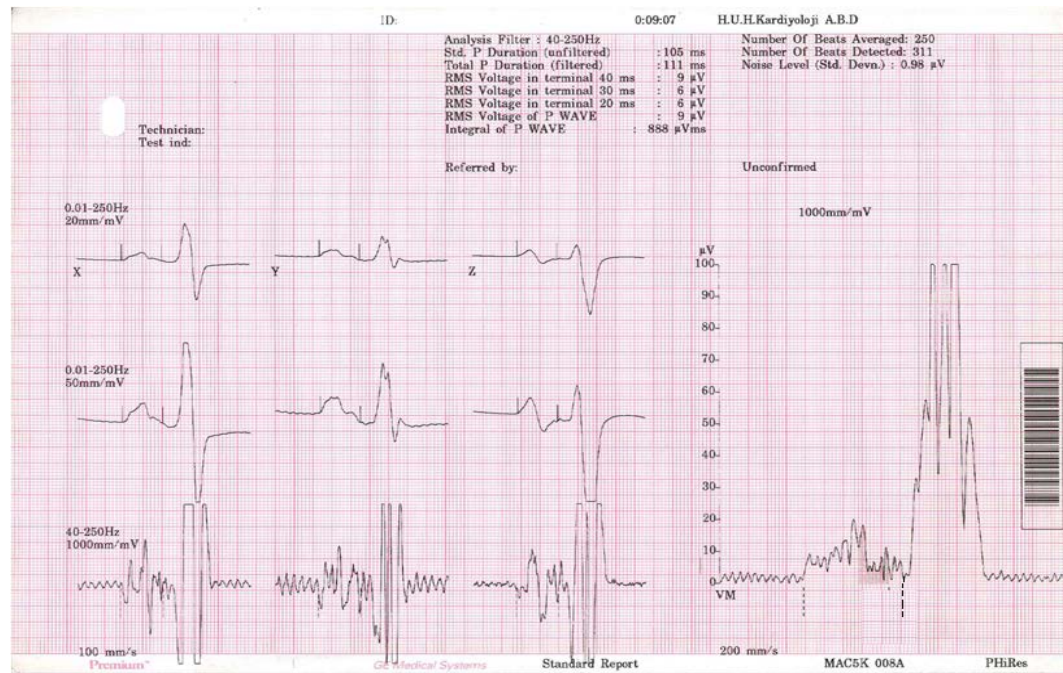
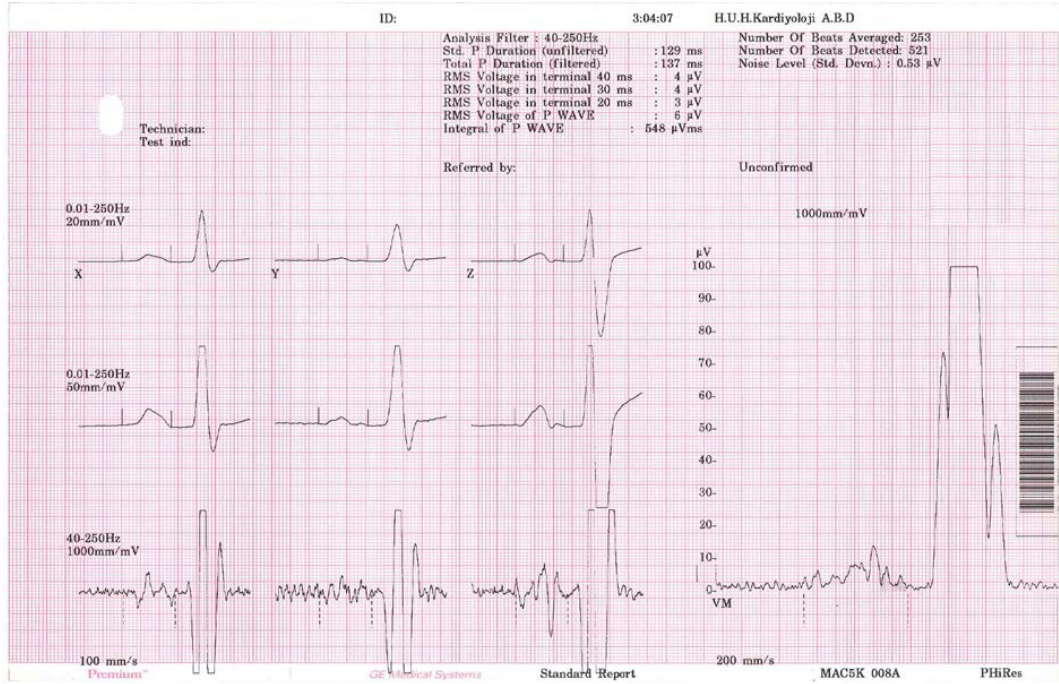
Çeşitli çalışmalarda P dalga süresinin, yapısal kalp hastalığı olmayan sinüs ritmindeki olgularda PAF ataklarını öngördürücü özelliği yanında akut miyokard infarktüsü seyrinde, koroner arter bypass cerrahisi sonrasında ve hipertroidinin seyrinde gelişebilecek AF ataklarını öngörmede başarılı olabileceği bildirilmiştir (133, 134).

Sinyal ortalamalı EKG (SOEKG) P ve QRS dalgalarının içinde bulunan düşük amplitüdü ve yüksek frekanslı sinyalleri saptayan invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu teknik normal atriyal ve ventriküler aktivasyon sırasında yavaş iletim alanlarından ortaya çıkan sinyaller olan geç potansiyelleri belirler. Bu sinyaller düşük amplitüdüdür ve çeşitli kaynaklardan gelen gürültüler nedeniyle konvansiyonel

elektrokardiyografik teknikler ile güvenilir şekilde kaydedilemez. Yine bu sinyaller sinüs ritmi sırasında bipolar ortogonal derivasyonlardan (X, Y, Z derivasyonları) gelen kayıtların amplifiye edilmesi ve bilgisayar ortamında işlenmesi ile gösterilebilir (Şekil 2.7.).

SOEKG ile belirlenen P dalga süresinin elektrofizyolojik olarak ölçülen intraatriyal iletim süresi ile korele olduğu gösterilmiştir (135). Sinüs ritmi sırasında SOEKG ile P dalga süresinde artışın intraatriyal iletimde yavaşlamayı gösterdiği ve bu bulgunun saptandığı hastalarda AF riskinin arttığı belirlenmiştir (136, 137). Atriyal SOEKG toplam P dalga süresi dışında geç atriyal potansiyellerin de değerlendirilmesini sağlar. İnteratriyal ileti gecikmesini değerlendirmek için özellikle P dalga morfolojisi önem taşımaktadır ve P dalgalarında çift tepe bulunması interatriyal ileti gecikmesinin önemli bir belirtisidir (138).

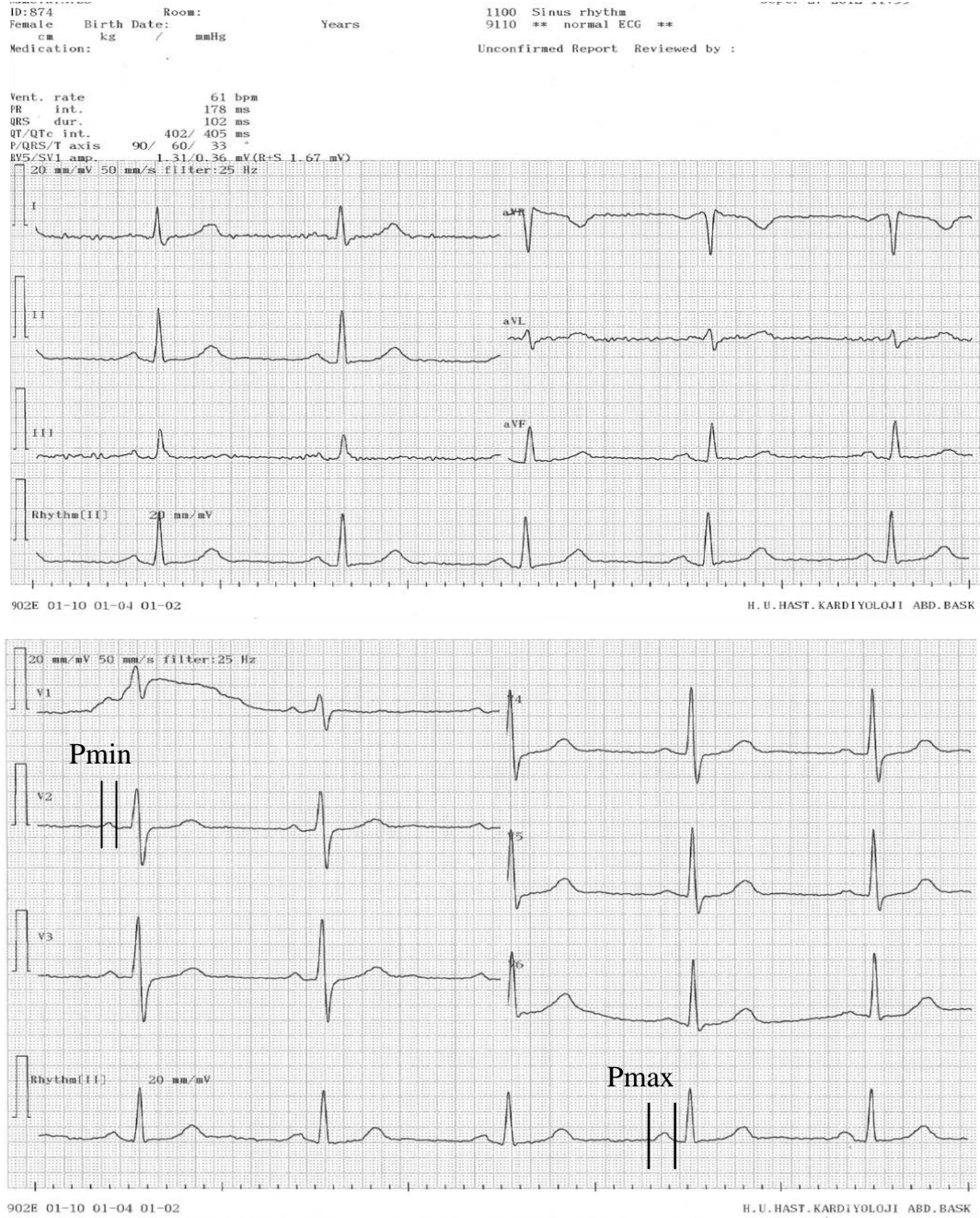
Literatürde P dalga süresi ve morfolojisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yer almaktadır (138, 139). Bu çalışmalarda rapor edilen P dalga süreleri altta yatan kalp hastalıklarına göre değişmekle beraber benzer çalışma popülasyonlarında ortaya çıkan P dalga sürelerindeki farklılıklar ölçümlerin farklı metodlarla yapılmasıyla ilişkili olabilir. Holmqvist ve ark.'ın (140) yaptığı bir çalışmada; aynı çalışma popülasyonunda P dalga süresini ölçmek için farklı metodlar arasından sinyal ortalamalı analiz ile kayıt uzunluğundan etkilenmeksizin, yüksek tekrarlanabilirlik ve güvenilirlik oranıyla ölçüm yapılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca SOEKG ile yapılan çeşitli çalışmalarda; sinüs ritmindeki olgularda P dalga süresinde uzamanın yapısal kalp hastalığı olsun ya da olmasın PAF gelişimi açısından risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (134, 141, 142).



Şekil 2.7 SOEKG ile P dalga analizi örnekleri

Sinüs uyarılarının atriyal miyokarda heterojen ve süreklilik göstermeyen şekilde iletiminin, intraatriyal ve interatriyal ileti gecikmesinin dolaylı bir elektrokardiyografik göstegesini olan Pd ilk kez sinüs ritmindeki olgularda PAF atağının gelişme riskini belirlemek için kullanılmıştır. Pd EKG'deki tüm

derivasyonlar içerisinde en uzun P (Pmax) ve en kısa P (Pmin) dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (143) (Şekil 2.8.).



$$P_{max} = 140 \text{ msn (D2)}, P_{min} = 80 \text{ msn (V2)}, P_d = 140 - 80 = 60 \text{ msn}$$

Şekil 2.8. P dalga dispersiyonunun hesaplanması

Pekçok klinik çalışmada sinüs ritminde iken saptanan Pd değerlerindeki artışın; intraatriyal, interatriyal ileti anormallikleri ve PAF atakları olan olguların açığa

çıkartılmasında etkin, invaziv olmayan bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmalara lone AF'si, hipertansiyonu, akut koroner sendromu, kalp yetmezliği, atriyal septal defekti olan, perkutan koroner girişim ya da bypass cerrahisi uygulanan ve rekürren paroksizmal ya da persistan AF nedeniyle kardiyoversiyon yapılan hastalar dahil edilmiştir. Pd'nin bu klinik durumların hepsinde artış gösterdiği ve AF atakları için risk belirlemede etkin ve kolay uygulanabilir bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (133, 134, 142-145).

Çeşitli çalışmalarda yüzey EKG'sinden hesaplanan Pmax değerinin PAF riskini belirlemede Pd gibi kullanışlı ve basit bir yöntem olduğu belirtilmiştir (136, 146). Aytemir ve ark.'ın (144) PAF öyküsü olan sinüs ritmindeki sağlıklı bireylerde yaptıkları bir çalışmada; Pmax süresinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bu parametrenin PAF gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Dilaveris ve ark.'ın (143) yaptıkları bir diğer çalışmada da AF epizodlarının belirlenmesinde Pmax ve Pd'deki artışın oldukça özgül ve bağımsız öngördürücüler olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, AF gelişimi ile ilişkili olduğu bilinen atriyal septal defekt (147), hipertansiyon (148) ve koroner arter hastalığı (149) gibi farklı klinik durumlarda da sinüs ritmi esnasında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, 12-derivasyonlu yüzey EKG'sinde daha uzun Pmax süreleri olduğu bildirilmiştir. Bu veriler ışığında P dalga süresinin global atriyal iletiyi iyi bir şekilde yansıtabileceği söylenebilir.

2.2.8. Endotel Disfonksiyonu ve Lone Atriyal Fibrilasyon

Endotelyum damarların iç yüzeyini, kardiyak kaviteleri ve kapakları saran tek katlı hücre tabakasıdır. Endotelyum pekçok fiziksel ve kimyasal uyarıyı algılayarak lokal vazoreaktiviteyi, inflamasyonu, trombozu ve mitogenezi düzenleyen mesajcı moleküller salgılar (150, 151). Nitrik oksit (NO) endotel kaynaklı bir gevşeme faktörüdür ve vasküler homeostazisin devamında anahtar rol oynar (150). NO vasküler düz kas hücrelerine girerek guanilat siklazı aktive eder ve siklik GMP aracılı vazodilatasyona yol açar (151). NO ayrıca lökosit ve trombosit aktivasyonunu

inhibe eder ve vasküler düz kasların proliferatif olmayan durumda kalmasını sağlar (150).

Endotel disfonksiyonu (ED) NO üretimindeki azalma ya da endotel kaynaklı gevşeme ve kasılma faktörleri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan bir durumdur (150). ED; hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, LV hipertrofisi ve konjestif kalp yetersizliği gibi pek çok kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde ve kliniğe yansımada sorumlu tutulmaktadır ve gelecekteki kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir (150).

Kan damarlarının en önemli özelliklerinden biri bölgesel durum değişikliğine ve kandaki fiziksel ve biyokimyasal değişikliklere göre dolaşımı düzenlemek için vazomotor tonüsü modifiye etmektir. Kan damarlarının akış geriliminde artışa (shear stres) vazodilatasyon ile yanıt vermesi akım aracılı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılmaktadır. Başka bir deyişle FMD endotel bağımlı bir işlemdir ve orta çaplı musküler arterlerin shear strese yanıt olarak verdikleri hiperemiye ölçmektedir. Brakiyal arter FMD klinik pratikte endotel fonksiyonunu değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntemdir (151).

FMD; sıcaklık, aç olup olmama, ilaçlar, sempatik stimülasyon gibi pekçok durumdan etkilendiği için işlem öncesi belirli şartların sağlanmış olması gerekmektedir. Hastalar işlemden önce en az 8-12 saat aç kalmalı, işlemin yapılacağı oda sessiz olmalı, oda sıcaklığı ayarlanabilen bir yerde işlem yapılmalı, vazoaaktif ilaçlar yarılanma ömrünün 4 katı kadar bir süre önce kesilmiş olmalı, işlem öncesi egzersiz yapılmamalı, FMD'yi etkileyebilecek yiyecekler, vitaminler alınmamalı (kafein, yüksek yağ içeren yiyecekler, C vitamini), sigara içilmemeli ve hastalar menstrüel siklusa olmamalıdır.

Ultrasonografik görüntüleme sistemi; vasküler görüntüleme için gerekli yazılım programı, iki boyutlu görüntüleme (2D), renkli Doppler, EKG ve yüksek frekanslı vasküler transdüser içermelidir. Görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) "lineer

array transducer” ile yapılmalıdır. Her bir görüntünün kardiyak siklustaki elde edilme zamanının belirlenebilmesi için EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

Brakiyal arter antekübital fossanın hemen yukarısında lineer olarak görüntülenmelidir. Damarın hem anterior hem de posteriorunda lümen ile damar duvarı arasında intimanın net olarak görülebileceği 2D görüntüler alınmalıdır. Görüntüleri hep aynı yerden alabilmek için bazı anatomik noktalara (ven, fascia, yan dal çıkış noktası gibi) dikkat edilmesi oldukça faydalı olan bir yaklaşımdır. Aynı zamanda hep aynı yerden görüntü almayı kolaylaştırmak için probu fikse eden özel cihazlar da kullanılabilir (152).

