



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL FİBRİLASYONDA
KARDİYOVERSİYON BAŞARISINI BELİRLEMEDE
ATRİYAL MİYOKARD DEFORMASYON
PARAMETRELERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can Ramazan ÖNCEL

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL FİBRİLASYONDA
KARDİYOVERSİYON BAŞARISINI BELİRLEMEDE
ATRİYAL MİYOKARD DEFORMASYON
PARAMETRELERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can Ramazan ÖNCEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof.Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM'a,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen hocalarım Prof.Dr. Necmi DEĞER, Prof.Dr. A. Selim YALÇINKAYA, Prof.Dr. Mehmet KABUKÇU, Prof.Dr. İbrahim DEMİR, Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof.Dr. Cengiz ERMiŞ, Doç.Dr. İbrahim BAŞARICI, Yrd.Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN ve Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve istatistiksel analizde yardımcı olan Uz.Dr. Atakan YANIKOĞLU'na,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı sekreterimiz Aliye ONARAN, poliklinik sekreterimiz Mehmet ULUTAŞ ve adını buraya sığdıramadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim, yaşamımın her anında yanımda olan annem, babam ve ablama,

Son olarak desteğini ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen canım eşim Emel'ime

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.a. Atrial Fibrilasyon	3
2.a.1. Tanım	3
2.a.2. Epidemiyoloji	3
2.a.3. Prognoz	3
2.a.4. Patofizyoloji	4
2.a.5. Tanı ve Sınıflama	7
2.a.6. Etiyoloji	9
2.a.7. Klinik takip	10
2.a.8. Tedavi	12
2.b. Sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesi	21
3. HASTALAR VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	43
7. ÖZET	44
8. ABSTRACT	46
9. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	Atriyal fibrilasyon
AF-CHF	Atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği
AFFIRM	Atriyal fibrilasyonda ritm tedavisine ilişkin izlem araştırması
AKS	Akut koroner sendrom
ASA	Asetil salisilik asit
ATRIA	Atriyal fibrilasyonda antikoagulasyon ve risk faktörleri
AP	Aksesuar yol
CABG	Koroner arter by-pass cerrahisi
CHA2DS2-VASc	Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş (iki katı), diyabet, inme (iki katı), damar hastalığı, cinsiyet kategorisi (kadın)
CHADS2	Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (2 katı)
COMET	Karvedilol veya metoprolol Avrupa Çalışması
CV	Kardiyoversiyon
DC	Doğru akım
DCCV	Doğru akım kardiyoversiyon
DKMP	Dilate kardiyomyopati
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EHRA	Avrupa Kalp Ritmi Derneği
EKG	Elektrokardiyografi
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GİA	Geçici iskemik atak
HAS-BLED	Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş, eş zamanlı alkol veya ilaç
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
HT	Hipertansiyon
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran

i.v.	intravenöz
İVS	İnterventriküler septum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	Kalp yetmezliği
MI	Miyokart Enfarktüsü
NYHA	New York Kalp Derneği
OAK	Oral antikoagölan
PAF	Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PD	Arka duvar
PIAF	Atriyal fibrilasyonda farmakolojik girişim çalışması
PROTECT-AF	Atriyal fibrilasyonu olan hastada emboliden korunma sistemi çalışması
PV	Pulmoner ven
RACE	Israrcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü çalışması
RACE-II	Kalıcı atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği çalışması
RE-LY	Dabigatran ile yapılan uzun vadeli antikoagölan tedavinin Randomize değerlendirilmesi çalışması
SA	Sol atriyum
SAVI	Sol atriyum volüm indeksi
S	Strain
SR	Strain rate
SVKI	Sol ventrikül kitle indeksi
SEK	Spontan eko kontrast
SPAF	Atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesi çalışması
STAF	Atriyal fibrilasyonda tedavi stratejileri çalışması
SV	Sol ventrikül
SVDÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çap
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVK	Sol ventrikül kitlesi

SVKİ	Sol ventrikül kitle indeks
SVSC	Sol ventrikül sistol sonu ap
TE	Tromboembolizm
TÖE	Transözofageal ekokardiyografi
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
UFH	Unfraksiyone heparin
VF	Ventriküler fibrilasyon
VKA	Vitamin K antagonisti
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYA	Vücut yüzey alanı
2D	İki boyutlu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Farklı AF tipleri	9
2.2. Langarian formülü	22
2.3. Benek izleme yöntemi	23
2.4. 2D benek izleme yöntemi sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesi	24
4.1. Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye kullanılan parametrelerden ortalama sol atrial strain S değerinin ROC eğrisi	34
4.2. Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye kullanılan parametrelerden ortalama sol atrial strain rate S değerinin ROC eğrisi	35
4.3. Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye kullanılan parametrelerden SAVI'nin ROC eğrisi	35

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. AF ile ilişkili yapısal anormallikler	5
2.2. Atriyal fibrilasyonun kalp ve kalp dışı nedenleri	10
2.3. AF ile ilgili semptomların sınıflandırılması	11
2.4. CHADS ₂ risk skoru	13
2.5. CHADS ₂ skoru ve inme oranı	13
2.6. CHA ₂ DS ₂ VASc risk skoru	14
2.7. Yeni antikoagülan ilaçlar	15
2.8. HAS-BLED kanama riski skoru	17
2.9. HEMORR ₂ HAGES kanama riski skoru.	18
4.1. Hastaların CHA ₂ DS ₂ VASc skoruna göre dağılımı	31
4.2. Hastaların gruplara göre (1 ve 2) demografik verileri	32
4.3. Hastaların gruplara göre (1 ve 2) konvansiyonel ekokardiyografi verileri	32
4.4. Kardiyoversiyon öncesi ölçülen sol atrial strain ve strain rate değerleri (1 ve 2)	33
4.5. Kardiyoversiyon sonrası 1.günde ölçülen sol atrial strain ve strain rate değerleri (1 ve 2)	33
4.6. Kardiyoversiyon öncesi ölçülen SA S-S ve SA SR-S ile SAVİ'nin korelasyon analizi	34
4.7. Hastaların gruplara göre demografik verileri (1A ve 1B)	36
4.8. Hastaların gruplara göre konvansiyonel ekokardiyografi verileri (1A ve 1B)	37
4.9. Kardiyoversiyon öncesi ölçülen sol atrial strain ve strain rate değerleri	38
4.10. Kardiyoversiyon sonrası 1.günde ölçülen sol atrial strain ve strain rate değerleri	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon tarihinde ilk olarak 17. yüzyılda Sir William Harvey tarafından hayvan modellerinde “atriyumda kaotik hareketler olarak” ortaya konmuştur. EKG bulguları ise 1909 yılında Sir Thomas Lewis tarafından irregular ventrikül cevaplı atriyal aktivite yokluğu olarak tanımlanmıştır (1).

Atriyal fibrilasyon tanımlamasından bu yana geçen süre içerisinde milyonlarca insanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen pahalı bir toplum sağlığı sorunu olmuştur (2). Atriyal fibrilasyon (AF) genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın rastlanan sürekli kardiyak aritmidir ve bu oranın gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir (3,4).

AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olay oranlarında artış; kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatışlar, bozuk yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir.

Atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde en önemli 3 hedef, tromboembolik komplikasyonlardan korunma ve hız veya ritm kontrolüdür. Antikoagülasyon ile inme riskini azaltılabilir. Semptomların kontrolü veya taşikardiye bağlı oluşabilecek kardiyomyopatinin önlenmesinde uygulanan tedavi stratejisi olarak hız kontrolü veya ritm kontrolü stratejisi seçilebilir. Her iki tedavi stratejisinin de başarı oranları benzerdir ve gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Birçok klinik çalışmada sinüs ritminin idamesine yönelik stratejik amacın, sadece ventrikül hız kısıtlaması yaklaşımına karşı üstünlük gösterememiş olması klinik hayal kırıklığına neden olmuştur. Sıkı hız kontrolünden ise hiçbir avantaj sağlanmamıştır (5,6).

AFFIRM, RACE, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim (PIAF) çalışması ve Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri (STAF) çalışmalarında yaşam kalitesi açısından hız kontrolü ve ritm kontrolü stratejileri karşılaştırılmış ve her iki tedavi stratejisi arasında hastalara sağladığı yaşam kalitesi açısından bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, yaşam kalitesi sağlıklı kontrollere karşı AF'si olan hastalarda anlamlı olarak bozulmaktadır ve post-hoc analizler sinüs ritminin korunmasının yaşam kalitesini iyileştirebileceğini ve iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmektedir (7).

AF tedavisinde uzun vadeli bir strateji olarak tek başına hız kontrolünün seçilmesinden önce kalıcı AF'nin gelecekte bireysel olarak hastada nasıl mortalite ve morbiditelere yolaçabileceği ve ritm kontrolünün hastada ne derece başarılı olmasının

beklendiğini değerlendirilmelidir. Atriyal fibrilasyonun süresi ve transtorasik ekokardiografide (TTE) saptanan sol atriyum boyutları ve hacmi sinüs ritmi sağlanması ve sürdürülmesinde başarının belirleyicisi olarak bildirilmiştir (8-10). Fakat bu ölçümlerin kardiyoversiyon başarısını belirlemede ve uzun dönemde sinüs ritminin sürdürülmesini öngördürmedeki değeri sınırlıdır (11).

AF gelişmesi ve idamesi için atriyum dokusunda histopatolojik değişikliklerin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler atriyal dokuda miyofibrillerin bozulmuş organizasyonu, miyolizi ve fibrozisi ile karakterizedir (12,13). Bu değişiklikler lokal olarak elektrik iletiminde bozulmaya ve AF rekürrenslerinin oluşmasında rol oynar. Doku doppler parametrelerinden elde edilen miyokardial velosite, strain (S), strain rate (SR) gibi yöntemler bu değişikliklerin sebep olduğu miyokard özellikleri ve performansını non invaziv olarak değerlendirebilmemize olanak sağlayan ekokardiografik gelişmelerdir. Atriyal miyokard deformasyonu ve atriyal fonksiyonların değerlendirilmesinde, strain ve strain rate ekokardiografinin önemi de son dönemde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8,14,15). Fakat doku doppler görüntülemenin; 1) Açık bağımlı olması, 2) Mitral kapağa yakın segmentlerin hızının daha yüksek ölçülmesi, 3) Hacim yükü varlığında sol atriyum duvarında artan gerilim nedeniyle optimal hız ölçümünün engellenmesi gibi sınırlılıkları mevcuttur.

Yakın tarihte kullanılmaya başlanılan 2D benek izleme teknolojisi doku hızları ve deformasyonun açıdan bağımsız biçimde incelenebilme avantajını getirmektedir (16). Ayrıca benek izleme yöntemi ile sol atriyum global strain ve strain rate değeri ölçülebilir (17).

Bizim çalışmamızın amacı, kardiyoversiyon planlanan persistan atriyal fibrilasyonlu hastalarda konvansiyonel ekokardiografik ölçümlere ek olarak benek izleme yöntemi ile ölçülen sol atriyal miyokard deformasyon parametrelerinin kardiyoversiyon başarısını öngördürmedeki rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.a) Atriyal Fibrilasyon

2.a.1) Tanım

Atriyal fibrilasyon, organize olmayan, yüksek hızlı atrial elektriki aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Atriyal fibrilasyonda elektrokardiyografik olarak düzenli P dalgalarının yerine hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları görülür (18,19).

Atriyoventriküler iletimin normal olması durumunda ventriküler yanıt düzensiz ve sıklıkla hızlıdır. Atriyal fibrilasyonda ventriküler yanıt atriyoventriküler düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine ve ilaçların etkisine bağlı olarak değişir. Atriyoventriküler blokla birlikte idiyoventriküler veya idiyonodal ritim varlığında veya ilaç etkisi ile bazan düzenli RR aralıkları da görülebilir. Hızlı, düzensiz, sürekli ve geniş QRS'li bir taşikardi, dal bloğu ile birlikte AF'yi veya aksesuar yol üzerinden iletimli bir AF'yi akla getirmelidir (20).

2.a.2) Epidemiyoloji

AF popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oranın gelecek 50 yıl içinde artması beklenmektedir (3,4). AF prevelansının asemptomatik olguların saptanamaması nedeni ile daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

AF görülme oranı 40 yaş altı kişilerde %0,1 oranında iken; bu oran 80 yaş üstü kişilerde %10 ve üstündedir. ABD ve Avrupa'da benzer prevelans oranları görülmekte ve Asya'da daha düşük prevelans oranları bildirilmektedir (21).

Türk halkında AF insidans ve prevelans bilgileri TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasından elde edilmektedir. AF insidansı yılda 1,35; prevelansı ise %1,25 olarak hesaplanmıştır. Bu bilgilere dayanarak Türk halkında her yıl 35 bin kişide kronik AF geliştiği ve prevelansının da 310 bin olduğu hesaplanmıştır (21).

2.a.3) Prognoz

Atriyal fibrilasyonun mortalite üzerine etkisi farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Framingham Kalp Çalışmasında erkeklerde tüm nedenli ölüm oranında %50 artış kadınlarda ise %90 artış gözlenmiştir (22).

COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) gibi büyük çalışmalarda AF'nin mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (23,24).

AF aynı zamanda klinik durumlar ve prosedüral yaklaşımlar; akut koroner sendrom, kalp yetersizliği, koroner arter bypass cerrahisi veya özofagektomide artmış mortalite ile ilişkilidir (25,26).AFFIRM çalışmasında sinüs ritimli olgularda ölüm oranı %50 daha az saptanmıştır (27).

Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi AF'si olan hastalarda bozulmaktadır. AF'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere, genel popölasyona veya sinüs ritminde koroner kalp hastalığı olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir (28). Marshfield Epidemiologic Study Area çalışmasında da azalmış yaşam beklentisi ile uyumlu bulunmuştur (29) .

2.a.4) Patofizyoloji

Atriyal faktörler

Atriyal fibrilasyon öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişimler

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde, hem de atriyumlarda yavaş ancak progresif bir yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriyumlarda, fibroblastların miyofibroblastlara proliferasyonu ve farklılaşması, artmış bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin belirgin özellikleridir.

Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük re-entran devreye izin vermektedir (7).

AF hastalarında bildirilen yapısal anormallikler Tablo 2.1'de özetlenmektedir.

Tablo 2.1. AF ile ilişkili yapısal anormallikler.

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

AF = atriyal fibrilasyon (7)

Atriyal fibrilasyonun bir sonucu olarak fizyopatolojik değişimler

AF'nin başlamasından sonra, atriyal elektrofizyolojik özellikler, mekanik işlev ve atriyal altyapı değişimleri farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik sonuçlar ile meydana gelmektedir (30). İnsanlarda AF'nin ilk günlerinde atriyal efektif refraktör döneminin kısaldığı gösterilmiştir (31). Elektriksel yeniden şekillenme süreci AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Refraktör dönemin kısalmasının altında yatan ana hücrel mekanizmalar L tipi Ca^{2+} içeri akımının down-regülasyonu ve içeri rektifiye K^{+} akımlarının upregülasyonudur. Normal atriyal refraktörlüğün geri kazanımı sinüs ritminin yeniden sağlanmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmektedir.

AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl işlev de bozulmaktadır. Atriyal kontraktıl işlev bozukluğunun ana hücrel mekanizmaları, içeri Ca^{2+} akımının down-regülasyonu, intraselüler Ca^{2+} depolarından Ca^{2+} salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimidir (7).

“Tek başına” AF'si (Lone AF) olan hastalarda, fibrozis ve inflamatuvar değişimler belgelenmiştir (32).

Elektrofizyolojik mekanizmalar

Hücrel elektrofizyolojik değişikliklerin başında aksiyon potansiyeli süresinde kısalma ve aksiyon potansiyel platosunda depresyon yer alır. Pace ile AF oluşturulan hayvanlarda ve AF bulunan hastalarda bunlar gösterilmiştir. Böylece hız değişimleri

hafifletilmeye ve prematür depolarizasyonun yayılması ile oluşabilecek aritmi engellenmeye çalışılır. Kalsiyum düzenlemesi bu adaptasyonu sağlamada kullanılır (33).

Otomatik odak teorisi

AF'nin radyofrekans kateter ablasyonu ile tedavisinde atrial dokuda noktasal ablasyon ile AF ataklarının kontrol altına alınması bu teoriyi desteklemektedir. Bu odaklar arasında pulmoner venler, superior vena kava, Marshall ligamenti, terminal krista, koroner sinüs, sol atrium posterior serbest duvar yer almıştır. Hızlı atrial odakların pulmoner venlerde bulunduğu gösterilmiştir. Histopatolojik incelemeler atrial kas hücrelerinin pulmoner ven içerisine doğru yayıldığını göstermektedir. (34,35).

Multiple wavelet reentry teorisi

Moe ve ark. tarafından aktarılan gözlemlerde büyük ve düzensiz depolarizasyon dalgasının, küçük adacıklar halinde ve refrakter dokular arasında ana büyük dalgadan ayrılarak yavru dalgacıklar (wavelet) şeklinde devam ettiği ve kendi soyunu sürdürdüğü saptanmıştır. Buradaki esas sorun impuls yayılım bozukluğudur. Dalgacıkların sayısı aritminin süresi ile doğru orantılıdır. Refrakter periyodun atriyum miyokardı boyunca değişkenlik göstermesi de reentry için kolaylaştırıcı faktördür (36).

Genetik yatkınlık

AF, özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir. Hem kısa ve uzun QT sendromları hem de Brugada sendromu çoğunlukla AF'yi içeren supraventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmektedir (37). Atrial fibrilasyonun çeşitli gen mutasyonları ile ilişkisi de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (38-40).