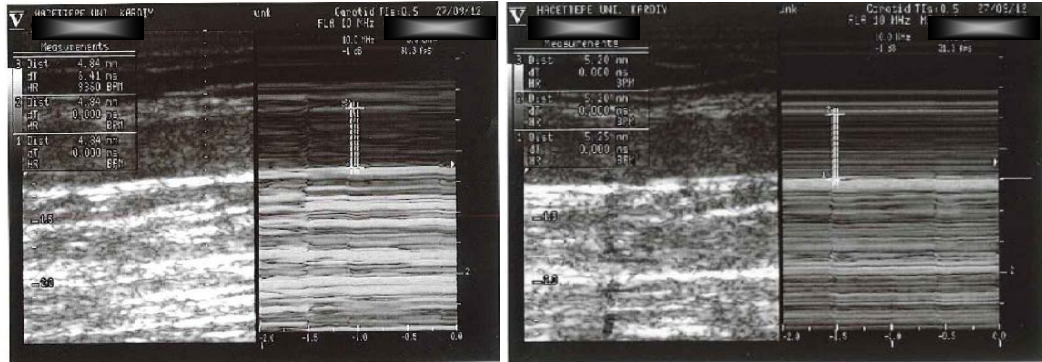
Teknik olarak tansiyon aleti manşonu sistolik kan basıncının en az 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilerek ön kol kan akımı 5 dakika boyunca kesilir. Manşonun antekübital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilmesi konusunda bir görüş birliği yoktur Manşon yukarıya yerleştirildiğinde elde edilen hiperemik cevaptaki yüzde değişim ön kola yerleştirildiğinde elde edilenden daha fazladır. Ancak manşon ön kola yerleştirildiğinde brakiyal arter daha iyi görüntülenebilmektedir (153, 154). Brakiyal arter FMD ölçümü sırasında manşon ve transdüserin yerleşimi Şekil 2.9.’da şematize edilmiştir.

Ölçüm için brakiyal arter dışında radial, aksiller veya süperfisyal arterler de kullanılabilir. Fakat çapı 2,5 mm’den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm’den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (155, 156). Manşon indirildikten sonra reaktif hiperemi meydana gelir. Bu da shear stresin indüklediği NO salınımına ve vazodilatasyona (normal değerler yaklaşık % 6 - % 8) yol açar (Şekil 2.10.). ED olan hastalarda bu etki görülmeyebilir aksine vazokonstriksiyon oluşabilir (152). ED, anormal FMD’ye yol açabileceği gibi; CRP, IL-6 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin düzeylerinin artmasına da neden olabilir (157).



Şekil 2.9. Brakiyal arter FMD ölçümü sırasında manşon ve transdüserin yerleşimi (152)

FMD'yi ölçmek için kullanılan teknik kolay değildir ve tecrübeli operatörlerin olması gerekir (151). Ayrıca ölçümlerin rölatif olarak düşük tekrarlanabilir oluşu, belirgin günden güne değişiklik saptanması (yaklaşık % 25), ekipmanların fiyatı, fizyolojik ve çevresel etkenlerin (egzersiz, yemek yeme, kafein alımı, hava sıcaklığındaki değişiklikler) azaltılmasının gerekliliği gibi ciddi kısıtlılıkları vardır (157).



$$(\% \text{ FMD} = [(5,21 - 4,84) / 4,84] \times 100 = \% 7,64)$$

Şekil 2.10. Brakiyal arter FMD ölçümü

Son zamanlarda AF ile ED arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar artmaktadır. AF birkaç mekanizma ile ED'ye neden olabilir (158). Normal fizyolojide laminar shear stres endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) anahtar aktivatörüdür. AF türbülant akıma yol açarak arteriyel damar gerilimini ve buna karşı oluşan endotel yanıtını bozabilir. Ayrıca LA NO üretir ve dolaşıma nitrozo bileşikleri salgılayan bir endokrin organ gibi görev yaparak vasküler fonksiyonları düzenler. AF'de olduğu

gibi organize olmayan atriyal kontraksiyonlar, atriyal endokardiyumda eNOS ekspresyonunu ve NO üretimini azaltır. Son olarak, AF atriyal inflamasyonu indükler. Bunun sonucunda artan CRP ve sitokinler endotel hücreleri üzerinde toksik etkilere neden olabilir (159). ED meydana geldiğinde trombosit aktivasyonu ve LA'da trombüs oluşma riski artar.

Takahashi ve ark. AF'si olan hastalarda istirahat halinde ve egzersiz sırasında NO biyoyararlanımının azaldığını rapor etmişlerdir (160). 2001 yılında yine aynı araştırmacılar ön kol kan akımında asetilkolin aracılı değişiklikleri ölçerek, AF hastalarında endotel fonksiyonundaki bozulmayı ve başarılı kardiyoversiyon sonrası endotel fonksiyonunun düzeldiğini göstermişlerdir (161).

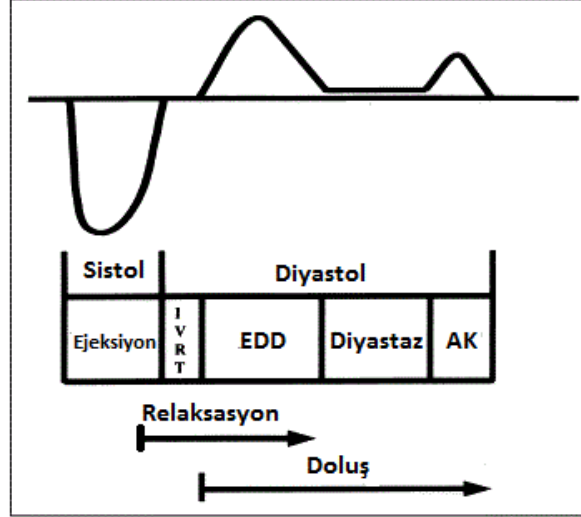
Benzer şekilde Guazzi ve ark. ile Skalidis ve ark. AF'si olan hastalarda brakial arterdeki endotel bağımlı FMD'nin azaldığını, bu azalmanın tekrar sinüs ritminin sağlanmasıyla geri çevrildiğini göstermişlerdir (162, 163). Azalma, aritmi lone AF olduğunda daha az belirgin iken aritmi hipertansiyon ya da diyabet ile birlikte olduğunda daha belirgin olarak gösterilmiştir (162).

2.2.9. Diyastolik fonksiyonlar ve Lone Atriyal Fibrilasyon

Bir ya da her iki ventrikülde, ventriküler doluşa karşı direnç gelişmesi sonucu basınç-volüm ilişkisinin bozulması diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanır (164). Diyastolik disfonksiyon, diyastol sırasındaki relaksasyon anormallikleri ve/veya LV restriksiyonu sonucu ortaya çıkar. Diyastolik kalp yetersizliği kapak hastalıkları olmaksızın korunmuş LV sistolik fonksiyonlarıyla birlikte kalp yetersizliği semptom ve bulgularının olması olarak tanımlanır. Diyastolik disfonksiyonu olan pek çok hasta asemptomatiktir. Hastaneye yatırılan ve polikliniklere başvuran 70 yaş üstündeki hastalarda diyastolik kalp yetersizliği prevalansı % 50'ye ulaşmaktadır (165, 166).

2.2.9.1. Diyastolün evreleri

Ventriküler diyastol dört evreye ayrılır: (1) izovolümetrik relaksasyon, (2) erken LV doluşu, (3) diyastaz ve (4) atriyal kontraksiyon sırasında doluş (Şekil 2.11.).



Şekil 2.11. Diyastolün evreleri (167)

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

Miyokardiyal Relaksasyon

Miyokardiyal relaksasyon aort kapağının kapanması ile başlar, mitral kapağın açılması ve kanın LV'ye hızlı doluşu sırasında da devam eder. Normal bir ventrikülde kontraksiyon tamamlandığında, ventrikül relaksasyonu sırasında LV basıncı hızla düşmeye başlar. LV basıncı LA basıncının altına düşünce, LA'dan LV'ye doğru olan akım, transmitral akım hızı eğrisini oluşturur (168). Bu sırada devam eden relaksasyon ve ventrikülün emme kuvveti etkisi nedeniyle LV basıncı düşmeye devam eder. Erken diyastolde LV basıncı minimum seviyeye iner (169).

Hızlı Doluş

Bu periyot mitral kapağın açılmasından ventriküler doluşun pik düzeyine çıktığı süreye kadar olan dönemi kapsar. Bu dönem miyokard relaksasyonundan, LA ile LV

arasındaki basınç gradiyentinden (170), miyokardiyumun pasif kompliyansından ve viskoelastik kuvvetten etkilenir (171).

Diyastaz (Yavaş Doluş)

Bu evre hızlı doluş evresini takiben ortaya çıkar. Bu fazda kan periferden sağ ventriküle ve akciğerlerden sol ventriküle akar. Ventriküler doluşa katkı yapan bu küçük ve yavaş akım; kademeli olarak atriyal, ventriküler ve venöz basınçlar ile ventrikül volümü tarafından belirlenir. Bu noktada miyokardiyal relaksasyon durmuştur. Daha fazla kavite genişlemesi pasif kompliyansla ve miyokard sertliğinin izin verdiği ölçüde düzenlenmektedir. Mid diyastol sırasında LA ve LV basınçları eşit olmasına rağmen ileriye kan akımı eylemsizlik kuvveti nedeniyle devam eder (172).

Atriyal Kontraksiyon

Diyastol sonunda atriyum kontraksiyonu ile ventrikül volümünde ve basıncında bir miktar artış olur. Atriyal kontraksiyon diyastolik doluşa yaklaşık olarak % 20-25 katkı sağlar. Fakat diyastolik disfonksiyon derecesine göre bu katkı % 40'a kadar da yükselebilir (173). Atriyal kontraksiyonun ventriküler doluşa kazandırdığı miktar altta yatan ventriküler kompliyansa, atriyum kasılmasına ve atriyal kasılmanın başlangıcındaki LV basıncına bağlıdır (174). Atriyal kasılma sırasındaki LV basıncı veya LV kompliyansındaki azalma atriyal katkıyı azaltır.

2.2.9.2. Diyastolik Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Transtorasik ekokardiyografide hem M-Mod ve 2 boyutlu görüntüler hem de doppler görüntüleme ile miyokard fonksiyonlarıyla ilgili önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Özellikle diyastolik LV fonksiyonlarını değerlendirmede rutin bir uygulama olan mitral diyastolik akımın konvansiyonel nabız dalga (PW) doppler ile incelenmesine ek olarak önyük ve artyükten bağımsız olması nedeni ile doku doppler

görüntüleme (DDG) metodu da LV'nin diyastolik fonksiyonlarını belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (175). LV diyastolik doluşu, miyokardiyal gevşeme (relaksasyon), kompliyans, kardiyak ritim ve perikardiyal kompliyans gibi pekçok faktörden etkilenir.

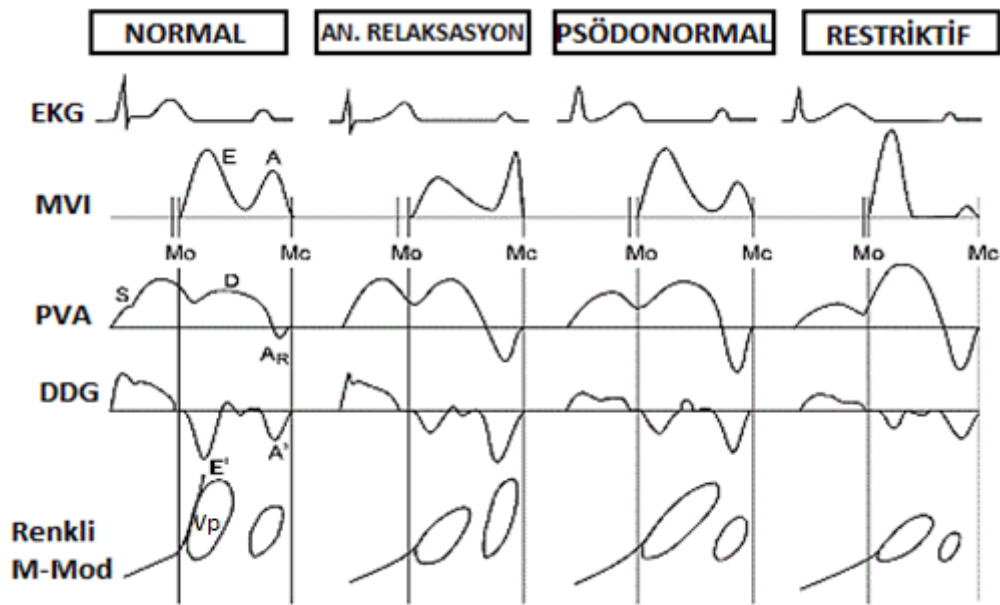
Diyastolik doluş sıklıkla erken transmitral akım tepe hızı (E), geç doluş tepe hızı (A), E/A oranı, E dalgasının tepe noktasından bazal çizgiye ulaşması için geçen süre olan deselerasyon zamanı (DT) ve aort kapağının kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) temel alınarak sınıflandırılır. Ekokardiyografi ile diyastolik doluşun kapsamlı değerlendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmin edilmesi için DDG, pulmoner ven ve hepatic ven doppler incelemelerinin yapılması ve mitral akım yayılma hızının (Vp) renkli M-Mod ile değerlendirilmesi gerekir (Şekil 2.12.). Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akım PW doppler hızları henüz değişmemişken, DDG ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir. DDG'de primer ölçümler; sistolik (S), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') mitral anüler hızları içerir. Global LV diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi için mitral anülüs septal ve lateral taraflarında doku Doppler sinyallerinin ölçülmesi ve ortalamasının alınması tavsiye edilir. Oranlar E'/A' ve E/E' oranını içerir. (176). E/E' oranı LV doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynar.

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

Orta derecede diyastolik disfonksiyonu (Evre 2, psödonormal) olan hastalarda mitral E/A oranı 0,8-1,5 arasında olur ve DT normal değerlerine (160-200 msn) döner. Valsalva manevrası sırasında E/A oranı ters dönerek 0,5 veya altına düşer (177).

E/E' (ortalama) oranı 9-12 arasında ve E' < 8 cm/sn'dir. Pulmoner venöz akımda S < D'dir ve mitral Vp de yavaşlamaktadır. Evre 2 diyastolik disfonksiyon, LV doluş basınçlarında hafif-orta artış ile relaksasyonda bozulmayı temsil eder.

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



Şekil 2.12. Transtorasik ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması (178)

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

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

Son yayınlara göre diyastolik disfonksiyon yaşlılarda AF'nin bağımsız öngördürücüsüdür (179). Yeni başlangıçlı diyastolik kalp yetersizliği ile prezente olan hastaların yaklaşık % 25 ila % 30'unda AF vardır (180).

Diyastolik disfonksiyonla AF oluşumu arasındaki ilişkinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir fakat iki olası mekanizma söz konusudur. Birincisi, diyastolik disfonksiyon LA'yı genişletebilir ve PV giriş yerlerindeki gerilimler AF başlangıcını tetikleyebilir. Diğer bir mekanizma ise atriyal yeniden şekillenmedir. AF ve diyastolik disfonksiyonu olanlarda metabolik değişikliklerden (fosforilasyon) gen ekspresyonu değişikliklerine (kalsiyum kanal downregülasyonu), hibernasyona (miyolizis) ve son olarak geri dönüşümsüz değişikliklere (fibrozis, yağlı değişiklikler) kadar ilerleyebilen atriyal yeniden şekillenme görülebilir (53, 181).

Vranka ve ark. (182) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında PAF'ı olanlarda LA basınç ve çap artışı ile LV relaksasyon bozukluğunun daha yaygın olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Sakabe ve ark. (183) EKO'da diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda PAF'ın kalıcı AF'ye ilerlemesinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Diğer bir konu ise AF'nin diyastolik disfonksiyona neden olup olmadığıdır. Bordoaux grubu izole AF'si olup radyofrekans ablasyonla tedavi edilen 48 hastada yaptığı çalışmada; bazalde ve 1., 3., 6., 9. ve 12. Aylarda yapılan seri ekokardiyografik incelemelerde sinüs ritminin sağlanmasından sonra diyastolik fonksiyonun düzeldiğini göstermişlerdir (184).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Eylül 2011 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na çarpıntı şikayetiyle başvuran ve 24 saatlik Holter kaydında en az 30 saniye süren ve kendiliğinden sonlanan AF atağı saptanan, hipertansiyon dahil kalp veya akciğer hastalığının klinik ya da ekokardiyografik kanıtları olmayan 18-65 yaşları arasında 40 "lone paroksizmal atriyal fibrilasyonlu" hasta ile, yaş ve cinsiyet olarak benzer 40 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı öyküleri alınarak kardiyovasküler öyküleri ve risk faktörleri sorgulandı. Çalışmaya katılan bireyler ve yakınlarından alınan bilgilere göre klinik olarak obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısı dışlandı. Hastalar birinci derece akrabalarında aritmi öyküsü açısından sorgulandı ve ailede aritmi öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo özellikleri, VKİ değerleri kaydedildi. Fizik muayeneleri, tam kan sayımları ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı.

Yapısal kalp hastalığı, koroner arter hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, kardiyomyopatisi, orta ve ciddi kapak hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, akciğer hastalığı, hipertansiyonu, diyabeti, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu, malignitesi, bağ doku hastalığı, akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, anti-inflamatuvar ve antiaritmik ilaç kullananlar, sigara içenler çalışmaya alınmadı.

3.2.Yöntem

3.2.1.Elektrokardiyografi

Hastalarda ve kontrol grubunda sinüs ritminde iken, on beş dakika istirahat sonrası sırt üstü yatar pozisyonda 50 mm/sn hız ve 20 mm/mV kalibrasyonla General

Electric MAC 5000 Resting ECG Analysis System cihazı ile 12-derivasyonlu yüzey EKG ve ortogonal derivasyonlar ile sinyal ortalamalı EKG kayıtları alındı.