İlişkili klinik durumlar

Atrioventriküler ileti

AF'si ve normal bir iletim sistemi olan hastalarda [aksesuar yolların (AP) veya His-Purkinje işlev bozukluğunun yokluğunda], atrioventriküler düğüm; intrinsek ileti ve refrakterliğine bağlı olarak ventrikül hızını dengelemektedir. Ayrıca AV düğümüne gelen atrial uyarıların hız ve organizasyonu ve otonomik tonus da ventrikül hızı üzerinde etkilidir. Ventrikül hızının aşırı değişkenliği çoğunlukla tedaviyi zorlaştırmaktadır. Parasempatik tonusu artırarak ventrikül hızını yavaşlatan digitaler egzersiz sırasında daha az boyutta olmakla birlikte, istirahat halinde kalp hızının kontrol edilmesinde

etkilidir. B-blokerler ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri hem istirahat sırasında hem de egzersiz sırasında ventrikül hızını azaltmaktadır. Pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, hızlı ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ventrikül hızları meydana gelebilir. AF'si ve pre-eksitasyon sendromu olan hastalarda, atriyal/AP refraktör periyodu uzatmadan atriyoventriküler nodal iletimi yavaşlatan bileşimlerin uygulanması (örn., verapamil, diltiazem ve digitalis) AP aracılığıyla iletimi hızlandırabilir (7).

Hemodinamik değişimler

AF'nin başlamasından sonra koordine atrial kontraksiyon kaybına bağlı olarak kardiyak debi %5-15 oranında azalmaktadır. Bu etki atriyal kontraksiyonun ventrikül dolumuna anlamlı olarak katkıda bulunduğu, azalmış ventrikül uyumuna sahip hastalarda daha belirgindir. Yüksek ventrikül hızları ise diastolik süreyi kısaltarak ventrikül dolumunu sınırlamaktadır. Hıza bağlı iletim gecikmesi sol ventrikülden dissenkroni yaratarak kardiyak debinin azalmasına katkıda bulunur (7).

Ventrikül hızlarının ısrarcı şekilde yüksek olduğu hastalarda; sol ventrikülün dilate olduğu ve ejeksiyon fraksiyonunun düştüğü ventriküler taşikardiyomiyopatiye ek olarak atriyal kardiyomiyopati de geliştiği bilinmektedir (41). Kalp hızının kontrolü normal ventrikül fonksiyonunu yeniden sağlayabilir ve daha fazla dilatasyonu ve atriyum hasarını engelleyebilir.

Tromboembolizm

AF'si olan hastalarda inme ve sistemik embolizm riski altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir (42). AF atriumda mekanik staza neden olmaktadır ve bu da proinflatuar ve potansiyel olarak protrombotik durumla ilişkilidir (43).

2.a.5) Tanı ve sınıflama

Tanı

Düzensiz bir nabız AF şüphesini doğurmakla beraber AF tanısının konulması için bir EKG kaydı gereklidir. EKG'de P dalgalarının olmaması, düzensiz gelen QRS kompleksleri ve bunların arasında izlenen fibrilasyon dalgaları ile tanı konur. Bu özelliklere sahip olan ve 12 derivasyonlu bir EKG'nin kaydedilmesine izin verecek

kadar uzun veya bir ritm şeridinde en az 30 sn süren tüm aritmiler AF olarak kabul edilmelidir (7). AF ile ilgili komplikasyon riski kısa AF epizotları ve aritminin sürekli formları arasında farklı değildir (44). Dolayısıyla, AF ile ilgili komplikasyonların (örn., inme) önlenmesi için paroksizmal AF'nin saptanması önemlidir.

65 yaş üstü hastalarda ilk inme atağının önlenmesinde nabız muayesi ile tarama ve düzensiz nabızı olan hastalarda EKG çekilmesi özellikle önerilmektedir (45) .

Daha yoğun ve uzun süreli takip, yüksek derecede semptomatik hastalarda [Avrupa Kalp Ritmi Derneği IV (EHRA IV)], nükseden senkopu olan hastalarda ve antikoagülasyon için potansiyel bir endikasyonu olan hastalarda (özellikle kriptojenik inmeden sonra) yapılabilir (7,46,47).

Sınıflama

A- İlk tanı AF: İlk kez AF sergileyen her hasta, aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk tanı AF olarak kabul edilmektedir.

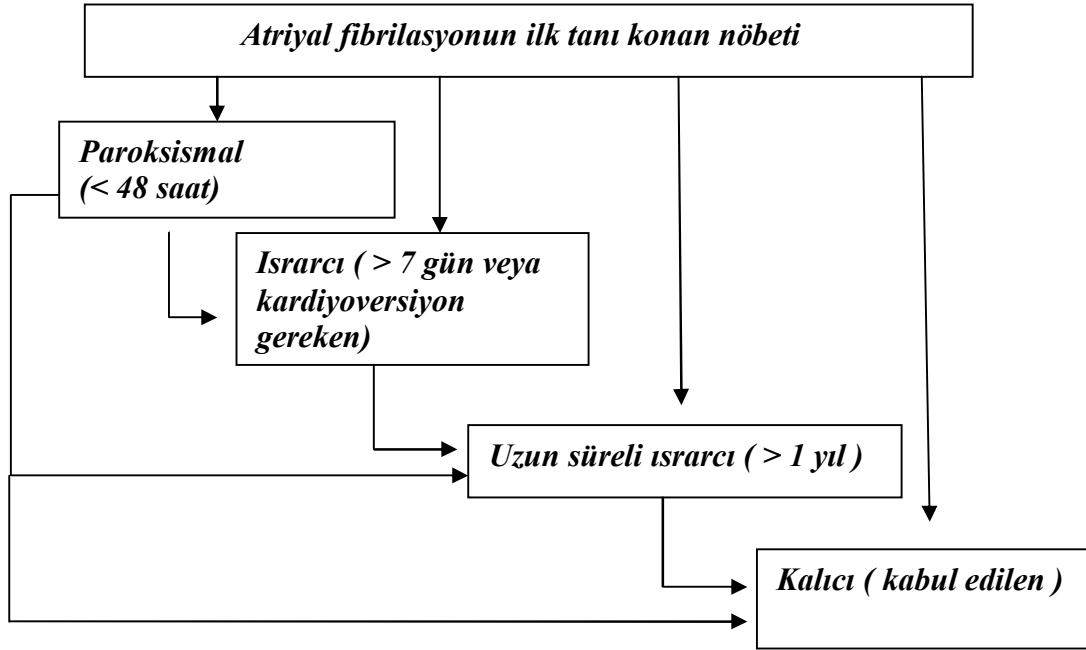
B- Paroksizmal AF: Çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir. Bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

C- Israrcı (Persistent) AF: Bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğru akım kardiyoversiyon (DCCV) ile sonlandırma ihtiyacı ortaya çıktığında ısrarcı AF olarak adlandırılmaktadır.

D- Uzun süreli ısrarcı AF: Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüştür.

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

Bu sınıflandırma (Şekil 2.1), özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır. Birçok terapötik karar ilave bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir (7).



Şekil 2.1. Farklı AF tipleri. AF = atriyal fibrilasyon. CV = kardiyoversiyon (7).

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

2.a.6) Etiyoloji

Birincil (lone) AF: Genellikle 60 yaşın altında görülen ve altta herhangi bir kalp ve akciğer hastalığının bulunmadığı durumda ortaya çıkan AF tablosudur. Zaman geçtikçe lone AF’li hastalar yaşlanma yada sol atriyum genişlemesi gibi kardiyak bozuklukların gelişmesi nedeniyle bu tanımın dışına çıkarlar, tromboembolizm ve mortalite riskleri artar (48).

İkincil AF: Akut miyokard infarktüsü, perikardit, pnömoni, pulmoner emboli gibi hastalıkların seyri sırasında görülen AF atakları sekonder AF adını alır ve altta yatan hastalığın tedavisi ile çoğunlukla ortadan kalkar (48). Kapak hastalıklarının özellikle de romatizmal mitral kapak hastalığının sol atriumda yarattığı hemodinamik yükün sonucu ortaya çıkan AF; ‘valvüler AF’ olarak adlandırılır.

Tablo 2.2. Atriyal fibrilasyonun kalp ve kalp dışı nedenleri.

Elektrofizyolojik bozukluklar Artmış otomatisite ve iletim bozuklukları
Atriyal basınç artışı Mitral ve triküspit kapak hastalıkları Sistolik veya diastolik fonk. bozukluğuna yol açan miyokardiyal hastalıklar Sistemik veya pulmoner hipertansiyon Kalp tm veya trombus
Atriyal iskemi Koroner arter hastalığı
İnflamatuvar ve infiltratif atriyal hastalıklar Perikardit, amiloidoz, miyokardit Atriumda yaşa bağlı fibrotik değişiklikler
Toksik maddeler Alkol, CO, zehirli gazlar
Sempatik aktivite artışı Hipertiroidi, feokromasitoma, anksiete, egzersiz
Parasempatik aktivite artışı
Atriyum duvarının primer veya metastatik hastalıkları
Postoperatif Kalp, akciğer ve özofagus operasyonları
Konjenital kalp hastalıkları
Nörojenik Subaraknoid kanama Hemorajik olmayan inme
İdiyopatik (lone AF) Ailesel AF

AF: Atriyal fibrilasyon (10,49)

2.a.7) Klinik takip

İlk değerlendirme

AF tanısı EKG ile desteklenen anamnez ve fizik muayane ile konulur. Hastaların ilk değerlendirmesinde AF'nin klinik şekli, birlikte bulunan kalp hastalığı veya diğer nedenler, semptomlar ve oluşturduğu hemodinamik değişiklikler belirlenmelidir (7).

Tablo 2.3. AF ile ilgili semptomların sınıflandırılması (EHRA SKORU).