İzoelektrik çizgiden görülebilen yukarı yöne hareketli ilk pozitif dalganın veya izoelektrik çizgiden görülebilen aşağı doğru hareketli ilk negatif dalganın başlangıç noktası P dalgasının başlangıç noktası olarak belirlendi. Dalganın izoelektrik çizgiye dönüş noktası P dalgasının sonu olarak belirlendi. P dalgasının başlangıcı ve sonunun net olarak değerlendirilemediği derivasyonlar kullanılmadı. P dalga sürelerinin ölçümü için en az 10 derivasyonun ölçüme uygun olması şartı arandı. EKG kaydında Pd'nin hesaplanması için P dalga defleksiyonunun başlangıcı ile izoelektrik hattın bileşkesi ve P dalgasını bitişi ile izoelektrik hattın bileşkesi arasındaki mesafenin ölçülmesi metodu kullanıldı. Her bir derivasyonda incelenen 3 kompleksin ortalaması alınarak P dalga süreleri hesaplandı. Pmax 12 derivasyon içindeki P dalgalarından en uzununun süresi olarak ölçüldü. Yine 12 derivasyondaki en kısa P dalgası Pmin olarak ölçüldü ve Pmax ile Pmin arasındaki fark Pd olarak hesaplandı ($Pd = Pmax - Pmin$) (143). Pmax ve Pd ölçümleri bağımsız iki araştırmacı tarafından yapıldı. Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik Pmax için sırasıyla % 2.9 ve % 3.1, Pd için ise % 3.4 ve % 3.6 olarak hesaplandı.

SOEKG'den P dalga süreleri ise ortogonal derivasyonlardan General Electric MAC 5000 Resting ECG Analysis System cihazıyla elde edildi. P dalgasının işlenmesi için ortogonal derivasyonlardan gelen EKG verilerine cihaz tarafından otomatik olarak öncelikle yüksek geçirgenlikli (high-pass) filtreleme yapılarak toraksta solunum hareketlerine bağlı düşük frekanslı bazal artefakt ve sapmalar ortadan kaldırıldı. Daha sonra elektrik güç kaynaklarından ortaya çıkabilecek parazitleri azaltmak için 50 Hz'lik band-stop filtreleme yapıldı. Son olarak da çeşitli gürültü seviyelerinde ($0.05 \mu V - 0.20 \mu V$) 40-250 Hz'lik band-pass filtreleme ile SOEKG verileri elde edildi. P dalga süresinin ve geç potansiyellerin değerlendirilmesi için cihaz tarafından öncelikle 10 uyarıdan oluşan bir vektöriyel P dalga şablonu çıkarıldı, daha sonra gürültü düzeyinin en düşük olduğu 250-350 kadar P dalgası otomatik olarak değerlendirildi. Sonuç olarak bu uyarıların ortalama değerlerini yansıtan P dalga süresi elde edildi.

3.2.2. Transtorasik Ekokardiyografi

LPAF hastaları ve kontrol grubuna General Electric Vingmed System Five ekokardiyografi cihazı ile 2.5 Mhz transdüser kullanılarak sol yan yatar pozisyonda, EKG monitörizasyonu eşliğinde EKO yapıldı. Olgular işlem sırasında normal sinüs ritmindeydi. Tüm olgularda parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal beş boşluk görüntüleri alındı. M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW doppler, renkli doppler, PW doku doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. LA ve aort çapları, M-mode ekokardiyografi kullanılarak parasternal uzun aks görüntülerden ön kenardan ön kenara olan mesafe olarak ölçüldü. LAV (D1xD2xD3)x0,523 formülü kullanılarak (D1, D2, D3; parasternal uzun aks ve apikal dört boşluktan iki ortogonal çap) hesaplandı. LAV vücut yüzey alanına oranlanarak sol atriyal hacim indeksi (LAVI) hesaplandı. LV sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum (IVS) ve arka duvar (PD) kalınlıkları ile LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) parasternal uzun aks M-mod ekokardiyografi ile ölçüldü. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği kriterler (185) baz alınarak yapıldı.

Diyastolik fonksiyonların saptanması aşamasında PW Doppler kursorü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizginin 1 cm üstüne konularak transmitral akım örnekleri 100 mm/sn hızında yazdırılmıştır. Ekspiryum sonundaki en az 3 farklı akım örneklerinin ortalaması alınarak, E dalga ve A dalga tepe hızları, E/A oranı, DT ve IVRT sürelerinin ölçümleri yapıldı.

Transmitral akım yayılma hızı (Vp) apikal 4 boşluktan örnek hacim mitral anülüs üzerine yerleştirildikten sonra renkli M-mod tekniği ile ölçüldü. Bunun için renkli M-mod görüntüde saptanan “aliasing” (mavi görüntü kaymasının) hızının eğimi ölçüldü. Renkli görüntüdeki mavi “aliasing”in görüntülenebilmesi için Nyquist limiti (NL) hastadan hastaya optimal değerlere ayarlandı.

3.2.3. Doku Doppler Görüntüleme

Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anülüsün septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Erken diyastolik tepe (E'), geç diyastolik tepe (A') ve sistolik akım tepe (S) hızları ölçüldü.

3.2.4. HsCRP Düzeylerinin Ölçülmesi

HsCRP düzeyi Beckman Coulter marka IMAGE model nefelometre cihazında 'IMAGE Immunochemistry Systems High Sensivity C-Reactive Protein' kitiyle Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

3.2.5. Brakial Arter Akım Aracılı Dilatasyon Metoduyla Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

FMD metoduyla endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi temel olarak Coretti ve ark.'ın yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı (152). Birçok faktör FMD'yi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirildi. İşlem sessiz ve 21-23°C sıcaklığında bir ortamda 8-12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü ve kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. B-Mod ultrason görüntülemesi "Vingmed System Five GE ultrasound, Horten, Norway" cihazı ile 10 mHz'lik dikey vasküler transdüser (Norway) kullanılarak yapıldı. Brakial arter dikey düzlemde antekübital fossada tespit edildikten ve uygun transdüser pozisyonu sağlandıktan sonra bu bölge işaretlendi. Ölçüm süresince kolun aynı pozisyonda tutulması sağlandı. Brakial arter çapı EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda (intimadan-intimaya) ölçüldü ve bu değer bazal çap olarak kaydedildi. Daha sonra ön kola uygun boyuttaki tansiyon aleti manşonu bağlandı ve sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilerek, beş dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Beş dakikalık süre sonrası manşonun indirilmesini takiben reaktif hipereminin 60. saniyesinde brakial arter çapı tekrar ölçüldü. Her çalışma için dört kardiyak siklus

çaplarının analizi ile ölçümlerin ortalaması alındı. Reaktif hiperemiye arter yanıtı manşon şişirilmesinden önceki çaptaki değişimin yüzdesi olarak ifade edildi.

(%) FMD = [(Zirve hiperemi düzeyindeki brakial arter çapı – bazal brakial arter çapı) / bazal brakial arter çapı] x 100 formülüyle hesaplandı (186).

3.3. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (Karar no: LUT 12/44 - 30). Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. LA çapı, LAV, LAVI, transmitral E dalga tepe hızı, E/A Oranı, DT, IVRT, E'(lateral), E'(septal), E/E'(septal), E/E'(lateral), E/E'(ortalama), Pmax, SOEKG P dalga süresi, Pd, % FMD, hsCRP düzeyleri risk faktörlerinin LPAF oluşması üzerindeki etkileri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı incelendi ve anlamlı bulunan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi modeline dahil edildi. Lojistik regresyon analizi sonucu bağımsız öngördürücü olarak tespit edilen Pd, SOEKG P dalga süresi, E/E'(septal), E dalga tepe hızı, LAVI

risk faktörlerinin kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi. Sürekli parametreler arasında korelasyonunun değerlendirilmesi için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya ilk defa lone paroksizmal AF tanısı alan 40 hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubu alındı. LPAF hastalarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $47,68 \pm 8,47$ ve $48,95 \pm 7,09$ ($p=0,468$) idi. Gruplar arasında cinsiyet oranları açısından istatistiksel fark olmamasına rağmen her iki grupta da kadın cinsiyet oranları yüksekti (LPAF grubunda %55, kontrol grubunda %72,5). Her iki gruptaki bireyler ortalama VKİ değerlerine göre fazla kiloluydu ve gruplar arasında VKİ değerleri açısından fark yoktu ($p=0,180$). Olguların bazal karakteristikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.Olguların bazal karakteristikleri

Değişkenler	LPAF (n:40)	Kontrol (n:40)	P Değeri
Yaş (yıl)	47,68±8,47	48,95±7,09	0,468
Cinsiyet (Kadın)	22 (% 55,0)	29 (% 72,5)	0,104
SKB (mmHg)	123,75±7,32	125±7,34	0,504
DKB (mmHg)	80,3±6,09	80,5±5,97	0,893
Nabız (atım/dk)	76,03±13,19	75,95±7,66	0,975
VKİ (kg/m ²)	26,76±2,25	27,45±2,28	0,180
VYA (m ²)	1,84±0,18	1,79±0,18	0,124
TK (mg/dl)	185,88±27,40	187,95±25,70	0,728
TG (mg/dl)	113,50	125,5	0,273
LDL (mg/dl)	110,38±20,29	115,58±19,19	0,242
HDL (mg/dl)	51,5	52,5	0,567
Glukoz (mg/dl)	87,83±11,03	91,65±8,17	0,082
Üre (mg/dl)	14,62±3,85	14,18±5,44	0,672
Kreatinin (mg/dl)	0,80±0,13	0,74±0,14	0,057
ALT Değeri (U/L)	20,5	23	0,086
AST Değeri (U/L)	19,96±4,63	21,33±3,33	0,133

DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB:Sistolik kan basıncı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG:Trigliserid, VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA:Vücut yüzey alanı

Transtorasik ekokardiyografide hastaların LA çapı, LAV ve LAVI kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Gruplar arasında LV sistolik fonksiyonları, LV kitlesi (LVM) ve LV kitle indeksleri (LVMI) ve sistolik pulmoner

arter basınçları (PABs) açısından fark yoktu. Hiçbir olgunun ekokardiyografisinde segmenter duvar hareket bozukluğu izlenmedi. Bazal ekokardiyografik bulgular Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Bazal ekokardiyografik bulgular

Değişkenler	LPAF (n = 40)	Kontrol (n = 40)	P değeri
LVDSÇ (cm)	4,66±0,38	4,62±0,31	0,653
LVESÇ (cm)	2,99±0,33	2,86±0,31	0,063
EF (%)	65	66	0,086
FK (%)	35	36	0,090
IVS (cm)	1	0,91	0,096
PD (cm)	1	0,9	0,148
LA çapı (cm)	3,50±0,33	3,31±0,38	0,018*
LAV (cm ³)	54,8±7,3	50,5±6,7	0,007*
LAVI (cm ³ / m ²)	29,79±3,94	28,23±1,74	0,025*
LVM (g)	176,38±27,17	167,88±30,78	0,194
LVMI (g/m ²)	95,81±14,25	94,43±16,72	0,692
PABs (mmHg)	22,68±4,33	23,13±4,19	0,638

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK:Fraksiyonel kısalma, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LA: Sol atriyum, LAV: Sol atriyum hacmi, LAVI: Sol atriyum hacim indeksi, LVDSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVSSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVM:Sol ventrikül kitlesi, LVMI: Sol ventrikül kitle indeksi, PABs: Sistolik pulmoner arter basıncı, PD: Arka duvar kalınlığı

Olguların diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde E dalga tepe hızının ortanca değeri LPAF grubunda 69 cm/sn iken kontrol grubunda 85 cm/sn saptandı (p=0,04). Benzer şekilde E/A oranı da LPAF grubunda daha düşüktü (1,0 ± 0,22'ye karşı 1,15±0,31, p=0,019). LPAF grubunda E dalga DT ve IVRT süreleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (sırasıyla p=0,04, p=0,014).

Mitral anülüsün doku doppler görüntüleme ile incelenmesinde lateral anülüs E' septal anülüs E' ve ortalama E' değerleri LPAF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptandı. Septal ve lateral S dalgaları arasında her iki grup arasında fark saptanmazken E/E'(septal)', E/E' (lateral) ve E/E'(ortalama) değerleri LPAF grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Tablo 4.3.'de olguların diyastolik fonksiyon parametreleri gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Diyastolik fonksiyon parametreleri

Değişkenler	LPAF (n=40)	Kontrol (n=40)	P değeri
E dalga tepe hızı (cm/sn)	69	85	0,040*
A dalga tepe hızı (cm/sn)	68,5	67,5	0,528
E/A	1,00±0,22	1,15±0,31	0,019*
E DT (ms)	238,55±50,11	218,45±34,4	0,040*
IVRT (ms)	115,00±28,84	99,28±14,37	0,033*
Vp (cm/sn)	57±16	59±10	0,451
E/Vp	1,31	1,44	0,408
E'(lateral) (cm/sn)	10,47±3,61	13,94±1,91	0,001*
A'(lateral) (cm/sn)	9,65±1,82	10,70±2,71	0,045*
S (lateral) (cm/sn)	6,82	7,2	0,832
Lateral E'/A'	1,13±0,44	1,38±0,40	0,009*
E'(septal) (cm/sn)	8,90±2,25	12,73±1,69	0,001*
A'(septal) (cm/sn)	8,99±1,84	10,13±2,97	0,042*
S (septal) (cm/sn)	6,90±1,23	7,39±1,63	0,131
Septal E'/A'	1,04±0,37	1,37±0,44	0,001*
E/E'(septal)'	8,11±1,74	6,38±1,85	0,001*
E/E'(lateral)	7,08±1,70	5,82±1,73	0,002*
E'(ortalama)(cm/sn)	9,68±2,73	13,33±1,26	0,001*
E/E'(ortalama)	7,47±1,48	6,03±1,64	0,001*

DT:Deselerasyon zamanı, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, Vp: Mitral akım yayılma hızı

SOEKG ile P dalga analizinde; filtrelenmiş P dalga süresi LPAF grubunda 146,75±19,68 msn iken kontrol grubunda 124,4±9,05 msn idi (p=0,001). 12 derivasyonlu yüzey EKG'sinden hesaplanan Pmax ortalaması LPAF ve kontrol gruplarında sırasıyla 112,13±16,68 msn ve 98,00±7,75 msn (p=0,001) saptandı. Pd değeri ise LPAF grubunda 51,63±11,17 msn ve kontrol grubunda 35,13±6,15 msn olarak hesaplandı (p=0,001) (Tablo 4.4.) .

Tablo 4.4. 12 derivasyonlu yüzey EKG'si ve SOEKG ile P dalga analizi verileri

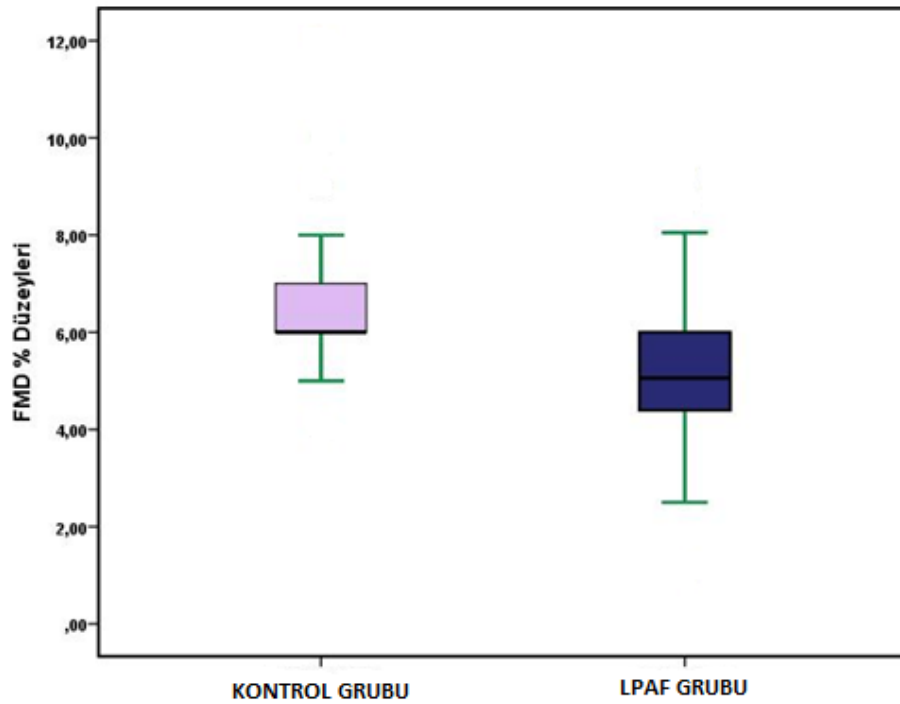
Değişkenler	LPAF (n =40)	Kontrol (n =40)	P değeri
Pmax (msn)	112,13±16,68	98,00±7,75	0,001*
Pmin (msn)	60,5±14,31	62,88±6,59	0,345
Pd (msn)	51,63±11,17	35,13±6,15	0,001*
SOEKG P dalga süresi (msn)	146,75±19,68	124,4±9,05	0,001*

Olguların endotel fonksiyonları brakial arter FMD yöntemi ile değerlendirildiğinde; gruplar arasında bazal brakial arter çapları açısından fark saptanmaz iken % FMD değeri LPAF grubunda anlamlı oranda daha düşük saptandı (% $5,27 \pm 1,94$ 'e karşı % $6,65 \pm 1,78$ $p=0,001$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Grupların bazal brakial arter çapları ve FMD değerleri

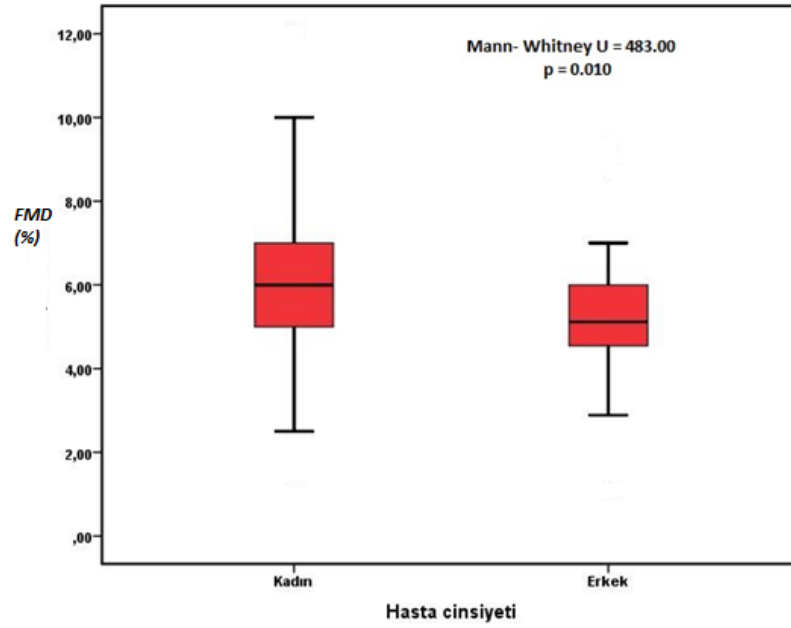
Değişkenler	LPAF (n =40)	Kontrol (n =40)	P değeri
FMD (%)	$5,27 \pm 1,94$	$6,65 \pm 1,78$	0,001*
Bazal brakial arter çapı (cm)	3,89	3,74	0,182

FMD:akım aracılı dilasyon



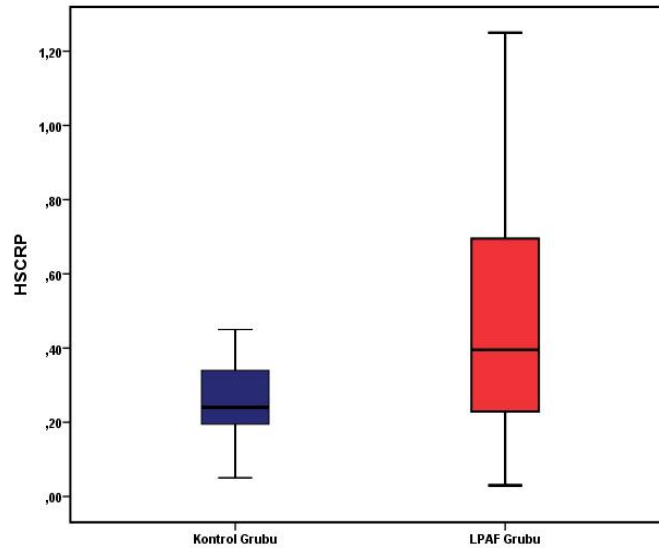
Şekil 4.1. % FMD değerlerinin kontrol ve LPAF gruplarında dağılım grafiği

% FMD değerlerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görüldü.