EHRA SINIFI	Açıklama.
EHRA I	Semptom yok.
EHRA II	Hafif semptomlar; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	Ciddi semptomlar; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA IV	Özürlülüğe yol açan semptomlar; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

AF: Atrial fibrilasyon, EHRA: Avrupa Kalp Ritmi birliği (7).

AF tipini belirlemek için aritmi atağının başlangıç zamanı tespit edilmelidir. AF süresi 48 saatin altında olan hastalarda inme riski olmaksızın düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kardiyoversiyon sağlanabilir. Eğer AF süresi 48 saati geçmiş ise veya süre bilinmiyorsa, TÖE kardiyoversiyondan önce intrakardiyak trombüsün dışlanması kullanılabilir (50). Hemodinamik açıdan unstabil hastada tedavi seçeneği acil doğru akım kardiyoversiyon olmalıdır (7).

Klinik izlem

Semptom ve komplikasyonların ilk tedavisinden sonra, AF'nin altta yatan nedenleri araştırılmalıdır. Akciğer filmi pulmoner patoloji ve pulmoner vaskülariteyi değerlendirmeyi sağladığından faydalıdır. Tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, serum elektrolitleri ve tam kan sayımı en az bir kez ölçülmelidir (7). Tüm AF'li hastalarda sol atriyum ve sol ventrikül boyutlarının değerlendirilmesi, sol ventrikül duvar kalınlığının ölçülmesi, gizli kapak patolojilerinin, perikarditin ve HKMP'nin gösterilmesi açısından iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır (51). TTE ile sol atriyal yapıların fonksiyonları değerlendirilmesinde SA çap ve SAV ölçümleri yapılır. SA çap kardiyoversiyon başarısını ve rekürrensini öngörmeye kullanılan bir parametre olmasına karşın sol atriyum fonksiyonları hakkında ayrıntılı bilgi sağlamamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda SAV ölçümlerinin yanısıra sol atriyum miyokardial deformasyon parametrelerinin incelenmesinin; SA çap ölçümlerine oranla SA hakkında daha ayrıntılı bilgi sağladığı gösterilmiştir.

Hastalar klinik izlem süresince antikoagülasyon ihtiyacı ve yeni risk faktörleri gelişimi açısından tekrar değerlendirilmeli ve semptomların tedaviye yanıtı sorgulanmalıdır. Ayrıca antiaritmik tedavi başlanan bir hasta proaritmik riski veya

belirtileri açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve gerektiğinde ilaç dozu ayarlanmalıdır.

İzlem vizitlerinde 12 derivasyonlu bir EKG, ritmin ve hızın belgelenmesi ve hastalık ilerlemesinin araştırılması amacıyla kaydedilmelidir. Antiaritmik ilaç tedavisi altında olanlar için PR, QRS veya QT aralıklarının uzaması, sürekli olmayan ventrikül taşikardi veya duraklamalar gibi potansiyel proaritmik EKG öncülerinin değerlendirilmesi önemlidir. Eğer herhangi bir semptom kötüleşmesi meydana gelirse, kan testlerinin tekrar edilmesi, uzun vadeli EKG kayıtlarının alınması ve yeniden bir ekokardiyografi yapılması düşünülmelidir (7).

2.a.8) Tedavi

Atrial fibrilasyon hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu tedavi hedefleri özellikle yeni saptanan AF'nin ilk başvurusuyla birlikte paralel olarak izlenmelidir. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedavi halihazırda semptomları hafifletebilir ancak semptomların ortadan kalkması kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritim kontrol tedavisi gerektirebilir (7).

Tromboembolinin önlenmesi

A) Risk sınıflaması ve tedavi şeması

Çeşitli klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çeşitli inme riski şemalarının yayınlanmasına yol açmıştır. Çoğu, inme riskini (yapay olarak) “yüksek”, “orta” ve “düşük” risk tabakalarına kategorize etmiştir. En basit risk değerlendirme şeması CHADS₂ skorudur (Tablo 2.4, Tablo 2.5). CHADS₂ [kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atrial Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup 2 puanın inme veya GİA öyküsü için ve 1'er puanın ≥ 75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (52,53). Fakat CHADS₂ skoru birçok risk faktörünü içermemektedir ve diğer inme risk faktörlerinin kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Majör risk faktörleri; geçirilmiş inme veya GİA veya tromboembolizm veya ileri yaştır (≥ 75 yaş). Bazı valvüler kalp hastalığı tiplerinin varlığı (mitral darlık veya protez kalp kapakçıkları) bu tip ‘valvüler’ AF hastalarını ‘yüksek risk’ grubunda kategorize edecektir.

Klinik açıdan anlamlı majör olmayan risk faktörleri kalp yetersizliği, hipertansiyon ve diabetir. Diğer klinik açıdan anlamlı majör olmayan risk faktörleri kadın cinsiyetini, 65-74 arası yaşı ve damar hastalığını (miyokard infarktüsü, kompleks aort plağı ve PAH) içermektedir. Risk faktörlerinin kümülatif olup, iki veya daha fazla klinik açıdan anlamlı majör olmayan risk faktörünün eş zamanlı olarak mevcut olması antikoagülasyon gerektirecek kadar yüksek bir inme riski doğurur (7).

Valvüler olmayan AF’si olan hastalar için bu risk faktörüne dayalı yaklaşım bir kısaltma ile ifade edilebilir: CHA₂DS₂-VASc (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki kat), diabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş ve cinsiyet kategorisi-kadın cinsiyet). Bu kısaltma antikoagülasyon uygulanıp uygulanmayacağına dair kararı etkileyebilecek ilave inme risk faktörlerini değerlendirerek CHADS₂ şemasını genişletmektedir (7).

Tablo 2.4. CHADS₂ risk skoru.

RİSK FAKTÖRLERİ	SKOR	0 : Düşük risk 1-2 : Orta düzeyde risk ≥ 2 : Yüksek risk
Kalp yetmezliği	1	
Hipertansiyon	1	
Yaş ≥ 75	1	
Diyabet	1	
İnme/Geçici iskemik atak	2	
Toplam	6	

Tablo 2.5. CHADS₂ skoru ve inme oranı.

CHADS ₂ skoru	Hastalar (n = 1733)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl) (%95 güven aralığı)
0	120	1.9 (1.2-3.0)
1	463	2.8 (2.0-3.8)
2	523	4.0 (3.1-5.1)
3	337	5.9 (4.6-7.3)
4	220	8.5 (6.3-11.1)
5	65	12.5 (8.2-17.5)
6	5	18.2 (10.5-27.4)

Gage BF ve ark. 'dan uyarlanmıştır (7,54).

En son 2012 yılında güncellenen Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin Kılavuzunda da düşük, orta, yüksek risk kategorizasyonları gibi yapay kategorilerin kullanımından ziyade CHA₂DS₂-VASc gibi daha ayrıntılı inme riski değerlendirmesine olanak sağlayan bir skarlama sistemi önerilmektedir (45,55)

Tablo 2.6. CHA₂DS₂VASc risk skoru.

(a) Non-valvüler AF’de inme ve tromboembolizm risk faktörleri	
Majör risk faktörleri	Klinik açıdan önemli majör olmayan risk faktörleri
➤ İnme, GİA veya sistemik embolizm öyküsü ➤ Yaş ≥ 75	➤ Kalp yetersizliği veya orta ila ağır derecede SV sistolik işlev bozukluğu ➤ Hipertansiyon ➤ Diyabet ➤ Kadın cinsiyeti – 65–74 arası yaş ➤ Damar hastalığı*(Geçmişte yaşanan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı.)

(b) CHA ₂ DS ₂ -VASc puanlama esaslı skarlama sistemi	
Risk faktörleri	Skor
Konjestif kalp yetmezliği/SV işlev bozukluğu	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/GİA/tromboembolizm	2
Damar hastalığı	1
Yaş 65–74	1
Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyeti)	1
Maksimum skor	9

AF:atriyal fibrilasyon, SV:sol ventrikül, GİA:geçici iskemik atak

(c) CHA ₂ DS ₂ -VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranı		
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	Hastalar (n = 73538)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl)
0	6369	%0,78
1	8203	%2,01
2	12771	%3,71
3	17371	%5,92
4	13887	%9,27
5	8942	%15,26
6	4244	%19,74
7	1420	%21,50
8	285	%22,38
9	46	%23,64

Lip ve ark. 'dan uyarlanmıştır (7,45,56)

Bu bulgular ışığında non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalardan 65 yaş altında ve Lone AF'nu olanlara (kadın cinsiyet dahil) antitrombotik tedavi önerilmemektedir (57-59).

CHA₂DS₂-VASc skoru 1 olan hastalarda kanama risk değerlendirilmesi ve hasta tercihlerini göz önüne alan bir değerlendirme sonrası INR 2-3 olacak şekilde doz ayarlı VKA veya yeni antikoagülan ilaçlardan (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) birisi ile tedavi önerilmektedir (60,61). CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 olan hastalarda ise kontrendikasyon olmadığı sürece antikoagülan tedavi (VKA veya yeni antikoagülan ilaçlar ile) şiddetle tavsiye edilmektedir (59,62-64). Eğer hasta antikoagülan ilaç kullanımını kabul etmez ise ASA 75-325 mg /gün veya ASA 75-100 mg /gün + klopidoğrel 75 mg /gün ile antitrombotik tedavi önerilebilir (57,65-67).

B) Yeni antikoagülan ilaçlar

VKA tedavisindeki kısıtlamalar araştırmacıları atriyal fibrilasyonda daha etkili, güvenli ve daha uygun antikoagülan arayışlarına yöneltmiştir. Geliştirilen yeni antikoagülanlar daha hızlı başlayan etkiye, yiyecek ve ilaçlarla daha düşük etkileşime ve tahmin edilebilir antikoagülan cevaplarından dolayı takibinde laboratuvar monitörizasyonu gerektirmeyen özelliklere sahiptirler (68). Bu yeni antikoagülan ajanlarla yapılan araştırmaların çoğu faktör Xa ve IIa (trombin) inhibitörleri üzerine yoğunlaşmıştır (69).

Tablo 2.7. Yeni antikoagülan ilaçlar.

Vitamin K antagonisti	Trombin inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü
Oral Warfarin	Oral Ximelagatran Dabigatran eteksilat AZD 0837	Oral Apixaban Rivaroxaban Edoxaban Subkutan İdraparinux

Dabigatran Eteksilat

Direkt etkili oral trombin inhibitörüdür. Serbest veya pıhtıya bağlı trombine geri dönüşümlü bağlanır ve inhibe eder. Dabigatran eteksilat, dabigatranın ön ilaç formudur ve oral olarak alındıktan sonra karaciğerde hızla dabigatrana dönüşür. Yaklaşık 1,5 saat içinde plazmada pik konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü 14-17 saattir. Eliminasyonu büyük oranda (%80'den fazla) böbrekler ile olur ve bu nedenle dabigatranın birçok klinik çalışmasında renal disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (70,71). RELY çalışmasında non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda dabigatran ile warfarin karşılaştırılmıştır. Çalışmada dabigatranın günde 2 kez verilen 110 mg ve 150 mg dozları kullanılmıştır. Sonuç olarak dabigatranın atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik emboli korumasında etkili, güvenli ve warfarine göre daha uygun alternatif olabileceğini göstermiştir (69,72).

Rivaroxaban

Direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Oral olarak alındıktan sonra hızla emilir ve 3-4 saat içinde pik konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 7-11 saattir. Üçte biri değişmeden böbrekten, üçte biri karaciğerde metabolize olduktan sonra feçesle ve üçte biri inaktive metabolitlerine metabolize olduktan sonra böbreklerden atılır (73,74). Toplam 14266 hastanın alındığı randomize, çift kör ROCKET-AF çalışmasında non valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında rivaroxabanın 20 mg /gün dozu (CrCl 30-49 ml/dk olan hastalarda rivaroxaban 15 mg/gün) warfarin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda inme ve sistemik emboliyi önleme açısından rivaroxabanın warfarine aşağı olmadığı saptanmıştır (45,75).

Apixaban

Selektif ve direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Hızlı emilir ve 3 saat içinde plazmada pik konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 8-12 saattir. İlaç ve yiyeceklerle etkileşimi az olur fakat sitokrom 3A4 inhibitörleri ilaç konsantrasyonunu artırır (69,76,77). İnme için bir veya daha fazla risk faktörü olan non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılan ARİSTOTLE çalışmasında apixaban ; warfarin ile karşılaştırılmış ve warfarine kıyasla, inme ve sistemik emboli oranlarında %21, majör kanama oranlarında %31, tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarında ise %11'lik anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. (45)

C) INR

Güncel olarak, antikoagülan düzeyi gerçek protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen INR ile ifade edilmektedir. Düşük INR'ler ile inme riski ve yüksek INR'ler ile artan bir kanama riski arasında bir dengeye ulaşmaya dayalı olarak, valvüler olmayan AF'si olan hastalarda inmenin ve sistemik embolizmin önlenmesi için 2.0-3.0'lık bir INR muhtemelen optimal aralıktır.

VKA ile antikoagülasyonda yaşanan birçok sorundan biri INR'deki yüksek birey içi ve bireyler arası değişkenliktir. Yapılan çalışmalarda hastaların ancak zamanın %60-65'inde amaçlanan INR aralığında kalabildikleri saptanmıştır. Aslında zamanın < %60'ında terapötik aralığın altında olduğunda hastalar için VKA'nın yararı tamamen ortadan kalkabilir (7).

D) Kanama riskinin değerlendirilmesi

Kanama riski değerlendirmesi antikoagülasyona başlamadan önce hasta değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. EuroHeart Anketi'ne ait AF'si olan 3978 Avrupalı deneği içeren bir "gerçek yaşam" grubu kullanılarak, yeni bir basit kanama riski skoru, **HAS-BLED** (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol kullanımı) elde edilmiştir (Tablo 2.8) (78). AF hastalarında kanama riskinin değerlendirilmesi için ≥ 3 şeklindeki bir skorun "yüksek riski" gösterdiği HAS-BLED skorunun kullanılması; daha komplike olan HEMORR₂HAGES skoru veya daha az pratik olan ATRIA skorunun kullanımından daha mantıklı gibi görünmektedir (7,45).

Tablo 2.8. HAS-BLED kanama riski skoru.

Klinik özellikler	Verilen puanlar
(H) Hipertansiyon	1
(A) Anormal böbrek ve karaciğer işlevi (her biri 1 puan)	1 veya 2
(S) İnme	1
(B) Kanama	1
(L) Labil INR	1
(E) Yaşlılar (>65)	1
(D) İlaçlar ve alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2

HAS-BLED: Hipertansiyon, anormalböbrek/karaciğerfonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş, eş zamanlı alkol veya ilaç, INR: uluslararası normalleştirilmiş oran (7).

Tablo 2.9. HEMORR₂HAGES kanama riski skoru.

Klinik özellikler	Verilen puanlar
(H) hepatik veya renal yetmezlik	1
(E) etanol kötüye kullanımı	1
(M) malignite	1
(O) yaş >75	1
(R) trombosit sayısı ve fonk. düşüklük	1
(R) tekrarlayan kanama riski (önceki kanama öyk.)	2
(A) anemi (hb < 10g /dl)	1
(G) genetik faktör	1
(E) aşırı düşme riski	1
(S) inme	1

0-1 puan: düşük risk; 2-3 puan: orta risk ; >= 4 : puan :yüksek risk.

E) Kardiyoversiyonda antikoagülasyon

Kardiyoversiyonun ardından artmış tromboembolizm riski iyi bilinmektedir. Dolayısıyla, 48 saatin üzerinde AF veya süresi bilinmeyen AF için elektif kardiyoversiyondan önce antikoagülasyon zorunlu kabul edilmektedir. Kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca INR 2.0-3.0 arasında olacak şekilde VKA veya dabigatran ile tedavi kardiyoversiyon metodundan (elektrikel veya farmakolojik) bağımsız olarak hastalara uygulanmalıdır. Kardiyoversiyon sonrası sol atriyum / SAA işlev bozukluğuna bağlı olarak VKA veya dabigatrana devam edilmelidir. İnme veya AF nüksü için risk faktörleri bulunan hastalarda, kardiyoversiyon başarılı olsa dahi oral antikoagülan tedaviye (VKA veya yeni antikoagülan ilaçlarla) yaşam boyu devam edilmelidir. AF başlangıç süresi kesin olarak < 48 saat olan hastalarda, kardiyoversiyon öncesinde i.v UFH veya subkutan DMAH uygulanmalıdır. Hiçbir tromboembolik risk faktörü olmayan hastalarda OAK gerekmemektedir. Hemodinamik instabilitesi olan ve AF süresi 48 saatin üzerindeki hastalarda (anjina, miyokard enfarktüsü, şok veya pulmoner ödem), kardiyoversiyon için beklenmemeli ve öncesinde UFH veya DMAH uygulanarak kardiyoversiyon gerçekleştirilmelidir. Kardiyoversiyondan sonra OAK tedavisinin süresi (4 hafta veya yaşam boyu) ise inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olacaktır (7,45).

Kardiyoversiyondan önceki zorunlu 3 haftalık OAK dönemi, TÖE ile SA veya SAA'de trombüs görülmemişse kısaltılabilir. TÖE yalnızca SAA içindeki veya sol atriyumun herhangi bir yerindeki trombüsü göstermekle kalmayıp, aynı zamanda

spontan eko-kontrast veya kompleks aort plağını da tanımlayabilir. Erken kardiyoversiyon gerektiğinde, kardiyoversiyon öncesi OAK hasta seçimine veya potansiyel kanama risklerine bağlı olarak verilemediğinde veya yüksek bir SA/SAA trombüs riski olduğunda TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon stratejisi deneyimli ekip ve uygun olanaklar mevcut ise 3 haftalık kardiyoversiyon öncesi antikoagülasyona alternatif olarak önerilmektedir. Eğer TÖE’de SA trombüsü saptanmazsa, UFH veya DMAH’a kardiyoversiyondan önce başlanmalı ve bu uygulama OAK ile hedef INR’ye ulaşılan kadar sürdürülmelidir. Eğer TÖE’de sol atriyumda veya SAA’da bir trombüs saptanırsa, en az 3 hafta boyunca VKA (INR 2.0-3.0) tedavisi gerekir ve bu sürenin sonunda TÖE tekrar edilmelidir. Eğer trombüs açıkça çözülmüşse, kardiyoversiyon yapılabilir ve kardiyoversiyondan sonra OAK yaşam boyu devam edilir. Eğer trombüs hala aşıkarsa, özellikle AF ile ilgili semptomlar kontrol edildiğinde, ritm kontrol stratejisi bir hız kontrolü stratejisine değiştirilebilir çünkü kardiyoversiyonun yapılması halinde yüksek bir tromboembolizm riski vardır (7,10,50).