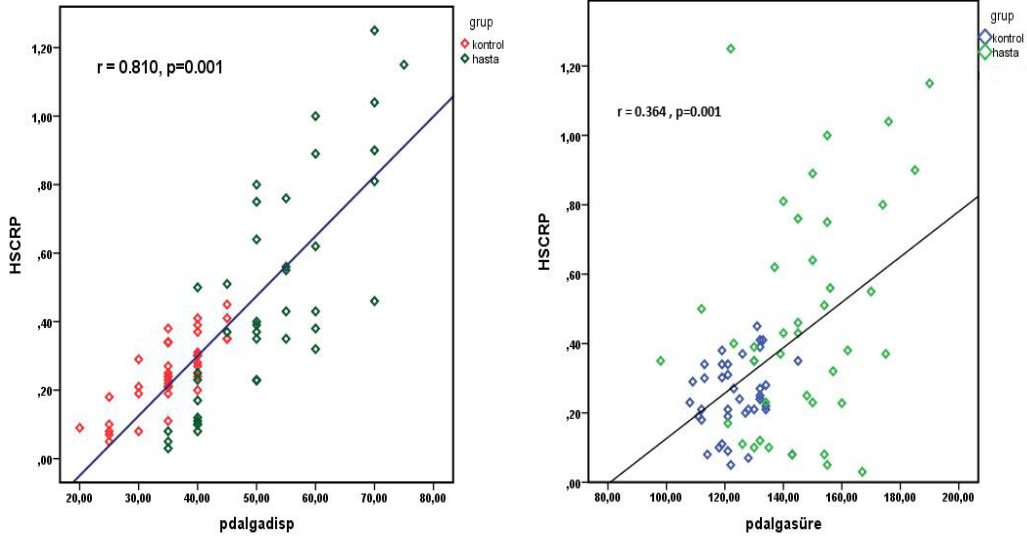
Şekil 4.2. % FMD değerlerinin cinsiyetlere göre dağılım grafiği

HsCRP düzeyinin ortanca değeri LPAF grubunda 0,4 mg/dl, kontrol grubunda 0,24 mg/dl olarak ölçüldü (p=0,001) (Şekil 4.3.).



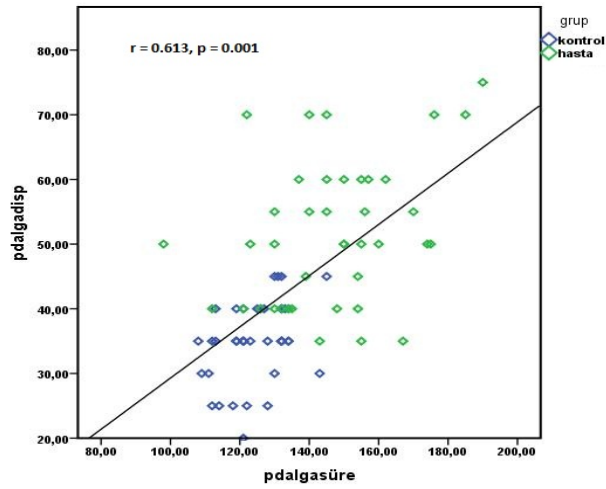
Şekil 4.3. HsCRP düzeylerinin kontrol ve LPAF gruplarında dağılım grafiği

Pd ile hsCRP arasında şiddetli ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($r=0.810$, $p=0,001$). Benzer şekilde SOEKG ile saptanan P dalga süresi ile hsCRP arasında da pozitif yönlü fakat zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0,364$, $p=0,001$) (Şekil 4.4.).



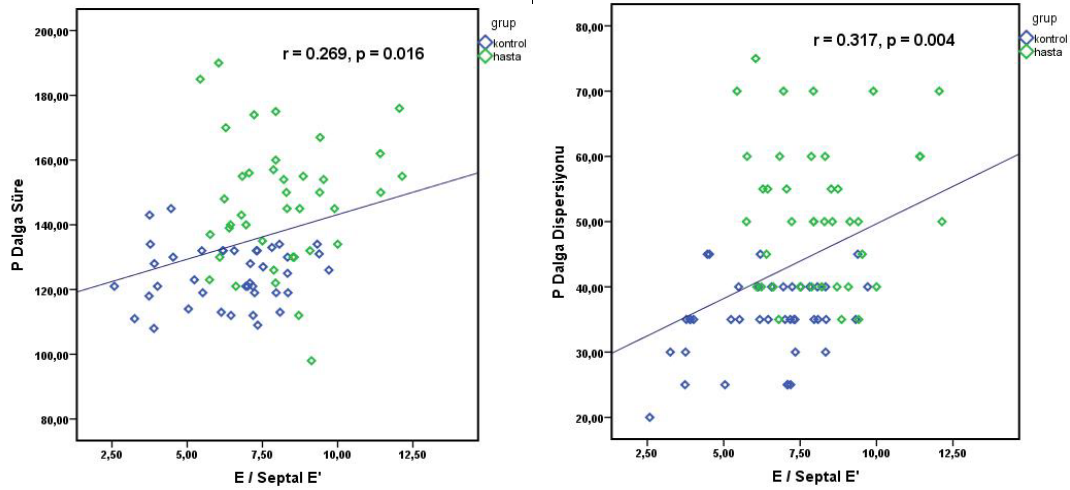
Şekil 4.4. HsCRP düzeylerinin P dalga süresi ve Pd ile ilişkilerini gösteren grafikler

P dalga süresi ile Pd arasında orta seviyede ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($r=0.613$, $p=0.001$) (Şekil 4.5.).



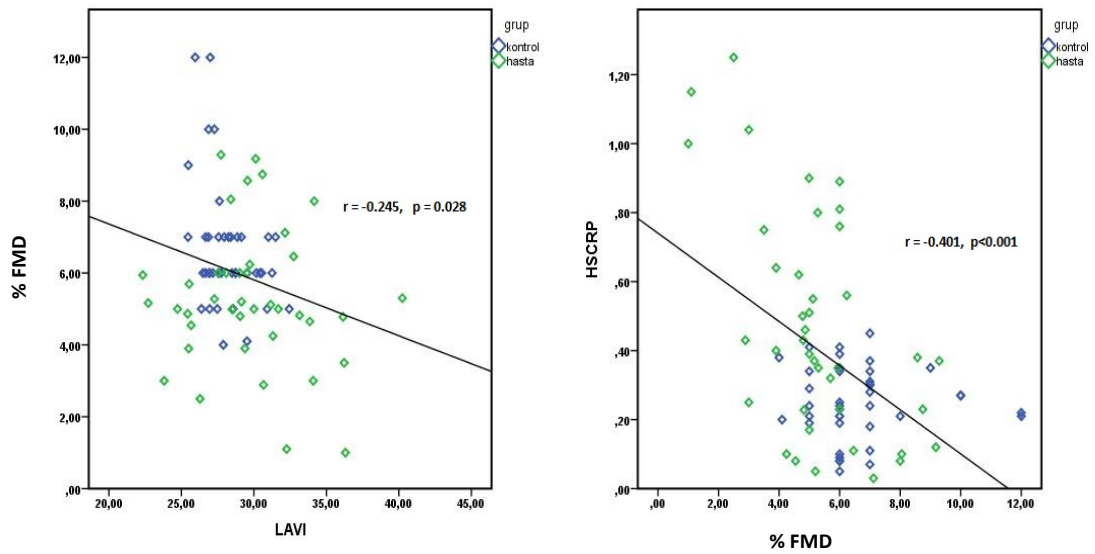
Şekil 4.5. P dalga süresi ve Pd arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

E/E'(septal) oranıyla P dalga süresi ($r=0.269$, $p=0.016$) ve Pd ($r=0.317$, $p=0.004$) arasında pozitif yönlü korelasyon izlendi (Şekil 4.6.).



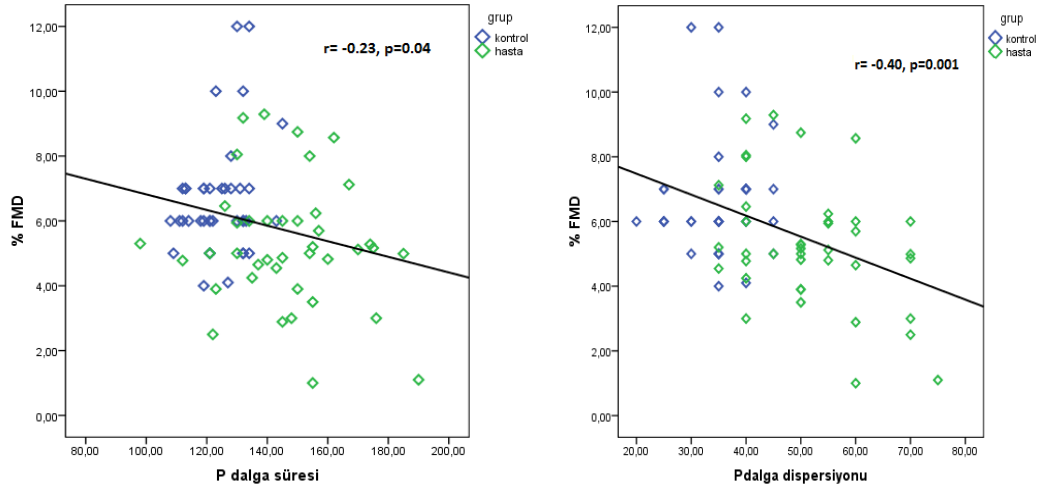
Şekil 4.6. E/E'(septal) oranının P dalga süresi ve Pd ile ilişkisini gösteren grafikler

% FMD ile LAVI arasındaki korelasyonun düşük seviyede ve negatif yönde olduğu ($r=-0.245$, $p=0.028$), benzer şekilde % FMD ile hsCRP düzeyleri arasında da negatif yönde korelasyon saptandı ($r=-0,401$, $p<0.001$) bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4.7.).



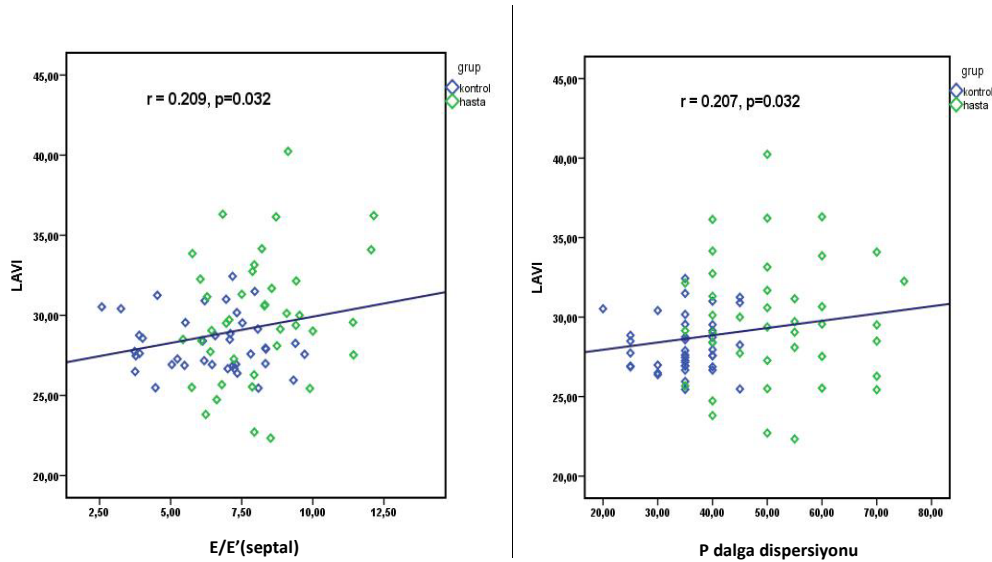
Şekil 4.7. % FMD ile LAVI ve hsCRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler

% FMD ile SOEKG P dalga süresi arasında negatif yönde ve düşük seviyede ($r=-0.23$, $p=0.04$), Pd arasında negatif yönde ve düşük seviyede ($r=-0.40$, $p=0.001$) korelasyon izlendi. Her iki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4.8.).



Şekil 4.8. % FMD ile Pd ve P dalga süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler

LAVI ile E/E'(septal) arasında zayıf fakat anlamlı oranda pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0.209$, $p=0.032$), benzer şekilde LAVI ile Pd arasında da zayıf fakat anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0.207$, $p=0.032$) (Şekil 4.9.)



Şekil 4.9. LAVI ile E/E'(septal) oranı ve Pd arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler

Tablo 4.6. LPAF'a etki eden risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Wald	Odds Ratio	P Değeri	% 95 G.A.	
LA çapı	5,199	4,748	0,023	1,245	18,112
LAV	6,600	1,093	0,010	1,021	1,169
LAVI	4,637	0,006	0,032	1,016	1,406
E dalga tepe hızı	-4,289	0,975	0,038	0,951	0,998
E/A	-5,212	0,129	0,022	0,022	0,749
E DT	4,032	1,011	0,045	1,008	1,022
IVRT	7,349	1,035	0,007	1,009	1,060
E'(lateral)	-16,619	0,662	0,001	0,543	0,807
E'(septal)	-19,901	0,377	0,001	0,245	0,578
E/E'(septal)'	12,349	1,764	0,001	1,285	2,422
E/E'(lateral)	8,632	1,550	0,003	1,157	2,077
E/E'(ortalama)	11,968	1,837	0,001	1,302	2,593
Pmax	13,852	1,094	0,001	1,044	1,147
SOEKG P dalga süresi	18,230	1,115	0,001	1,061	1,173
P dalga dispersiyonu	17,482	1,316	0,001	1,157	1,497
% FMD	-8,192	0,644	0,004	0,477	0,871
HsCRP	10,444	101,755	0,001	6,166	1679,21

LPAF oluşmasını etkileyen faktörler öncelikli olarak tek değişkenli lojistik regresyon analizinde incelenmiştir. LA çapı (OR=4.748, % 95 G.A.=1.245-18.112, p=0.023), LAV (OR=1.093, % 95 G.A.=1.021-1.169, p=0.010), LAVI (OR=0.006, % 95 G.A.=1.016-1.406, p=0.032), DT (OR=1.011, % 95 G.A.= 1.008-1.022, p=0.045), IVRT (OR=1.035, % 95 G.A.= 1.009-1.060, p=0.007), E/E'(septal) (OR=1,764, % 95 G.A.= 1,285-2,422, p=0.001), E/E'(lateral) (OR=1,550, % 95 G.A.= 1,157-2,077,p=0.003), Pmax (OR=1.094, % 95 G.A.=1,044-1,147, p=0.001), SOEKG P dalga süresi (OR=1.115, % 95 G.A.= 1,061-1,173, p=0.001), Pd (OR=1,316, % 95 G.A.= 1,157-1,497, p=0.001), hsCRP (OR=101,755, % 95 G.A.= 6,166-1679,21, p=0.001), E/E'(ortalama) (OR=1,837, % 95 G.A.= 1,302-2,593, p=0.001) değerlerindeki artışlar tek tek değerlendirildiğinde LPAF'ın oluşmasında etkili ve LPAF oluşumuyla ilişkili bulunmuştur. E dalga tepe hızı (OR=0.975, % 95 G.A.=0.951-0.998, p=0.038), E/A (OR= 0.129, % 95 G.A.=0.022-0.749, p=0.022), E'(lateral) (OR=0.662, % 95 G.A.= 0.543-0.807, p=0.001), E'(septal) (OR=0.377, % 95 G.A.= 0,245-0,578, p=0.001), % FMD (OR=0,644, % 95 G.A.= 0,477-0,871,

$p=0.004$) değerlerinde azalmalar LPAF oluşmasında tek başlarına etkili ve ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.6.).

Tablo 4.7. LPAF'a etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

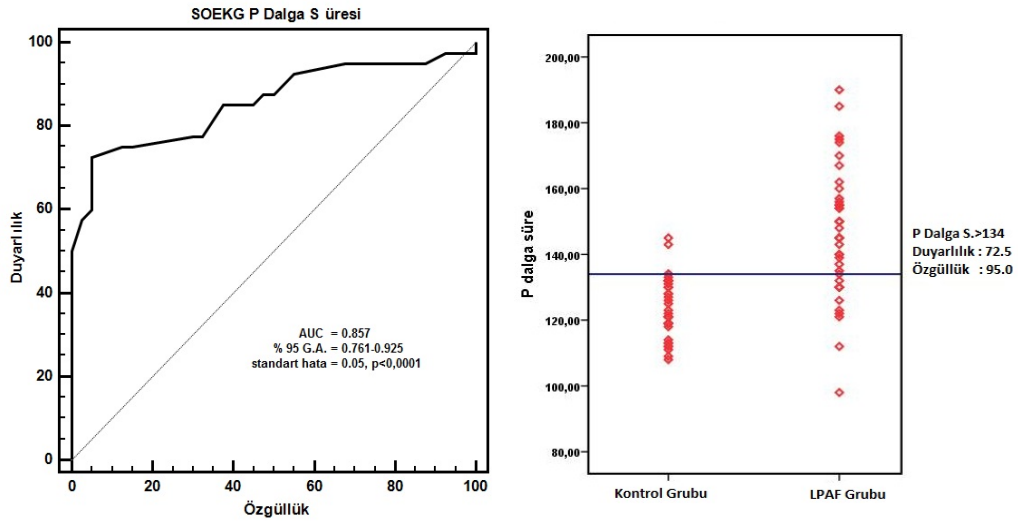
Değişkenler	Wald	Odds Ratio	P Değeri	% 95 G.A.	
SOEKG P dalgasüresi	4,229	1,161	0,040	1,01	1,34
P dalga dispersiyonu	3,879	1,322	0,045	1,01	1,75
E/E'(septal)	6,170	21,121	0,013	1,90	234,40
Pik E Dalga Hızı	6,264	1,32	0,012	0,61	0,94
LAVI	4,295	1,964	0,038	0,611	0,942

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir. $R^2=0.907$

LPAF ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin LPAF üzerindeki etkileri geriye dönük çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde 4.adımda; SOEKG P dalga süresi (OR=1.161, % 95 G.A.= 1,01-1,34, $p=0.040$), Pd (OR=1.322, % 95 G.A.= .1,01-1.75, $p=0.045$), E/E'(septal) (OR=21.121, % 95 G.A.= 1.90-234.40, $p=0.013$), E dalga tepe hızı (OR=1.32, % 95 G.A.=0.61-0.94, $p=0.012$), LAVI (OR=1.964, % 95 G.A.=0.611-0.942, $p=0.038$) risk faktörleri LPAF gelişiminde bağımsız öngördürücüler olarak tespit edildi (Tablo 4.7.).

LPAF oluşmasında tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ilişkili bulunan; LA çapı, LAV, DT, IVRT, E'(lateral), E/E'(lateral), Pmax, hsCRP, E/E'(ortalama), E/A, E'(septal), % FMD çok değişkenli lojistik regresyon analizinde LPAF üzerinde etkili bulunmadı ($p>0.05$).

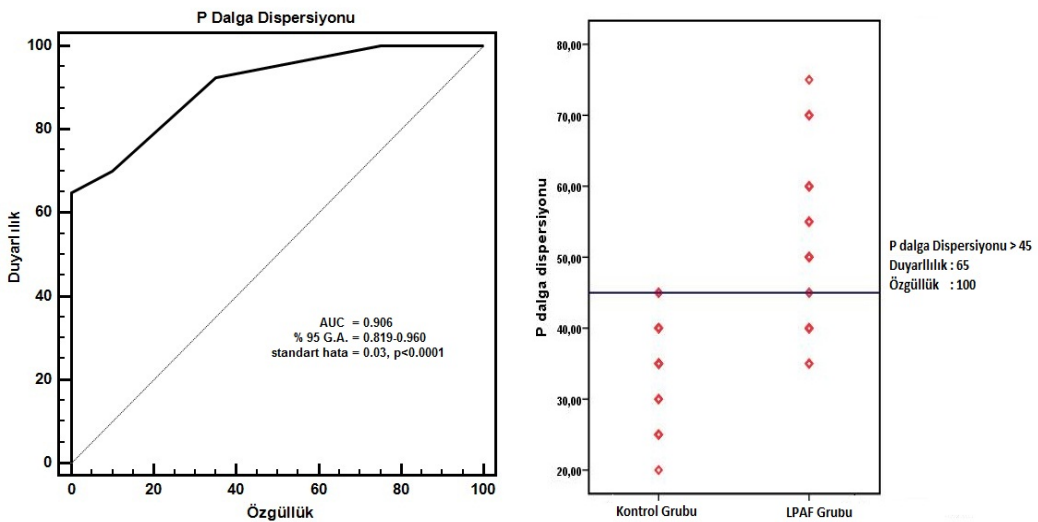
LPAF oluşması için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen SOEKG P dalga süresinin LPAF gelişimini belirlemedeki kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile araştırıldı. P dalga süresinin LPAF'ı öngörmede eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0.857 (%95 G.A.= 0.761-0.925, $p<0.001$) olarak bulundu (Şekil 4.10.).



Şekil 4.10. LPAF gelişimini öngörmekte P dalga süresi için ROC Analizi ve kestirim değeri

SOEKG P dalga süresi 134 ms'n'den uzun olduğunda % 72.5 duyarlılık, % 95 özgüllük ve % 93.5 pozitif prediktif, % 77.6 negatif prediktif değer ile LPAF'ı öngörmektedir (Şekil 4.10.).

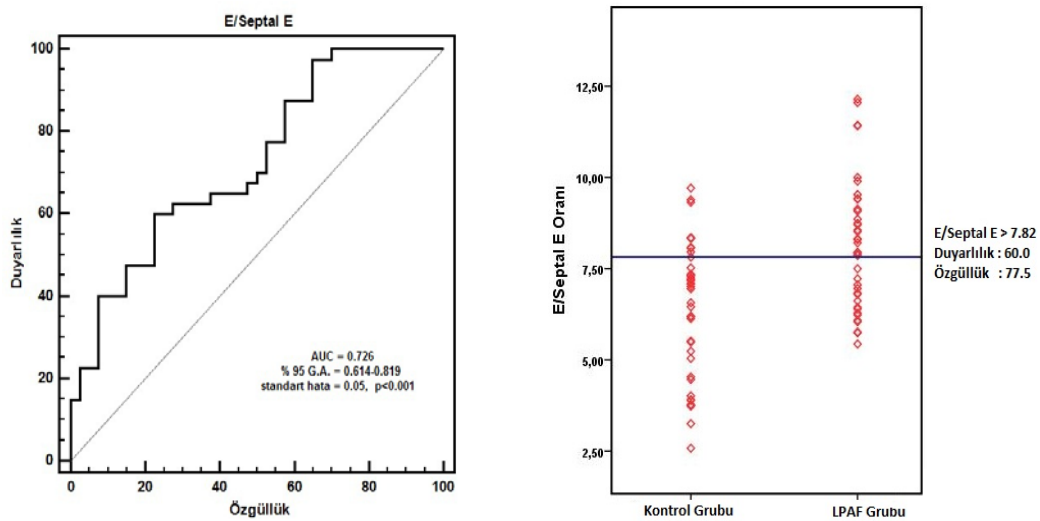
LPAF oluşması için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen Pd'nin LPAF gelişimini belirlemedeki kestirim değeri ROC ile araştırıldı. Pd'nin LPAF'I öngörmekte AUC değeri 0.906 (% 95 G.A. = 0.819-0.960, p<0.001) olarak bulundu (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. LPAF gelişimini öngörmekte Pd için ROC Analizi ve kestirim değeri

Pd 45 msn'den uzun olduğunda % 65 duyarlılık, % 100 özgüllük ve % 100 pozitif prediktif değer, % 74.1 negatif prediktif değer ile LPAF'ı öngörmektedir (Şekil 4.11.).

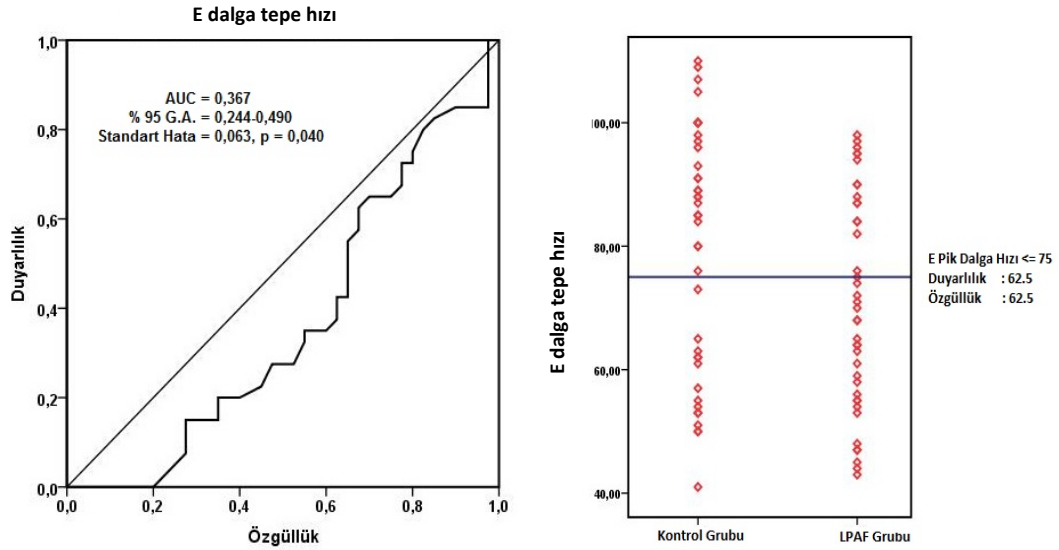
LPAF oluşması için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen E/E'(septal) oranının LPAF gelişimini belirlemedeki kestirim değeri ROC ile araştırıldı. E/E'(septal) risk faktörünün LPAF'ı öngörmeye AUC değeri 0.726 (% 95 G.A. = 0.614-0.819, $p < 0.001$) olarak bulundu (Şekil 4.12.).



Şekil 4.12. LPAF gelişimini öngörmeye E/E'(septal) için ROC Analizi ve kestirim değeri

E/E'(septal) oranı 7.82'den büyük olduğunda % 60 duyarlılık, % 77.5 özgüllük ve % 72.7 pozitif prediktif değer, % 66 negatif prediktif değer ile LPAF'ı öngörmektedir (Şekil 4.12.).

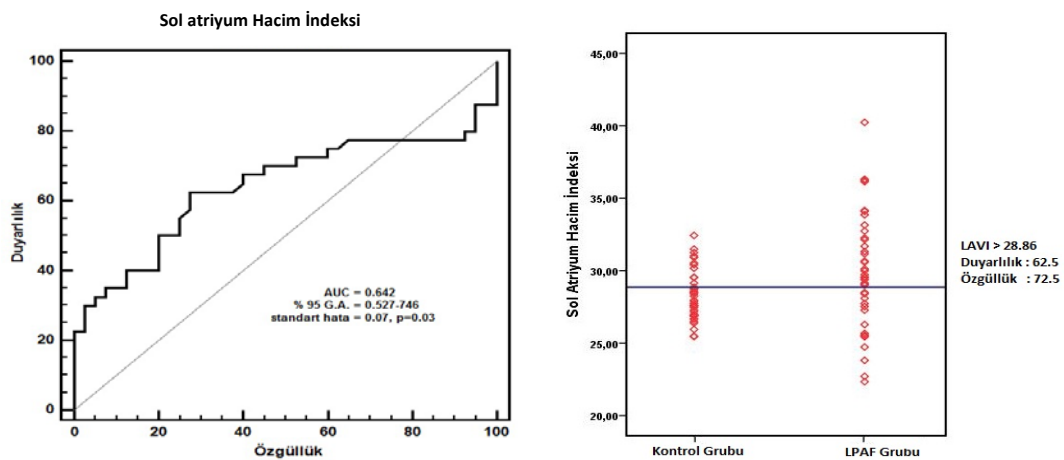
LPAF oluşması için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen E dalga tepe hızının LPAF gelişimini belirlemedeki kestirim değeri ROC ile araştırıldı. E dalga tepe hızı'nın LPAF'ı öngörmeye AUC değeri 0.367 (% 95 G.A. = 0.244 - 0.490, $p = 0.040$) olarak bulundu (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13. LPAF gelişimini öngörmeye E dalga tepe hızı için ROC Analizi ve kestirim değeri

E dalga tepe hızı 75cm/sn'nin altında olduğunda % 62.5 duyarlılık, % 62.5 özgüllük ve % 62.5 pozitif prediktif değer, % 62.5 negatif prediktif değer ile LPAF'ı öngörmektedir (Şekil 4.13.).

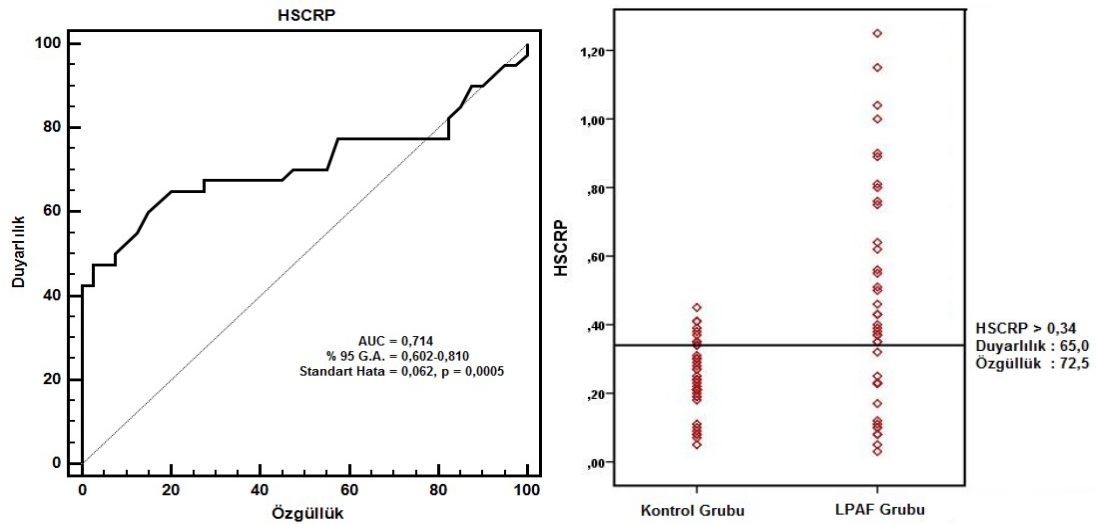
LPAF oluşması için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen LAVI değerlerinin LPAF gelişimini belirlemedeki kestirim değeri ROC ile araştırıldı. LAVI'nin LPAF'ı öngörmeye AUC değeri 0.642 (% 95 G.A. = 0.527-746, p=0.030) olarak bulundu (Şekil 4.14.).



Şekil 4.14. LPAF gelişimini öngörmeye LAVI için ROC Analizi ve kestirim değeri

LAVI $28.86 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ 'den büyük olduğunda % 62.5 duyarlılık, % 72.5 özgüllük ve % 69.4 pozitif prediktif değer, % 65.9 negatif prediktif değer ile LPAF'ı öngörmektedir (Şekil 4.14.).

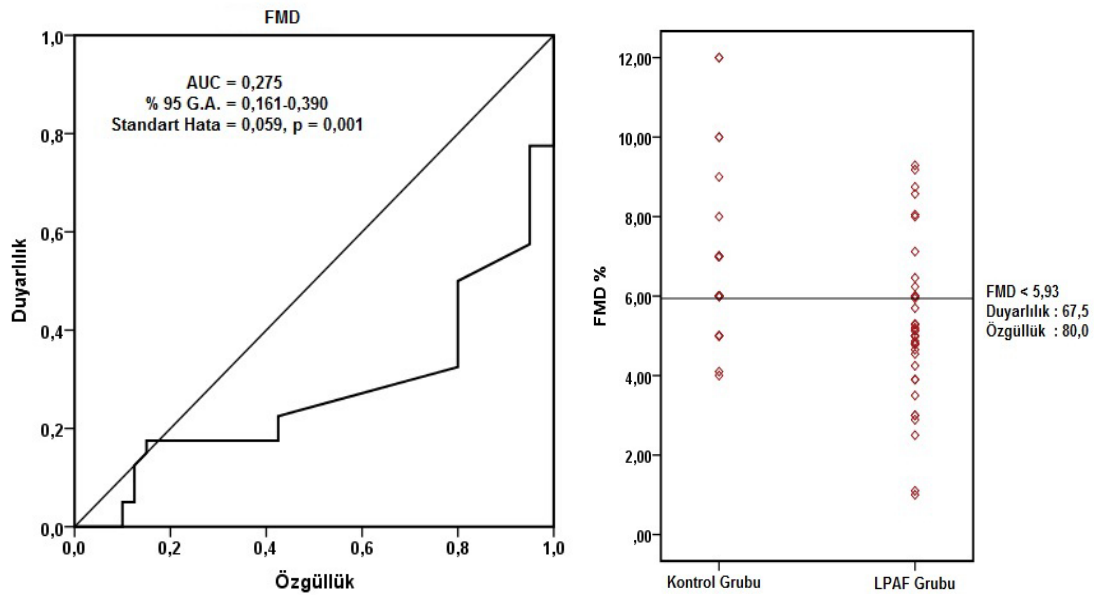
LPAF oluşması için risk faktörü olarak tespit edilen HSCRP seviyelerinin LPAF gelişimini belirlemedeki kestirim değeri ROC ile araştırıldı. HSCRP risk faktörünün LPAF hastalığını tek başına öngörmeye AUC değeri 0.714 (% 95 G.A.= 0.602 - 0.810, $p=0.0005$) olarak bulundu (Şekil 4.15.)



Şekil 4.15. LPAF gelişimini öngörmeye HsCRP değeri için ROC Analizi ve kestirim değeri

HsCRP değeri $0,34 \text{ mg/dl}$ 'den yüksek olduğunda % 65 duyarlılık, % 72,5 özgüllük ve % 76,5 pozitif prediktif değer , % 69,6 negatif prediktif değer ile LPAF gelişimini tek başına öngörmektedir (Şekil 4.15.).