F) İnmenin önlenmesine yönelik farmakolojik olmayan yöntemler

Sol atrial apendiks AF’li hastalarda iskemik inmeye yol açan trombüsün en sık olduğu yer olarak kabul edilir. Perkütan SAA kapatılması inme açısından yüksek riskli olup uzun dönem antikoagülan tedavi açısından kontraendikasyonu olan hastalar için uygun bir seçenek olabilir. Ayrıca açık kalp cerrahisi geçirecek hastalarda SAA’in cerrahi olarak eksizyonu düşünülmelidir (79,80)

Hız ve ritm tedavisi

Yüksek ventrikül hızlı atrial fibrilasyonda; iv β -bloker veya nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ile hız kontrolü sağlanabilir. Özellikle ileri derecede bozulmuş SV fonksiyonu olan hastalarda, amiodaron kullanılabilir. Akut olarak hız kontrolünün sağlanmasının ardından genelde bir uzun vadeli hız kontrol stratejisi uygulanması gereklidir (7).

Eğer yeterli hız kontrolüne rağmen hasta semptomatik ise veya ritm kontrolü tedavisi planlandıysa, farmakolojik kardiyoversiyona antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon uygulanan hastalarda proaritmik riski açısından ilaç eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar klinik gözlem ve EKG takibi gerekmektedir. Farmakolojik kardiyoversiyon tercih edildiğinde ve yapısal

kalp hastalığı olmadığında, yakın zamanda başlayan AF'nin kardiyoversiyonu için intravenöz flekainid veya propafenon önerilmektedir. Seçilmiş hastalarda tekrarlanan oral farmakolojik kardiyoversiyon ("cepte hap" tedavisi) ilacın güvenilirliği daha önce yapılan testlerde kanıtlanmış olmak şartı ile flekainid veya propafenon ile uygulanabilir (81). Yapısal kalp hastalığı olan hastalarda ise seçilecek ajan intravenöz amiodaron olmalıdır. Digoksin, verapamil, sotalol, metoprolol, diğer β -blokerler ve ajmalin ise farmakolojik kardiyoversiyonda önerilmemektedir (7).

Vernakalant yeni başlangıçlı atrial fibrilasyonda (< 7 gün) veya kardiak cerrahi sonrası 3 gün içinde atrial fibrilasyon gelişen hastalar için yakın zamanda farmakolojik kardiyoversiyon için onay almıştır (45). Vernalakant etkinliği ACT (Atrial Arrhythmia Conversion Trial) çalışmaları ile araştırılmış önemli bir iyon kanal blokeridir (82-86). Hipotansif (sistolik kan basıncı < 100 mmHg), NYHA klass 3-4 kalp yetmezliği olan, 30 gün içinde akut koroner sendrom geçiren, ciddi aort darlığı olan veya düzeltilmemiş QT mesafesi > 440 msn olan hastalarda ise vernalakant kontraendikedir (87-90).

DCCV (Doğru akım kardiyoversiyon) AF'nin sinüs ritmine konversiyonu için daha etkili bir yöntemdir. Bifazik dalgalı elektriksel kardiyoversiyon ile başarı hızı %90'ın üzerindedir (91,92). Başarılı DCCV genellikle şok uygulamasından sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF sonlanması olarak tanımlanmaktadır (7). Yapılan çalışmalar monofazik defibrilatörlere göre daha düşük enerji gereksinimleri ve daha büyük etkinlikleri nedeniyle bifazik defibrilatörlerin kullanımını desteklemektedir. Yeterli akımın ulaşması kardiyoversiyon başarısını belirleyeceği için eğer bifazik dalga kullanılacaksa 200 joule ile kardiyoversiyon önerilmektedir (93).

Sinüs ritmi sağlandıktan sonra dakikalar ve günler içinde rekürrens gelişebilir. Rekürrens, sıklıkla ilk 1 hafta içinde olmaktadır. Kardiyoversiyon sonrası birkaç dakika içerisinde AF'nin tekrarlaması olarak tanımlanan 'hemen rekürrens' sıklığı %5-25 arasındaki değişmektedir (94). Sinüs ritminin korunmasında antiaritmik ilaçların etkinliği orta düzeyde olmakla beraber klinik olarak başarılı antiaritmik ilaç tedavisi AF nüksünü ortadan kaldırmak yerine azaltabilir. İlaç seçimine etkinlikten ziyade güvenlik hususları esas olarak yön vermelidir (7).

Anlamlı yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ilk antiaritmik tedavi dronedaron, flekainid, propafenon ve sotalol arasından seçilmelidir. Ciddi kalp yetersizliği, NYHA sınıf 3-4 veya yakın zamanda stabil olmayan (son bir ay içinde

dekompanseasyon) NYHA sınıf 2 olan hastalarda dronedaron önerilmemekte iken amiodaron tercih edilen ilaç olmalıdır. Amiodaron sinüs ritminin korunmasında daha etkilidir ancak toksisite profili nedeniyle genelde diğer ajanlar başarısız olduğunda veya kontrendike olduğunda kullanılmalıdır (7).

Antiaritmik ilaçların potansiyel toksisiteleri ve sık görülen yan etkileri nedeniyle hasta tercihi ve fayda –zarar oranı gözetilerek; semptomatik paroksizmal AF’nu olan hastalarda sol atriyal kateter ablasyonu ilk seçenek tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Ayrıca antiaritmik tedavi altında semptomatik AF rekkürrensi olan paroksizmal AF’li hastalarda sol atriyal kateter ablasyonu önerilmektedir (95-98)

2.b. Sol Atriyum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Sol atriyum birçok fonksiyonu olan bir yapıdır. Sol atriyum (SA) ventrikül sistolü esnasında rezervuar (depolama), erken diastolde iletim (pulmoner venlerden gelen kanın sol ventriküle iletimi), geç diastolde ise sol ventriküle dolumu arttıran bir kontraktıl pompa olarak fonksiyon görür (15,99). Sol atriyumun kardiyak debiye sağladığı %30 oranında bu katkı; özellikle mitral ve aort stenozu, hipertrofik KMP gibi ventriküler dolum için atriyal katkının çok gerekli olduğu durumlarda önem taşır (100).

Şu an için atriyal fonksiyonları değerlendirmek için altın standard non invaziv bir test olmamasına karşın, atriyum boyutlarının ölçümü sıklıkla bu amaçla kullanılmıştır. Ayrıca SA fonksiyonunu değerlendirmek için transmitral doppler akım ile ölçülen A dalga pik velositesi ve velosite zaman integrali, atriyum ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum volüm indeksi (SAVI) gibi birçok ekokardiyografik parametre de kullanılmaktadır (15).

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda; “AF substratı” adı verilen atriyal dokudaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin varlığı çeşitli histopatolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durum atriyal dokuda miyofibrillerin bozulmuş organizasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir (12,13,15). Bütün bu değişiklikler; atriyal dokudaki elektriksel iletimde bozulmaya yol açarak atriyal fibrilasyon rekürrenslerinin gelişmesinde rol oynar (101,102). Hem sol atriyumdaki bu değişikliklerin hem de sol atriyal fonksiyonların değerlendirilmesinde strain ve strain rate ekokardiyografi ile ölçülen sol atriyal miyokard deformasyon parametrelerinin önemi son dönemde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8,14).

Teknik Bilgiler

Strain elastik bir cisime uygulanan yük neticesinde cismin orijinal boyutunda meydana gelen deformasyon miktarıdır. Başka bir deyişle bir cisimde başlangıç uzunluğuna oranla oluşan uzunluk değişiminin oranıdır. Deformasyon miktarı boyuttan bağımsız ve göreceli bir ölçüt birimi olup; “%” olarak ifade edilir.

Cismin başlangıç uzunluğu L_0 ise ve bu cismin L_1 uzunluğuna esnetildiğini düşünürsek; strain, matematiksel olarak L_1-L_0/L_0 formülü ile hesaplanır. Cismin uzunluğunun birim zamanda olan değişim hızı ise strain hızıdır ($SR = \Delta\epsilon/\Delta t$) (Şekil 2.2) (16). Pozitif strain değeri uzama-kalınlaşma, negatif strain değeri kısılma-incelme şeklinde olan deformasyonu gösterir (103).