LPAF oluşması için risk faktörü olarak tespit edilen % FMD değerinin LPAF gelişimini belirlemedeki kestirim değeri ROC ile araştırıldı. % FMD'nin LPAF hastalığını tek başına öngörmeye AUC değeri 0.275 (% 95 G.A.= 0.161-0.390, $p=0.001$) olarak bulundu (Şekil 4.16.).



Şekil 4.16. LPAF gelişimini öngörmede % FMD değeri için ROC Analizi ve kestirim değeri

% FMD değeri % 5,93'den düşük olduğunda % 67,5 duyarlılık, % 80 özgüllük ve % 77,1 pozitif prediktif değer, %71,1 negatif prediktif değer ile LPAF gelişimini tek başına öngörmektedir (Şekil 4.16.).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde LPAF oluşması ile ilişkili bulunan risk faktörleri dikkate alınarak oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde SOEKG P dalga süresi, Pd, E/E'(septal), Pik E dalga hızı ve LAVI birlikte LPAF gelişme riskini % 90,7 oranında açıklamaktadır ($R^2=0.907$, Nagelkerke) (Tablo 4.7.). Ayrıca bu risk faktörleri ile oluşturulan model kontrol gurubundaki 40 bireyden 38'ini ve LPAF olan 40 bireyden 37'sini doğru tahmin etmektedir. Yani modelimiz vakaların % 93,8'ini doğru tahmin etmektedir.

5. TARTIŞMA

“Lone AF”; hipertansiyon dahil, kalp veya akciğer hastalığının klinik ya da ekokardiyografik kanıtları olmayan genç (65 yaş altı) bireylerde görülen AF şekli olarak tanımlanmaktadır. Klasik risk faktörleri dışında Lone AF’ye neden olabileceği düşünülen pek çok yeni risk faktörü vardır. Bu yeni risk faktörlerini ve risk faktörleri arasındaki ilişkileri araştırdığımız çalışmamızda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun, sol atriyal genişlemenin ve intra-interatriyal ileti anormalliklerinin birbirleriyle ilişkili olduklarını ve LPAF’ın bağımsız öngördürücüsü olduklarını saptadık. Literatür bilgilerimize göre çalışmamız LPAF gelişmesinde etkili olabilecek inflamasyon, endotel disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyon ve intra-interatriyal ileti anormalliklerinin hepsinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

5.1. SOEKG P Dalga Süresi

SOEKG uzun yıllardır kullanılan basit, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Başlangıçta sadece ventriküler geç potansiyelleri değerlendirmek için kullanılırken daha sonra P dalgalarını analiz ederek atriyal iletim hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olmuştur.

Çeşitli araştırmalarda sinüs ritminde olan ve sık PAF atağı gelişen olgularda sinüs uyarılarının daha uzun intraatriyal ve interatriyal ileti sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir (187, 188). Bu ileti uzamaları 12 derivasyonlu yüzey EKG’si ve SOEKG kayıtlarında P dalga süresinde uzama şeklinde klinik pratiğe yansımaktadır.

Filtrelenmiş sinyal ortalamalı P dalga süresinin global atriyal iletiyi karakterize eden bir belirteç olduğu ve P dalga süresinde uzamanın PAF’ı öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir (189). Aytemir ve ark. sadece hipertansiyonu olan PAF’lı hastalarla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında sinyal ortalamalı P dalga süresi için 136 ms’lik eşik değerini hasta grubunu kontrol grubundan ayırt etmede duyarlılığının % 86 ve özgüllüğünün % 75 olduğunu bildirmişlerdir (139).

Platonov ve ark. yaptıkları bir çalışmada filtrelenmiş P dalga sürelerinde LPAF ve kontrol grubu arasında fark saptamazken filtrelenmemiş P dalga sürelerini LPAF grubunda daha yüksek bulmuşlardır (138). Buna karşın son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada LPAF'ı olan genç hastaların (ort. Yaş 34,3±4,2) sinyal ortalamalı P dalga sürelerinin kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür. Fakat P dalga morfolojilerinin dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (190). P dalga morfoloji değişikliklerinin P dalga süresinde farklılıklar ortaya çıkmadan görülmesi detaylı P dalga analizinin yapılmasını gerektirir. Bu bulgular AF'nin erken dönemlerinde dahi atriyal elektrofizyolojik değişikliklerin olduğunu göstermiştir.

Bir diğer çalışmada 33 paroksizmal AF, 26 kalıcı AF hastası 18 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre paroksizmal ve kalıcı AF grubunda sinyal ortalamalı P dalga süresi belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca kalıcı AF grubunda paroksizmal AF grubuna göre P dalga süresi daha uzundur (191). Koide ve ark. PAF'lı hastalarda P dalga süresinde uzamanın kalıcı AF'ye ilerlemenin bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (192).

Sinyal ortalamalı P dalga süresi pek çok çalışmada elektriksel kardiyoversiyon sonrası ya da radyofrekans kateter ablasyonu sonrası AF tekrarlarını öngörmede kullanılmıştır (193, 194). Blanche ve ark. radyofrekans kateter ablasyon uyguladıkları 102 AF hastasında filtrelenmiş P dalga süresinin 140 msn üzerinde olmasının AF rekürrensini öngören bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (195).

Elektriksel anormallikler genellikle fibrozis ve sol atriyal genişleme gibi yapısal anormalliklerle birlikte bulunur. Bu elektro-anatomik yeniden şekillenme elektriksel ayrışma ve lokal ileti heterojenitelerine neden olarak AF'nin başlamasına ve süreklilik kazanmasına yol açar. Atriyal fibrozisin iletim hızını azalttığı ve iletim bloğuna yol açtığı bilinmektedir. Atriyal dilatasyon, ileti hızında ve atriyal refrakterlikte azalmaya neden olarak AF'ye yatkınlığı artırmaktadır.

Budeus ve ark. (196) 120 msn ve daha uzun, Aytemir ve ark. (139) 136 msn ve daha uzun, Guidera ve ark. (146) 155 msn ve daha uzun P dalga sürelerinin paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastaları belirlemede kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda SOEKG P dalga süresi 134 msn kestirim değeri % 72,5 duyarlılık ve % 95 özgüllükle LPAF'ın bağımsız öngördürücüsü olarak bulunmuştur. SOEKG P dalga süresi ile Pd'nin, hsCRP düzeylerinin ve sol atriyal dilatasyonun korelasyon göstermesi; inflamasyon, fibrozis oluşumu ve atriyal dilatasyonla birlikte elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmenin atriyal ileti anormalliklerine neden olduğunu gösterebilir.

Atriyal elektrofizyolojik özellikleri değerlendirmede invaziv elektrofizyolojik çalışmalar en değerli verileri ortaya koymaktadır. Fakat elektrofizyolojik çalışmalar kompleks, zaman alıcı ve pahalı tetkikler olup genel popülasyonda tarama amacıyla kullanılamazlar. Dolayısıyla AF riskinin belirlenmesinde daha basit, elektrokardiyografik öngördürücülerin varlığına gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda P dalga süresinin değerlendirilmesi için SOEKG kullanılmıştır. Bu metodun kullanılma nedeni P dalga süresi ölçümlerinin standart şekilde yapılabilmesi, araştırmacılar tarafından olası ölçüm hatalarının ortadan kaldırılması ve yüksek çözünürlüklü P dalgalarının elde edilebilmesidir.

5.2. P Dalga Dispersiyonu

Pd sinüzal uyarıların intraatriyal ve interatriyal homojen olmayan ve kesintili iletilmesiyle ilişkili olup, Pmax ve Pmin arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Pd'nin AF riskinin 12 derivasyonlu yüzey EKG'sinden hesaplanabilmesine olanak veren invaziv olmayan belirleyici olduğu ifade edilmektedir (143).

Sinüs ritmindeki olgularda PAF atağı gelişme riskinin Pd ile saptanabileceğine ilişkin pek çok klinik çalışma yapılmıştır. Pd'nin sinüs ritmindeki olgularda AF ataklarını öngörmeye etkin ve kolay uygulanabilir bir yöntem olabileceği bildirilmiştir.

LPAF hastalarında ilk defa Dilaveris ve ark. (143) atriyal iletiyi değerlendirmek için Pd'yi kullanmışlardır. PAF'ı olanlarda Pd değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır (ort 49 ± 15 'e karşı 28 ± 7). Aytemir ve ark.'ın (144) LPAF'ı olan hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada Pd için 36 msn'lik eşik değerin hasta grubunu kontrol grubundan ayırdetmede duyarlılığının % 77 ve özgüllüğünün % 82 olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da Pd LPAF grubunda hasta grubuna göre daha uzundu ve Pd 45 ms kesim değeri % 65 duyarlılık ve % 100 özgüllük ile LPAF'ın bağımsız öngördürücüsü olarak saptandı. Aytemir ve ark. çalışmasında Pmax da LPAF'ın bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Pmax hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına ve tek değişkenli regresyon analizinde LPAF'ın öngördürücüsü olarak saptanmasına rağmen çok değişkenli regresyon analizinde LPAF'ın bağımsız öngördürücüsü değildir.

Pd'de kestirim değeri için henüz uzlaşmaya varılamamıştır. 25 msn'den 80 msn'ye kadar uzanan geniş bir aralıkta Pd için kestirim değerleri daha önceki çalışmalarda tanımlanmıştır. Fakat çoğu çalışmada 36 msn ve 47 msn arasındaki değerler kestirim noktası olarak belirtilmiştir (143, 144, 197). Çeşitli çalışmalarda bulunan kestirim değerlerinin farklı oluşu çalışmalara dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri gibi klinik özelliklerinin fark göstermesi veya farklı Pd ölçüm yöntemlerinin kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.

AF patofizyolojisinde çoklu mikroreentran halkalar yer almaktadır. Atriyal reentrinin başlamasında ileti özelliklerinin heterojenitesi ana rol oynar. LA boyutundaki artışın yanı sıra LA duvarında oluşan homojen olmayan fibrozis ve atriyal fibrillerin geometrisinin değişmesi sinüs vurularının heterojen ve devamlı olmayan şekilde iletilmesine neden olur.

Çalışmamızda Pd ile P dalga süresi, hsCRP düzeyi ve LA boyutları arasında korelasyon saptanmıştır. SOEKG ile ölçülen P dalga süresine benzer şekilde Pd de

sol atriyal dilatasyon veya inflamasyona bağlı oluşan fibrozis ile atriyal yapısal yeniden şekillenme sonrasında intraatriyal ve interatriyal iletinin bozulması sonucu artmış olabilir.

5.3. Endotel Disfonksiyonu

AF, ED ile ilişkili olan protrombotik ve proinflamatuvar durumlara neden olmaktadır. AF ile ED arasında altta yatan patofizyolojik korelasyon tam olarak anlaşılamamıştır. AF'deki dzensiz kan akımı vasküler shear strese endotel cevabının bozulmasına ve eNOS ekspresyonunun azalmasına yol aarak trombojenisitede artışa ve proinflamatuvar yanıtın alevlenmesine neden olur (159, 198).

AF türbülan akıma yol aarak NOS ekspresyonunu bozabilir. Ayrıca AF'de bir endokrin organ gibi görev yapan sol atriyumdaki organize olmayan kontraksiyonlar nedeniyle NO gen ekspresyonu azalabilir. Dahası AF atriyal miyositlerde kalsiyum birikimine yol aarak atriyal fibrozisi indükleyebilir. Sonuçta hasarlanan atriyal miyokardiyumdan NO salınması bozulabilir ve bu mekanizma sonucunda ortaya çıkan endotel fonksiyon bozukluğu daha da şiddetlenebilir (9, 159).

AF ve ED arasındaki ilişkinin araştırıldığı pek çok çalışmada AF sonucu geliştiği düşünülen ED'nin sinüs ritminin sağlanması takiben düzeldiği sonucuna varılmıştır (160-163).

Shin ve ark. (199) AF için kateter ablasyonu yapılan 80 hastayı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında AF'li hastaların % FMD değerlerinin belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır ve bu çalışmada % FMD değerinin, hsCRP düzeylerinin ve LAV'nin AF tekrarının bağımsız öngördürücüleri olduğunu belirtmişlerdir. Bu alışmadaki AF olgularının 61'inin PAF ve tetkik sırasında sinüs ritminde olmasına rağmen FMD değerlerinin belirgin oranda düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada başarılı kateter ablasyonu sonucu sinüs ritminin uzun süreli idamesi ile bozulmuş FMD'nin düzelebileceği ve bazal FMD'si % 5'in

altında olan AF hastalarında kateter ablasyonundan sonra aritminin tekrarlama riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Skalidis ve ark. (200) lone AF'li hastalarda atriyal miyokard perfüzyonunun bozulduğunu zaman ortalamalı zirve koroner akım hızını ölçerek invaziv olarak göstermişlerdir. Bu çalışmada sirkumfleks arterin sol atriyal dalındaki koroner akım rezervi lone AF grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştır. Bu da muhtemel lokalize mikrovasküler endotel fonksiyon bozukluğu varlığına işaret etmektedir. Bu çalışma göz önüne alındığında ED'nin LPAF'a zemin hazırlayabileceği düşünülebilir. Bizim çalışma popülasyonumuzda da LPAF'ın nedeni makrovasküler endotel fonksiyon bozukluğuna eşlik eden mikrovasküler endotel fonksiyon bozukluğu olabilir.

Çalışmamızda % FMD değerleri LPAF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır. % FMD ile hsCRP düzeyleri, LAVI, Pd ve SOEKG P dalga süresi arasında negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde % FMD LPAF'ın öngördürücüsü olarak saptanmakla birlikte çok değişkenli lojistik regresyon analizinde LPAF'ın bağımsız öngördürücüleri arasında yer almamıştır. Bunun nedeni birbiriyle yüksek oranda ilişkili olan risk faktörlerinin çok değişkenli regresyon analizinde elenmiş olması olabilir.

Çalışmamızda % FMD ile hsCRP düzeyi ve LAVI arasında negatif korelasyon izlenmiş olması; sol atriyumda inflamasyon, fibrozis, atriyal myosit hasarı ve dilatasyonla birlikte ortaya çıkan yapısal yeniden şekillenmenin olduğunu ve bu durumun atriyumdan NO salınımını bozarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığını düşündürebilir.

Çalışmamızda % FMD değeri ile Pd ve SOEKG P dalga süresi arasında negatif korelasyon saptanmış olması mikrovasküler endotel disfonksiyonu nedeniyle sol atriyum perfüzyonunun bozulması sonucu intra ve interatriyal ileti anormalliklerinin ortaya çıkmış olabileceğini gösterebilir.

Genel çalışma popülasyonunda % FMD değerleri kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark olmasa da kontrol grubunda kadın cinsiyet oranı LPAF grubuna göre yüksektir. LPAF grubunda % FMD'nin kontrol grubuna göre düşük olmasının bir nedeni de bu olabilir.

Skalidis ve ark'ın çalışmasında (163) FMD değeri AF hastalarında % 8.1 kontrol grubunda % 12.2, Guazzi ve ark'ın çalışmasında (162) kardiyoversiyon öncesi lone AF hastalarında FMD değeri % 7.8, Shin ve ark'ın çalışmasında (199) kateter ablasyonu öncesi FMD değeri AF hastalarında % 7.6, kontrol grubunda % 12.2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise FMD değeri LPAF grubunda ortalama % 5.27 kontrol grubunda ise % 6.65 olarak ölçüldü. Çalışmamızda hem LPAF hem de kontrol grubunda FMD yüzdelerinin düşük saptanmasının nedeni tansiyon aleti manşonunun ön kola bağlanarak brakial arter FMD ölçümünün yapılmış olması olabilir. Manşon antekübital fossanın yukarısına yerleştirildiğinde elde edilen hiperemik cevaptaki yüzde değişim ön kola yerleştirildiğinde elde edilenden daha fazladır (153, 154).

5.4. Diyastolik Fonksiyonlar

Toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalarda LV diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda AF prevelansının yüksek olduğu (% 25-30) bildirilmiştir (180). Buna karşın diyastolik disfonksiyonun da gelecekte AF gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (179).

LV diyastolik fonksiyonlarını incelemede DDG ile mitral anülüs dinamiklerinin değerlendirilmesi çeşitli sınırlılıkları olan standart mitral inflow indekslerinden daha üstündür. Erken diyastolik mitral anülüs tepe hızı (E') LV relaksasyonunun önyükten bağımsız bir göstergesidir ve erken diyastolik transmitral tepe akım hızı (E)'nin (E')'ne oranı LV doluş basıncını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır.

LV relaksasyon anormallikleri pasif LA boşalmasında azalmaya ve atriyal diyastol sırasında atriyal basıncın yükselmesine neden olur. Bu da atriyal sistolün başlangıcında daha geniş bir sol atriyum hacmine ve atriyal ejeksiyonun kompensatuar artışına yol açar (201). Zamanla LA ve pulmoner venler genişler. Bu genişleme ve gerilme atriyal etkin refrakter periyodun kısalmasıyla ya da refrakterlik dispersiyonunda artışla birlikte elektriksel yeniden şekillenmeye neden olarak AF'yi tetikler (202).

AF ile diyastolik disfonksiyonun ilişkisini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, lone AF hastalarında diyastolik disfonksiyon varlığına işaret eden ekokardiyografik bulgular olmasa da, hemodinamik değerlendirmede LV diyastol sonu basınçlarının anlamlı oranda daha yüksek olduğu Jais ve ark.'ın yaptığı çalışmada gösterilmiştir (13 ± 5 'e karşı 8 ± 3) (203). Thamilarasan ve ark. (204) LPAF'ı olan 24 hastayla 24 sağlıklı olguyu karşılaştırdıkları çalışmalarında LPAF 'lı hastalarda transmitral E dalga hızını, E/A oranını, DDG ile mitral anüler E' hızlarını ve E'/A' oranlarını daha düşük saptayarak diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermişlerdir.

Tsang ve ark. (179) 840 yaşlı hastada yaptıkları bir çalışmada ortalama 4 yıllık takip sonunda 80 hastada nonvalvuler AF geliştiğini, diyastolik disfonksiyon varlığının ve ciddiyetinin yaşlılarda ilk nonvalvuler AF atağının bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Rosenberg ve arkadaşları da (205) E dalga tepe hızı, sol atriyum boyutu ve A dalga hız-zaman integrali (VTI) gibi diyastolik fonksiyon parametrelerinin AF'nin bağımsız öngördürücüleri olduğunu belirtmişlerdir.

Diyastolik disfonksiyonun elektriksel kardiyoversiyon veya PV izolasyonu sonrası AF tekrarlarında da önemli olduğu bildirilmiştir. Caputo ve ark. (206) elektriksel kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmine dönen AF'li hastalarda E/E' oranının 2. Hafta ve 1. yıldaki tekrarların bağımsız öngördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir. Chen ve ark. da (207) PV izolasyonu yapılan 103 hastanın 3 aylık takiplerinde E/E' oranının

% 80,8 duyarlılık ve % 81,8 özgülükle AF tekrarının bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda transmitral E dalga tepe hızı ve E/E'(septal) oranı LPAF'ın bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatürü destekler niteliktedir. E/E'(septal) oranıyla SOEKG P dalga süresi ve Pd arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu izlenmiştir. Çalışmamızda diyastolik disfonksiyon sonucu artan LA basıncı ve LA dilatasyonu ile LA ve pulmoner venlerde oluşan gerilme nedeniyle elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme meydana gelmiş, interatriyal ve intraatriyal ileti bozulmuş olabilir. LV dolu basıncının ve LA dilatasyonunun artması AF'yi başlatan odaklarda tetiklenmeye yol açmış olabilir.

Diyastolik disfonksiyon saptanan olgularda AF gelişimi açısından dikkatli olunması, diyastolik disfonksiyona sebep olabilecek nedenlerin araştırılması ve tedaviye yönelik güncel yaklaşımların göz önünde bulundurulması gerekir.

5.5. İnflamasyon

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun AF'nin başlaması ve sürdürülmesindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Lone AF'si olan hastaların atriyal ve ventriküler biyopsilerinde inflamatuvar infiltratların saptanması AF de inflamasyonun rolü olduğunu düşündürmüştür (60, 208). AF'li hastalarda CRP, protrombin fragmanları ve interlökin-6 gibi biyobelirteçlerin yüksek saptanması da bu durumu destekler niteliktedir (112, 209, 210).

Yapısal kalp hastalığı olan AF olgularındaki anormal inflamatuvar süreç yapısal kalp hastalığının kendisine bağlı olabileceği gibi AF epizodlarının varlığı ile de ilişkili olabilir. Bu nedenle yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastaları, AF ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için ideal bir gruptur.

İnflamasyonun hangi mekanizma ile AF'ye neden olduğu açık değildir. Bu inflamatuvar süreçte renin-anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin 2'nin inflamatuvar

sitokinlerin üretimiyle sonuçlanan etkilerinin olabileceği yönünde görüşler vardır (211). Atriyal dokudaki inflamasyon, hücresel düzeyde kalsiyum akımını bozabilir ve elektriksel yeniden şekillenmeye yol açarak AF'nin tetiklenmesine, tekrarlamasına ve kronikleşmesine neden olabilir (212).

Watanabe ve ark. (213) elektriksel yeniden şekillenme ile sonuçlanacak atriyal yapısal yeniden şekillenmenin ortaya çıkışında CRP düzeylerindeki artışın rolü olduğunu belirtmişlerdir. Uzun süreli PAF'ı olan hastaların CRP düzeylerinin kısa süreli PAF'ı olanlara göre daha yüksek olduğunu saptayarak CRP düzeylerindeki artışın AF yükünde artış ile ilişkili olabileceğini ve PAF hastalarında bu durumun atriyal yapısal yeniden şekillenmenin öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir.

Yao ve ark.'ın (214) AF hastalarında yaptığı bir çalışmada inflamasyon ile AF ilişkisi gösterilmiş ve PAF hastalarında izlenen geçici CRP yüksekliğinin sinüs ritminin yeniden sağlanması ile ortadan kalktığı belirtilmiştir. Bu çalışmada inflamasyon artışının AF'nin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu belirtilmese de inflamasyonla ilişkili stres reaksiyonunun AF'nin başlamasında önemli olabileceği üzerinde durulmuştur. Bir başka çalışmada ise inflamasyonun AF'nin sebebi mi yoksa sonucu mu sorularına yanıt aranmıştır. 15 AF hastasının farmakolojik kardiyoversiyon öncesinde ve kardiyoversiyondan 24 saat ve 2 hafta sonra hsCRP, IL-6 ve TNF alfa ölçümleri yapıldığında, kardiyoversiyon sonrası inflamatuvar belirteç düzeylerinin halen yüksek seyretmesi nedeniyle inflamasyonun AF'ye neden olabileceği yönünde görüş bildirilmiştir (215).

Wazni ve ark. (216) çalışmalarında başarılı elektriksel kardiyoversiyonu takiben antiaritmik tedavi verilen hastalarda takipte başlangıç hsCRP düzeylerinin AF tekrarlarının önemli bir öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir.

Mazza ve ark. (217) hipertansif AF hastalarıyla yaptıkları çalışmada kardiyoversiyon sonrası hs CRP düzeylerinin 0,30 mg/dl'nin üzerinde olmasının, 120 msn'den daha uzun maksimum P dalga süresinin ve 40 msn'den daha uzun P dalga dispersiyonunun bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda LPAF grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hsCRP düzeyleri yüksek saptanmış, tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hsCRP tek başına LPAF ile ilişkili olmasına rağmen çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hsCRP düzeylerinin LPAF'ın bağımsız öngördürücüsü olmadığı görülmüştür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine hsCRP düzeyleriyle yüksek seviyede korelasyonu olan risk faktörleri dahil edildiğinden hsCRP analiz sırasında elenmiş olabilir. Ayrıca AF'nin neden olduğu inflamasyon ya da altta yatan diğer subklinik inflamatuvar süreçlerin varlığı hsCRP düzeylerinde artışa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda hsCRP düzeyleriyle P Ddalga süresi ve Pd arasında pozitif yönlü, % FMD ile negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Bu da inflamasyonla birlikte atriyumda meydana gelen yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme sonucu homojen olmayan atriyal iletinin ortaya çıkabileceğini ve endotel fonksiyonlarının bozulması ile protrombotik sürecin tetiklenebileceğini düşündürülebilir.

İnflamasyon atriyal yeniden şekillenmeye yol açtığı için AF'nin başlangıcında, sürdürülmesinde ve kardiyoversiyon veya ablasyon sonrasında tekrarlamasında önemli bir faktördür. İnflamasyonla birlikte tromboemboli riskinin de artabileceği düşünülerek LPAF hastaları ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, inflamasyonu baskılayabilecek yaklaşımlar (statinler, RAS blokerleri gibi) AF tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

5.6. Sol Atriyum Hacim İndeksi

Sol atriyum ventrikül sistolü esnasında rezervuar (depolama), erken diyastolde iletim (pulmoner venlerden gelen kanın sol ventriküle iletimi), geç diyastolde de sol ventrikül doluşuna katkıda bulunan aktif bir pompa görevi yapmaktadır (218). Atriyum boyutları, atriyal fonksiyonun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir.

Sol atriyal genişleme atriyal yapısal yeniden şekillenmenin progresyonuna neden olur ve AF'nin başlangıcı ve sürdürülmesinde anahtar rol oynar. LAV PAF'ı olan hastalarda artmıştır ve AF oluşumunu da içeren kardiyovasküler sonlanımların

önemli bir öngördürücüsüdür (219). LAV atriyal yeniden şekillenmeyi gösteren en önemli belirteçlerdendir.

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

LPAF hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda LA çapının, alanının, hacminin ve hacim indeksinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür (204, 220). Fakat LPAF'ın kendisinin sol atriyal genişlemeye yol açıp açmadığı tartışmalıdır.

LAVI'nin lone AF'li hastalarda kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olduğu belirtilmektedir. 46 lone AF hastasının ortalama 27 yıl takip edildiği bir çalışmada LAVI'nin tanı anında veya izlemde 32 ml/m^2 'nin üzerinde olmasının, yaş ve klinik risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra ölüm, serebral infarktüs, miyokart infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği gibi istenmeyen olayların en güçlü bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Sol atriyumunu küçük olanların klinik seyrinin ise daha iyi olduğu bildirilmiştir (92).

Caputo ve ark. (206) başarılı elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların birinci yıl sonundaki takiplerinde LAVI'nin AF tekrarlarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada AF'nin başarılı kateter ablasyonundan sonra 3.ayda LA çapının % 69,2 duyarlılık ve % 66,2 özgüllükle sinüs ritminin idamesini öngördürdüğü belirtilmiştir (207).

Bizim çalışmamızda sol atriyum çapı, sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksi LPAF hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde her üç parametre de LPAF riskiyle

ilişkili bulunmuşken çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sadece LAVI LPAF'ın öngördürücüsü olarak bulunmuştur. 28,86 ml/m² fazla LAVI değerinin % 62,5 duyarlılık ve % 72,5 özgüllükle LPAF hastaları ile kontrol grubunu ayırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca LAVI ile E/E'(septal) ve Pd arasında pozitif yönlü, FMD yüzdesi arasında ise negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. LPAF'lı hastalarda kontrol grubuna göre diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanması nedeniyle sol atriyum boyutları artmış olabilir. Ayrıca AF'nin kendisi de sol atriyum boyutlarında artışa yol açmış olabilir. Endotel fonksiyon bozukluğu nedeniyle sol atriyal kan akımının bozulmasıyla atriyal yapısal yeniden şekillenme ve atriyal genişleme meydana gelmiş olabilir. Atriyal genişleme ve eşlik edebilecek kontraktıl fonksiyon bozukluğuyla birlikte endotel fonksiyon bozukluğunun da olması tromboembolik komplikasyon riskinde artışa neden olabilir. Çalışmaya alınan hastalarda hafif dereceden daha fazla kapak yetersizliği veya kapak darlığı olmaması nedeniyle valvüler patolojiler LA boyut artış nedeni olarak düşünülmemiştir.

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

6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çalışmanın kesitsel olması, transtorasik ekokardiyografi ile sol atriyum hacimlerinin Modifiye Simpson yöntemiyle hesaplanmamış olması, elektrokardiyografik değerlendirmede son derece dikkatli olunmasına rağmen Pmax ve Pd sürelerinin ölçülmesinde bilgisayar destekli hesaplama sisteminin kullanılmamış olması çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

Son zamanlarda OSAS'ın LPAF'a neden olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda polisomnografi yapılmadan, hastalarda klinik olarak OSAS tanısı dışlanmıştır. Bu da çalışmamızdaki bir sınırlılık olarak kabul edilebilir.

7. SONUÇLAR

1. LA çapı, LAV ve LAVI LPAF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksektir.
2. Diyastolik fonksiyonlar LPAF grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bozulmuştur.
3. Pmax, Pd ve SOEKG filtrelenmiş P dalga süresi LPAF grubunda kontrol grubuna göre daha uzundur.
4. Brakiyal arter % FMD değeri LPAF grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür.
5. HsCRP değeri LPAF grubunda kontrol grubundan daha yüksektir.
6. % FMD değeri ile hsCRP, LAVI, Pd ve SOEKG P dalga süresi arasında negatif yönlü ve anlamlı korelasyonlar saptandı.
7. Pd ile hsCRP, SOEKG P dalga süresi ve E/E'(septal) arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. Benzer şekilde SOEKG P dalga süresi ile hsCRP düzeyleri ve E/E'(septal) arasında da pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon saptandı.
8. LA çapı, LAV, LAVI, DT, IVRT, E/E'(septal), E/E'(lateral), P max, SOEKG P dalga süresi, Pd, hsCRP, E/E'(ortalama) değerlerindeki artışlar tek tek değerlendirildiğinde LPAF oluşumuyla ilişkili bulundu. E dalga tepe hızı, E/A Oranı, E'(lateral), E'(septal), % FMD değerlerindeki azalmalar da tek tek değerlendirildiğinde LPAF oluşumuyla ilişkili bulundu.
9. LAVI, Pd, SOEKG P dalga süresi, E dalga tepe hızı ve E/E'(septal) çok değişkenli lojistik regresyon analizinde LPAF'ın bağımsız öngördürücüsü olarak saptandı.

10. SOEKG P dalga süresi 134 msn'den uzun olduğunda % 72.5 duyarlılık ve % 95 özgüllük ile LPAF'ı öngörmektedir.

11. Pd 45 msn'den uzun olduğunda % 65 duyarlılık ve % 100 özgüllük ile LPAF'ı öngörmektedir.

12. E Dalga tepe hızı 75 cm/sn'nin altında olduğunda % 62.5 duyarlılık ve % 62.5 özgüllük ile LPAF'ı öngörmektedir.

13. E/E'(septal) oranı 7.82'den büyük olduğunda % 60 duyarlılık ve % 77.5 özgüllük ile LPAF'ı öngörmektedir.

14. LAVI 28.86 cm³/m²'den büyük olduğunda % 62.5 duyarlılık ve % 72.5 özgüllük ile LPAF'ı öngörmektedir.

15. HsCRP değeri 0,34 mg/dl'den yüksek olduğunda % 65 duyarlılık ve % 72,5 özgüllük ile LPAF gelişimini tek başına öngörmektedir.

16. % FMD değeri % 5,93'den düşük olduğunda % 67,5 duyarlılık ve % 80 özgüllük ile LPAF gelişimini tek başına öngörmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda; LPAF hastalarında diyastolik disfonksiyon, inflamasyon, intra-interatriyal ileti anormallikleri ve endotel disfonksiyonu gibi faktörlerin birbirleriyle ilişkili olduğu ve LPAF hastalarının sinus ritminde iken belirlenmesinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir ve çalışmamız LPAF gelişiminde etkili olan tüm bu risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği ilk çalışmadır.

8. KAYNAKLAR

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, ve ark. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2001; 285(18): 2370-5.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, ve ark. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006; 27(8): 949-53.
3. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, ve ark. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 37(2): 371-8.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, ve ark. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994; 271(11): 840-4.
5. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, ve ark. Lone atrial fibrillation in elderly persons: a marker for cardiovascular risk. *Archives of internal medicine*. 1999; 159(10): 1118-22.
6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, ve ark. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2006; 8(9): 651-745.
7. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *British heart journal*. 1954; 16(2): 189-94.
8. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, ve ark. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007; 115(24): 3050-6.
9. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2002; 54(2): 230-46.
10. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, ve ark. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *American heart journal*. 2009; 157(2): 243-52.

11. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971.
12. Prystowsky EN, Katz AM. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Atrial fibrillation. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1661.
13. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, ve ark. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010; 12(10): 1360-420.
14. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, ve ark. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007; 9(11): 1006-23.
15. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, ve ark. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *The American journal of cardiology*. 2009; 104(11): 1534-9.
16. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, ve ark. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110(9): 1042-6.
17. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, ve ark. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009; 11(4): 423-34.
18. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, ve ark. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2005; 26(22): 2422-34.
19. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, ve ark. 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(14): 1807-16.

20. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, ve ark. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European heart journal*. 2009; 30(11): 1411-20.
21. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, ve ark. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *The New England journal of medicine*. 1987; 317(11): 669-74.
22. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, ve ark. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991; 101(3): 406-26.
23. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, ve ark. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994; 89(4): 1665-80.
24. Janse M. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. p. 476-81.
25. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American heart journal*. 1959; 58(1): 59-70.
26. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, ve ark. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999; 100(18): 1879-86.
27. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, ve ark. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 1998; 339(10): 659-66.
28. Chen SA, Tai CT, Yu WC, ve ark. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1999; 10(3): 328-35.
29. Kim DT, Lai AC, Hwang C, ve ark. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 36(4): 1324-7.
30. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, ve ark. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005; 48(3): 153-68.
31. Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *International journal of clinical practice*. 2011; 65(4): 446-57.

32. Olgin JE. Electrophysiology of the pulmonary veins: Mechanisms of initiation of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 355-62.
33. Chen PS, Chou CC, Tan AY, ve ark. The mechanisms of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006; 17 Suppl 3: S2-7.
34. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006; 17(2): 220-4.
35. Chen PS, Wu TJ, Hwang C, ve ark. Thoracic veins and the mechanisms of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2002; 54(2): 295-301.
36. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *American heart journal*. 1964; 67: 200-20.
37. Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. *Journal of electrocardiology*. 1968; 1(2): 145-6.
38. Allesie MA, 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. *Circulation research*. 1977; 41(1): 9-18.
39. Allesie ME, Lammers WJEP, Bonke FIM. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Arrhythmias*. San Diego: Grune and Stratton; 1985. p. 265-76.
40. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2002; 54(2): 204-16.
41. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, ve ark. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 2011; 91(1): 265-325.
42. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, ve ark. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995; 91(5): 1588-95.
43. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, ve ark. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92(7): 1954-68.
44. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, ve ark. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 1999; 44(1): 121-31.
45. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, ve ark. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circulation research*. 1999; 85(5): 428-36.

46. Yue L, Feng J, Gaspo R, ve ark. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circulation research*. 1997; 81(4): 512-25.
47. Le Grand BL, Hatem S, Deroubaix E, ve ark. Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovascular research*. 1994; 28(4): 548-56.
48. Franz MR, Karasik PL, Li C, ve ark. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(7): 1785-92.
49. Yue L, Melnyk P, Gaspo R, ve ark. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circulation research*. 1999; 84(7): 776-84.
50. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, ve ark. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation*. 1997; 96(5): 1675-85.
51. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, ve ark. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovascular research*. 2000; 46(3): 476-86.
52. Todd DM, Fynn SP, Walden AP, ve ark. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 109(11): 1434-9.
53. Li D, Fareh S, Leung TK, ve ark. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999; 100(1): 87-95.
54. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, ve ark. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *The American journal of cardiology*. 1995; 75(8): 624-6.
55. Harjai KJ, Mobarek SK, Cheirif J, ve ark. Clinical variables affecting recovery of left atrial mechanical function after cardioversion from atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(2): 481-6.
56. Falk RH, Decara J, Abascal V. Is pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation really preferable to electrical cardioversion? *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; 31(6): 1446-7.
57. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, ve ark. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994; 23(2): 307-16.