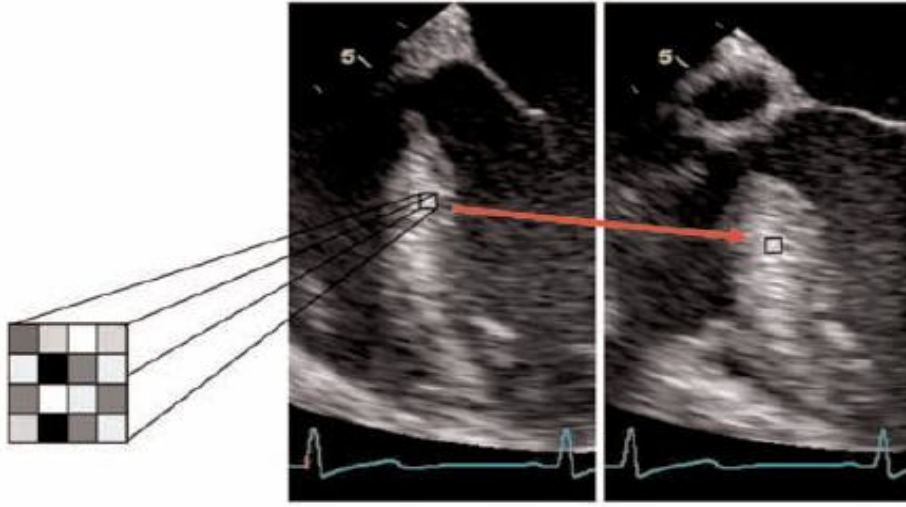

$$\frac{L_1 - L_0}{L_0} = \epsilon$$
$$SR = \Delta\epsilon / \Delta t$$

Şekil 2.2. Langarian formülü.

İki boyutlu benek izleme yöntemi (2D speckle tracking)

Miyokard içinde kardiyak döngü boyunca ultrason dalgalarını yansıtan ve ‘leke’ olarak adlandırılan siyah-beyaz tonda, 20-40 piksellik gruplardan oluşan ses dalga yansıtıcıları vardır. Lekeler miyokard boyunca karakterize edilir ve kare kare izlenerek sistol ve diastolde iki boyutlu görüntünün her iki boyutunda da lekenin yer değişimi ölçülebilir. Bu farklı lekelerin izlenmesi sayesinde aralarındaki uzaklıktan miyokardiyal segmentin strain ve strain rate değeri hesaplanabilir (Şekil 2.3) (16).

Strain ve strain rate değerini doku doppler velositelerinden elde etmek mümkündür. Ancak doku doppler temelli strain ve strain rate ölçümleri birçok hataya açıktır. Doppler temelli tekniklerin miyokard deformasyonu incelemesindeki en temel kısıtlılıklardan biri ultrason ışınlarının doku hareketine kıyasla açı bağımlı olmasıdır. Günümüzde kullanılan 2D benek izleme teknolojisi doku hızları ve deformasyonu açıdan bağımsız bir biçimde incelenebilmesini sağlamaktadır (16).



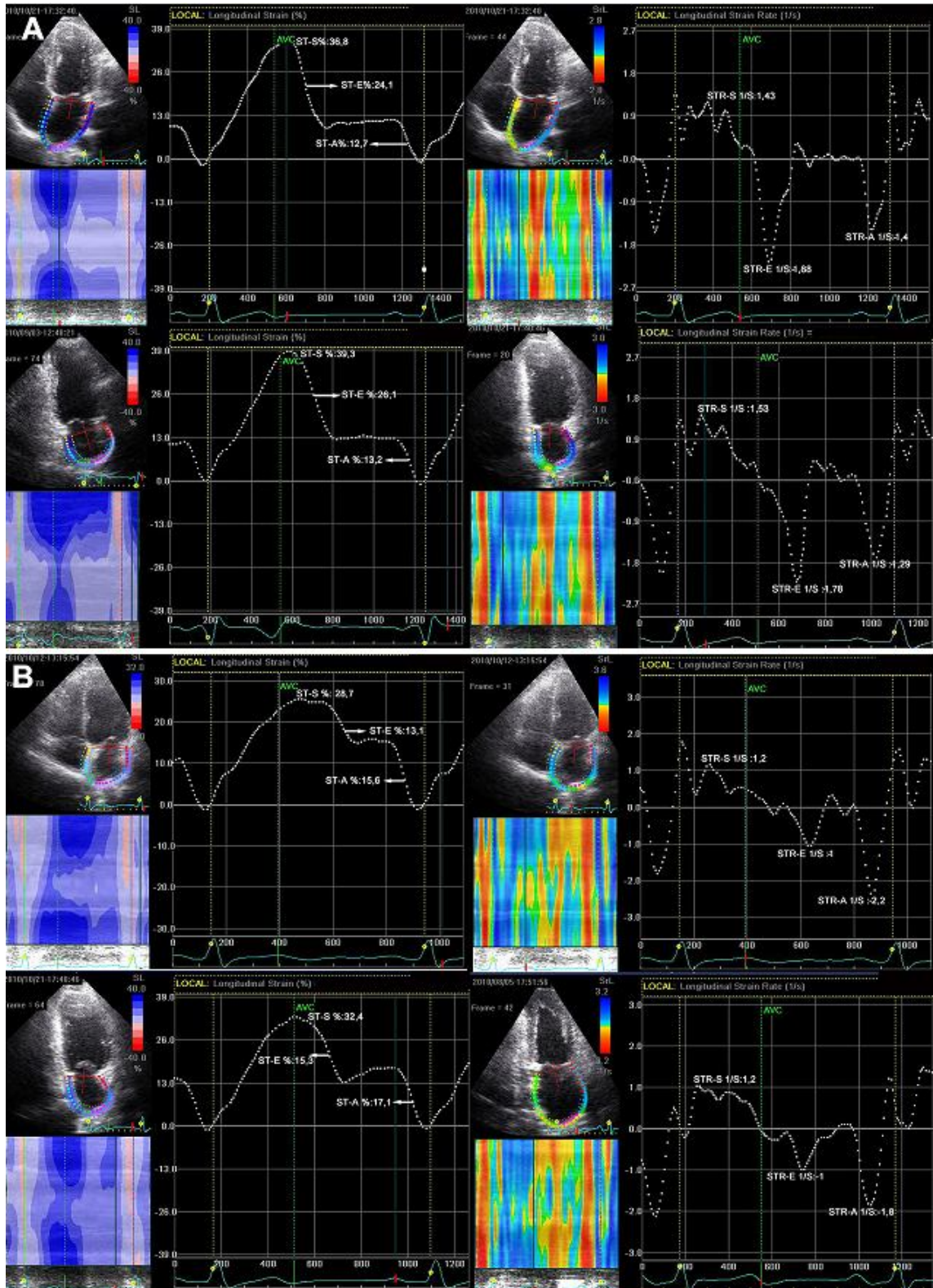
Şekil 2.3. 2D benek izleme yöntemi.

Strain, strain rate görüntüleme ve atriyal deformasyon

2D benek izleme yöntemi (speckle tracking) ile saptanan SA strain ve strain rate değerlerindeki anormallikler sistolik ve diastolik kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, inme ve kalp kapak hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda gösterilmiştir (104,105).

Ayrıca 2D benek izleme yöntemi sol atriyal endokardial kontraktilite ve pasif deformasyon hakkında daha direkt bir inceleme olanağı verir (106).

Sol atriyal strain değerlendirilirken; SA strain S değeri (S-S) sol atriyum rezervuar (depolama) fonksiyonunu, SA strain E değeri (S-E) iletim fonksiyonunu, SA strain A değeri (S-A) sol atriyum kontraktıl fonksiyonunu yansıtır. SA strain E değeri (S-E) ; SA S-S – SA S-A olarak saptanabilir. Benzer şekilde SA strain rate S (SR-S), SA strain rate E (SR-E) ve SA strain rate A (SR-A) değeri sırasıyla sol atriyum rezervuar, iletim ve kontraktıl fonksiyonunu yansıtmaktadır (107-108) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. 2D benek izleme yöntemi ile sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesi.

Atrial fibrilasyonda ise ventrikül sistolü sırasında oluşan atriyal uzama ve erken diastol esnasında meydana gelen atriyal kısalma azalmıştır. Ayrıca geç diastol fazında gerçekleşen atriyal kontraksiyon ise kaybolmuştur. Başka bir deyişle atriyal fibrilasyon ritmindeyken sol atriyum rezervuar ve iletim fonksiyonu bozulmaktadır (109).

Etkilenmiş SA strain değeri; atriyal fibrilasyonda SA'da gerçekleşen fibrozisin neden olduğu azalmış sol atriyum kompliyans ve rezervuar fonksiyonunun bir göstergesidir. Tüm bu bulgular atriyum dokusunda katılık (stiffness) artışına işaret eder ve AF esnasında atriyumda gerçekleşen yeniden şekillenme ise bu atriyal katılık (stiffness) artışına katkıda bulunur (110).

Daha önce bahsettiğimiz şekilde AF esnasında atriyumda gerçekleşen bu yeniden şekillenmeden sorumlu mekanizmalar fibrozis, miyosit hipertrofisi ve apoptozisdir. Bu mekanizmaların etkisi ile sol atriyum kompliyansı bozulur ve kompliyansı azalan atriyumda meydana gelen deformasyon miktarı da azalacaktır (111,112). Aynı zamanda SA'da gerçekleşen bu yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenme; AF rekürrensi ve devamlılığında çok önemli bir rol oynamaktadır (113).