58. Grimm RA, Leung DY, Black IW, ve ark. Left atrial appendage "stunning" after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *American heart journal*. 1995; 130(1): 174-6.
59. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, ve ark. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation*. 1998; 98(7): 719-27.
60. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, ve ark. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96(4): 1180-4.
61. Boyden PA, Tilley LP, Pham TD, ve ark. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *The American journal of cardiology*. 1982; 49(8): 1896-908.
62. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, ve ark. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1985; 254(24): 3449-53.
63. Chen LY, Herron KJ, Tai BC, ve ark. Lone atrial fibrillation: influence of familial disease on gender predilection. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008; 19(8): 802-6.
64. Wolff L. Familial auricular fibrillation. *The New England journal of medicine*. 1943; (229): 396-7.
65. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, ve ark. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 1997; 336(13): 905-11.
66. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, ve ark. A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(16): 1326-34.
67. Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(8): 705-12.
68. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, ve ark. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(12): 2185-92.
69. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, ve ark. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Human genetics*. 2005; 118(2): 179-84.
70. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., ve ark. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004; 291(23): 2851-5.

71. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, ve ark. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *European heart journal*. 2006; 27(6): 708-12.
72. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY, ve ark. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*. 2010; 96(7): 498-503.
73. Damani SB, Topol EJ. Molecular genetics of atrial fibrillation. *Genome medicine*. 2009; 1(5): 54.
74. Sabeih MK, MacRae CA. The genetics of atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology*. 2010; 25(3): 186-91.
75. Dublin S, French B, Glazer NL, ve ark. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Archives of internal medicine*. 2006; 166(21): 2322-8.
76. Wang TJ, Parise H, Levy D, ve ark. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004; 292(20): 2471-7.
77. Frohlich M, Imhof A, Berg G, ve ark. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes care*. 2000; 23(12): 1835-9.
78. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, ve ark. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003; 27(4): 443-9.
79. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr., ve ark. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *American heart journal*. 1978; 95(5): 555-62.
80. Elosua R, Arquer A, Mont L, ve ark. Lone atrial fibrillation and sport practice. The no gain without pain history revisited again? *International journal of cardiology*. 2007; 118(3): 414-5.
81. Mont L, Sambola A, Brugada J, ve ark. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *European heart journal*. 2002; 23(6): 477-82.
82. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, ve ark. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998; 316(7147): 1784-5.
83. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, ve ark. Atrial fibrillation in elite athletes. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1998; 9(8 Suppl): S63-8.

84. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, ve ark. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(4): 690-6.
85. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, ve ark. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *European heart journal*. 2006; 27(9): 1079-84.
86. Molina L, Mont L, Marrugat J, ve ark. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008; 10(5): 618-23.
87. Young T, Palta M, Dempsey J, ve ark. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993; 328(17): 1230-5.
88. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, ve ark. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 163(7): 1632-6.
89. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, ve ark. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003; 26(3): 669-77.
90. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, ve ark. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 107(20): 2589-94.
91. Jouven X, Desnos M, Guerot C, ve ark. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. *European heart journal*. 1999; 20(12): 896-9.
92. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, ve ark. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *European heart journal*. 2005; 26(23): 2556-61.
93. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, ve ark. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *American heart journal*. 1999; 137(4 Pt 1): 686-91.
94. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, ve ark. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137(2): 263-72.
95. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, ve ark. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone

versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010; 21(6): 597-605.

96. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, ve ark. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009; 2(4): 349-61.

97. Jais P, Cauchemez B, Macle L, ve ark. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008; 118(24): 2498-505.

98. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, ve ark. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008; 19(7): 661-7.

99. De Cecco CN, Buffa V, David V, ve ark. Novel approaches for the surgical treatment of atrial fibrillation: time for a guideline revision? *Vascular health and risk management*. 2010; 6: 439-47.

100. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, ve ark. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation*. 2005; 111(2): 136-42.

101. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, ve ark. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(1): 24-9.

102. Disertori M, Latini R, Barlera S, ve ark. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 360(16): 1606-17.

103. Bhardwaj A, Sood NA, Kluger J, ve ark. Lack of effect of statins on maintenance of normal sinus rhythm following electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *International journal of clinical practice*. 2010; 64(8): 1116-20.

104. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, ve ark. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009; 138(3): 678-86 e1.

105. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2005; 13(3): 181-93.

106. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *European heart journal*. 2006; 27(2): 136-49.

107. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *European heart journal*. 2005; 26(20): 2083-92.
108. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, ve ark. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *International journal of cardiology*. 2007; 115(2): 135-43.
109. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 111(12): 1805-12.
110. Hernandez Madrid A. [C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for a new target]. *Revista espanola de cardiologia*. 2006; 59(2): 94-8.
111. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, ve ark. 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(10): 3542-8.
112. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, ve ark. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108(24): 3006-10.
113. Acevedo M CR, Perez L, Braun S, Pereira J, Lira T, Navarette C. ;, . C-reactive protein in atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the genesis and perpetuation of the arrhythmia.(Abstr.). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(Suppl.A):99A: 1089-14.
114. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta cardiologica*. 2001; 56(6): 375-80.
115. Wazni O MN, Martin D, Shaaraoui M, Saliba W, Saad E, Bhargava M, Lugones AP, Natale A. Highly sensitive C-reactive protein level predicts recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in patients on antiarrhythmic drugs.(Abstr.). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(Suppl.A):85A: 1015-18.
116. Bachmann G. The inter-auricular time interval. *Am J Physiol*. 1916; 41: 309-20.
117. Gonzalez MD, Contreras LJ, Cardona F, ve ark. Demonstration of a left atrial input to the atrioventricular node in humans. *Circulation*. 2002; 106(23): 2930-4.
118. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, ve ark. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1999; 10(11): 1525-33.

119. Sanchez-Quintana D, Davies DW, Ho SY, ve ark. Architecture of the atrial musculature in and around the triangle of Koch: its potential relevance to atrioventricular nodal reentry. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1997; 8(12): 1396-407.
120. Chauvin M, Shah DC, Haissaguerre M, ve ark. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation*. 2000; 101(6): 647-52.
121. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, ve ark. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation*. 2003; 107(5): 733-9.
122. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, ve ark. Intra- and interatrial conduction delay: implications for cardiac pacing. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2004; 27(4): 507-25.
123. 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. *Circulation research*. 1986; 58(3): 356-71.
124. Legato MJ, Bull MB, Ferrer MI. Atrial ultrastructure in patients with fixed intra-atrial block. *Chest*. 1974; 65(3): 252-61.
125. Daubert JC, Mabo P, Berder V. Atrial flutter and interatrial conduction block: Preventive role of biatrial synchronous pacing? In: Waldo AL, Touboul P, editors. *Atrial Flutter: Advances in mechanisms and management: Futura Publishing Co*; 1996. p. 331-46.
126. Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R, ve ark. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *European heart journal*. 1988; 9(10): 1112-8.
127. Hashiba K, Tanigawa M, Fukatani M, ve ark. Electrophysiologic properties of atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1989; 64(20): 20J-3J.
128. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, ve ark. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *The American journal of cardiology*. 1983; 51(1): 122-30.
129. Spach MS, Miller WT, 3rd, Geselowitz DB, ve ark. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circulation research*. 1981; 48(1): 39-54.
130. Leier CV, Jewell GM, Magorien RD, ve ark. Interatrial conduction (activation) times. *The American journal of cardiology*. 1979; 44(3): 442-6.

131. Raybaud F, Camous JP, Benoit P, ve ark. Relationship between interatrial conduction times and left atrial dimension in patients undergoing atrioventricular stimulation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1995; 18(3 Pt 1): 447-50.
132. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *The American journal of cardiology*. 1977; 39(7): 967-71.
133. Aytemir K, Aksoyek S, Yildirim A, ve ark. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion by P wave signal-averaged electrocardiography. *International journal of cardiology*. 1999; 70(1): 15-21.
134. Aytemir K, Aksoyek S, Ozer N, ve ark. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: P wave signal averaged ECG, clinical and angiographic variables in risk assessment. *International journal of cardiology*. 1999; 69(1): 49-56.
135. Savelieva I, Aytemir K, Hnatkova K, ve ark. Short-, mid-, and long-term reproducibility of the atrial signal-averaged electrocardiogram in healthy subjects: comparison with the conventional ventricular signal-averaged electrocardiogram. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000; 23(1): 122-7.
136. Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, ve ark. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation*. 1991; 83(1): 162-9.
137. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, ve ark. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 1993; 88(6): 2618-22.
138. Platonov PG, Carlson J, Ingemansson MP, ve ark. Detection of inter-atrial conduction defects with unfiltered signal-averaged P-wave ECG in patients with lone atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2000; 2(1): 32-41.
139. Aytemir K, Amasyali B, Abali G, ve ark. The signal-averaged P-wave duration is longer in hypertensive patients with history of paroxysmal atrial fibrillation as compared to those without. *International journal of cardiology*. 2005; 103(1): 37-40.
140. Holmqvist F, Platonov PG, Havmoller R, ve ark. Signal-averaged P wave analysis for delineation of interatrial conduction - further validation of the method. *BMC cardiovascular disorders*. 2007; 7: 29.
141. Monterecci A, Marconi P, Olivetto I, ve ark. Signal-averaged P-wave duration and risk of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *The American journal of cardiology*. 1996; 77(4): 266-9.

142. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, ve ark. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35(2): 405-13.
143. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, ve ark. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *American heart journal*. 1998; 135(5 Pt 1): 733-8.
144. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, ve ark. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000; 23(7): 1109-12.
145. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, ve ark. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000; 23(3): 352-8.
146. Guidera SA, Steinberg JS. The signal-averaged P wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 21(7): 1645-51.
147. Guray U, Guray Y, Yylmaz MB, ve ark. Evaluation of P wave duration and P wave dispersion in adult patients with secundum atrial septal defect during normal sinus rhythm. *International journal of cardiology*. 2003; 91(1): 75-9.
148. Ozer N, Aytemir K, Atalar E, ve ark. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000; 23(11 Pt 2): 1859-62.
149. Dilaveris PE, Andrikopoulos GK, Metaxas G, ve ark. Effects of ischemia on P wave dispersion and maximum P wave duration during spontaneous anginal episodes. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1999; 22(11): 1640-7.
150. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002; 105(5): 546-9.
151. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115(10): 1285-95.
152. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, ve ark. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(2): 257-65.
153. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF, Jr., ve ark. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med*. 1998; 3(4): 263-7.

154. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clinical cardiology*. 2000; 23(8): 571-5.
155. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound in medicine & biology*. 1996; 22(1): 25-34.
156. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol*. 1995; 268(4 Pt 2): H1397-404.
157. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003; 108(17): 2054-9.
158. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart*. 2009; 95(2): 102-6.
159. Cai H, Li Z, Goette A, et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002; 106(22): 2854-8.
160. Takahashi N, Ishibashi Y, Shimada T, et al. Impaired exercise-induced vasodilatation in chronic atrial fibrillation--role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2002; 66(6): 583-8.
161. Takahashi N, Ishibashi Y, Shimada T, et al. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans. *Journal of cardiac failure*. 2001; 7(1): 45-54.
162. Guazzi M, Belletti S, Bianco E, et al. Endothelial dysfunction and exercise performance in lone atrial fibrillation or associated with hypertension or diabetes: different results with cardioversion. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006; 291(2): H921-8.
163. Skolidis EI, Zacharis EA, Tsetis DK, et al. Endothelial cell function during atrial fibrillation and after restoration of sinus rhythm. *The American journal of cardiology*. 2007; 99(9): 1258-62.
164. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22(1): 318-25.
165. Philbin EF, Rocco TA, Jr. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *American heart journal*. 1997; 134(2 Pt 1): 188-95.

166. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, ve ark. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *The American journal of cardiology*. 2000; 86(8): 863-7.
167. Zabalgoitia M, Rahman SN, Haley WE, ve ark. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients <65 to > or = 65 years of age. *The American journal of cardiology*. 1998; 82(5): 604-8.
168. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology. Circulation*. 1991; 84(3): 977-90.
169. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, ve ark. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990; 16(3): 644-55.
170. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, ve ark. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation*. 1986; 74(1): 187-96.
171. Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation*. 1984; 69(4): 836-41.
172. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation*. 1994; 89(5): 2241-50.
173. Bristow JD, Van Zee BE, Judkins MP. Systolic and diastolic abnormalities of the left ventricle in coronary artery disease. Studies in patients with little or no enlargement of ventricular volume. *Circulation*. 1970; 42(2): 219-28.
174. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, ve ark. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *American heart journal*. 1979; 98(6): 742-51.
175. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, ve ark. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 29(4): 862-79.
176. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, ve ark. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(6): 1527-33.

177. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, ve ark. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(2): 459-67.
178. Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, ve ark. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *American heart journal*. 2007; 153(2): 189-200.
179. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, ve ark. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(9): 1636-44.
180. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, ve ark. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *Journal of cardiac failure*. 2002; 8(5): 279-87.
181. Shi Y, Ducharme A, Li D, ve ark. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2001; 52(2): 217-25.
182. Vranka I, Penz P, Dukat A. Atrial conduction delay and its association with left atrial dimension, left atrial pressure and left ventricular diastolic dysfunction in patients at risk of atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol*. 2007; 12(4): 197-201.
183. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, ve ark. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in elderly patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation by transthoracic Doppler echocardiography. *Clinical cardiology*. 2009; 32(11): E23-8.
184. Reant P, Lafitte S, Jais P, ve ark. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; 112(19): 2896-903.
185. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, ve ark. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2002; 15(2): 167-84.
186. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *The American journal of cardiology*. 2001; 88(2A): 31E-4E.
187. Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, ve ark. Site-dependent intra-atrial conduction delay. Relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996; 94(3): 384-9.

188. Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, ve ark. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991; 17(2): 403-8.
189. Stafford PJ, Cooper J, Fothergill J, ve ark. Reproducibility of the signal averaged P wave: time and frequency domain analysis. *Heart*. 1997; 77(5): 412-6.
190. Holmqvist F, Olesen MS, Tveit A, ve ark. Abnormal atrial activation in young patients with lone atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011; 13(2): 188-92.
191. Vincenti A, Rota M, Spinelli M, ve ark. A noninvasive index of atrial remodeling in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a pilot study. *Journal of electrocardiology*. 2012; 45(2): 109-15.
192. Koide Y, Yotsukura M, Sakata K, ve ark. Investigation of the predictors of transition to persistent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2002; 25(2): 69-75.
193. Van Beeumen K, Houben R, Tavernier R, ve ark. Changes in P-wave area and P-wave duration after circumferential pulmonary vein isolation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010; 12(6): 798-804.
194. Okumura Y, Watanabe I, Ohkubo K, ve ark. Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by the signal-averaged P-wave duration. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2007; 30(3): 304-13.
195. Blanche C, Tran N, Rigamonti F, ve ark. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012.
196. Budeus M, Hennersdorf M, Perings C, ve ark. [Detection of atrial late potentials with P wave signal averaged electrocardiogram among patients with paroxysmal atrial fibrillation]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2003; 92(5): 362-9.
197. Andrikopoulos GK, Dilaveris PE, Richter DJ, ve ark. Increased variance of P wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000; 23(7): 1127-32.

198. Freedman JE, Loscalzo J, Barnard MR, ve ark. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *The Journal of clinical investigation*. 1997; 100(2): 350-6.
199. Shin SY, Na JO, Lim HE, ve ark. Improved endothelial function in patients with atrial fibrillation through maintenance of sinus rhythm by successful catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011; 22(4): 376-82.
200. Skolidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, ve ark. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(21): 2053-7.
201. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, ve ark. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1995; 8(6): 801-9.
202. Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation*. 1997; 96(5): 1686-95.
203. Jais P, Peng JT, Shah DC, ve ark. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2000; 11(6): 623-5.
204. Thamilarasan M, Grimm RA, Rodriguez LL, ve ark. Left ventricular diastolic dysfunction in lone atrial fibrillation determined by Doppler tissue imaging of mitral annular motion. *The American journal of cardiology*. 2000; 86(9): 1026-9, A10.
205. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, ve ark. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *European heart journal*. 2012; 33(7): 904-12.
206. Caputo M, Urselli R, Capati E, ve ark. Usefulness of left ventricular diastolic dysfunction assessed by pulsed tissue Doppler imaging as a predictor of atrial fibrillation recurrence after successful electrical cardioversion. *The American journal of cardiology*. 2011; 108(5): 698-704.
207. Li C, Ding X, Zhang J, ve ark. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? *Echocardiography*. 2010; 27(6): 630-6.
208. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, ve ark. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest*. 1991; 100(2): 303-6.

209. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, ve ark. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104(24): 2886-91.
210. Roldan V, Marin F, Blann AD, ve ark. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *European heart journal*. 2003; 24(14): 1373-80.
211. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002; 22(8): 1257-66.
212. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, ve ark. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2003; 9(9): RA225-9.
213. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, ve ark. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart and vessels*. 2005; 20(2): 45-9.
214. Yao SY, Chu JM, Chen KP, ve ark. Inflammation in lone atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2009; 32(2): 94-8.
215. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, ve ark. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Japanese heart journal*. 2004; 45(3): 441-5.
216. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, ve ark. Highly sensitive C-reactive protein level predicts recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in patients on antiarrhythmic drugs.(Abstr.). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(Suppl.A)(85A): 1015-18.
217. Mazza A, Bendini MG, Cristofori M, ve ark. C-reactive protein and P-wave in hypertensive patients after conversion of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012.
218. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, ve ark. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999; 100(4): 427-36.
219. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, ve ark. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension*. 2010; 55(5): 1150-6.
220. Donal E, Ollivier R, Veillard D, ve ark. Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. *European journal of echocardiography : the journal of the Working*

Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2010; 11(10): 845-52.