Bizim çalışmamızın amacı da; kardiyoversiyon planlanan persistan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sol atriyum miyokardial deformasyon parametrelerinin kardiyoversiyon başarısını öngördürmedeki rolünü belirlemektir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Mart 2012 – Ocak 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, elektriksel kardiyoversiyon planlanan 60 hasta işlem öncesi değerlendirildi ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 40 nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hasta (23 erkek, 17 bayan) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm kişilere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair sözlü ve yazılı onayları alındı. Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Öncelikli olarak değerlendirmeye alınan kişilerden ayrıntılı tıbbi öykü alındı. Yaş, cinsiyet, hastalık, sigara alışkanlığı, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soygeçmişte kardiyovasküler hastalık yönünden aile öyküsü olup olmadığı ile ilgili verileri kaydedildi. Değerlendirmeye alınan kişilerin ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. 15 dakika istirahat sonrasında tansiyonları ölçüldü, 3 ölçüm yapıp ortalaması alındı. Antropometrik ölçümlerden boy, ağırlık ve bel çevresi, standart ölçüm aletleri kullanılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy², kg/m²) hesaplandı. Vücut yüzel alanı (VYA) Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı [VYA (m²): (boy (cm) X ağırlık (kg)) / 3600]^{1/2}]. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı [(((140-yaş) x ağırlık(kg)) / (plazma kreatinin(mg/dl) x 72)] x GF).

Rutin kan tetkikleri yapıldı. EKG tetkikine bakıldı. Sonrasında persistan atriyal fibrilasyonu olan ve ritm kontrolü için kardiyoversiyon planlanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar için tetkiklere devam edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. En az 1 hafta süre ile atriyal fibrilasyon ritminde olan (< 1 yıl) ve elektif kardiyoversiyon planlanan hastalar.
2. >18 yaş.
3. Bilgilendirme formunu okuyup kendi iradesiyle çalışmaya katılım onayı vermesi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Orta -Ciddi romatizmal ve dejeneratif kalp kapak hastalığı olan hastalar (orta-ciddi mitral yetmezliği ve/veya aort yetmezliği, mitral darlığı kapak alanı $< 1,5 \text{ cm}^2$, aort darlığı kapak alanı $< 1,5 \text{ cm}^2$).
2. Konjenital kalp hastalığı olan hastalar.
3. Akut kalp yetmezliği hastaları.
4. Mekanik protez kapağı olan hastalar
5. Hepatik yetmezlik olguları.
6. Solunum yetmezliği olguları.
7. Akut infeksiyon tablosunda olan hastalar.
8. Ekokardiyografik olarak görüntü penceresi dar olması ve/veya görüntü kalitesinin kötü olması,
9. İki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi (2D speckle tracking) yöntemi ile analiz imkanının görüntü kalitesi ve/veya görüntü penceresinin dar olması nedeniyle kısıtlı olduğu hastalar
10. Orta veya ileri böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$ veya $\text{GFR} < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$).
11. Malignite tanısı alan hastalar.
12. Hipertiroidi veya hipotiroidisi olan hastalar
13. Postoperatif atrial fibrilasyonu olan hastalar
14. TÖE'de SAA'da trombüs tespit edilen hastalar.

Hipertansiyon: Daha önceden hipertansiyon tanısı almış ve tedavi altında olan veya yapılan 3 ölçümün ortalaması $> 140/90 \text{ mmHg}$ olarak tespit edilen hastalar.

Diyabetes Mellitus: Daha önceden diyabet tanısı almış ve tedavi altında olan veya $\text{AKŞ} > 126 \text{ mg/dl}$ veya $\text{HbA1c} \geq \%6,5$ olarak tespit edilen hastalar.

Koroner Arter Hastalığı: Daha önceden angiografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar veya daha önceden miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalar.

Serebrovasküler Hastalık (SVO): Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına uygun olarak ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulguları olan hastalar.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların tümüne aynı doktor tarafından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi Laboratuvarında, 2-boyutlu, M-mod, pulsed-wave Doppler, renkli Doppler ekokardiyografik inceleme, 1.5-4.0 MHz transducer sistemine sahip Vivid 7 ultrason sistemi (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol yan pozisyonda standart parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört ve beş boşluk pencerelerinden yapıldı. Parasternal uzun aks görüntülerinde mitral kapağın hemen altından geçen kesitte, M-mode incelemesi ile interventriküler septum kalınlığı (İVS), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (PD), SV sistol sonu çapı (SVSÇ) ve SV diyastol sonu çapı (SVDÇ) ölçüldü. Parasternal uzun aks görüntüde; M- mod inceleme ile SA boyutu ölçüldü. Hastaların kalp hızları kaydedildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) Teichholz yöntemiyle hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi (SVK), Penn Convention formülü; $(1,04[(İVS+PD+SVDÇ)^3-(SVDÇ)^3]-13,6)$ ile hesaplandı. Sol ventrikül kas kitlesi Mosteller formülü ile hesaplanan vücut yüzeyi alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı.

Kardiyoversiyon öncesi ve kardiyoversiyon sonrası 1. günde; apikal 4 ve 2 boşlukta; saniyede 70 ile 90 görüntü alma hızı ile ardışık 3 siklusu içerecek şekilde dijital ortama kaydedilen görüntüler Echopac PC, Version 8, GE Healthcare adlı program ile analiz edilerek 6 segmentte iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografik inceleme gerçekleştirildi. Endokardial sınırlar manuel olarak tarandı ve program tarafından otomatik olarak epikardial sınırlar belirlenerek, ilgilenilen alan tüm atrial miyokardial duvarı içerecek şekilde ayarlandı. Analiz sonrası değerlendirilen 2'den fazla segmentte görüntü kalitesinin yetersiz olması durumunda ilgili görüntüler değerlendirme dışı bırakıldı.

Otomatik olarak hesaplanan sol atrial strain S (S-S) ve sol atrial strain rate S ve E (SR-S, SR-E) değerleri kayıt edildi. Apikal 4 ve 2 boşlukta elde edilen ve cihaz tarafından hesaplanan sol atrial strain ve strain rate değerlerinin ortalamaları alınarak çalışmamızda değerlendirildi.

SAVİ

Apikal 4 ve 2 boşluk görüntülemeye, sistol sonunda (maksimum sol atriyum boyutu) iki düzlem alan-uzunluk metodu kullanılarak sol atriyal volüm hesaplandı. Sol atriyal volümün, vücut yüzey alanı (VYA)'na bölünmesi ile SAVİ hesaplandı (iki düzlem alan-uzunluk formülü: SA volüm (ml veya cm³): $8/3\pi[(A1)(A2) / (L)]$)

Transözefageal Ekokardiyografi

Kardiyoversiyon öncesinde her hastaya 5 MHz multifaz proba; transözefageal ekokardiyografi yapıldı ve sol atriyal appendiks görüntülenerek trombus varlığı ekarte edildi. SAA'da trombus olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Elektriksel kardiyoversiyon ve klinik takip

Ekokardiyografik inceleme sonrasında uygun olan hastaların hastaneye yatışı yapıldı. Midazolam ile sedasyonu takiben ACC/AHA/ESC kılavuzlarının belirlediği şekilde anterolateral yaklaşımla Philips Heartstart XL bifazik defibrilatör cihazı ile senkronize olarak DCCV her hasta için 150 joule ile başlanarak, başarısız olması halinde sırasıyla 200 joule ve yine başarısız olması halinde 200 joule olmak üzere uygulandı. Bu üç denemenin ardından, anteroposterior yaklaşım ile son kez 200 joule ile DCCV uygulandı. Sonrasında atrial fibrilasyon devam ederse, işlem başarısız olarak kabul edildi.

Kardiyoversiyon sonrası hastalar 24 saat monitorize edildi. 24 saat monitörizasyon sonrasında sinus ritmi devam eden hastalar grup 1 (başarılı kardiyoversiyon), atriyal fibrilasyon tespit edilen hastalar grup 2 (başarısız kardiyoversiyon) olarak kabul edildi. Başarılı olunan hastalara işlem sonrasında rekürensi önlemek ve sinüs ritmi idamesi için antiaritmik tedavi [Amiodaron Hidroklorür 200 mg 3x1 (n:25)] başlandı ve kontrol poliklinik takiplerinde dozlar titre edildi. Ayrıca tüm hastalara en az 4 hafta boyunca INR değerleri 2 ile 3 arasında olacak şekilde oral antikoagülan tedavi başlandı. 4 hafta sonunda hastaların inme risk skorlarına göre OAK tedavileri düzenlendi. Tüm hastaların kardiyoversiyon sonrasında 1.gün ve 1.ay kontrollerinde EKG'leri değerlendirildi. Sinus ritmine dönen hastalara 1.ay kontrol zamanına kadar olan süre içinde; çarpıntı, ritm düzensizliği veya herhangi bir kardiyovasküler yakınması olması halinde kardiyoloji polikliniğine başvurmaları vurgulandı. Sonrasında Grup 1 hastalar 1. ay EKG'lerinde

sinus ritmi devam edenler grup 1A (rekürrens olmayan), atriyal fibrilasyon tespit edilenler grup 1B (rekürrens olan) olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) ve MedCalc 12.1.0 kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, ortanca, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kardiyoversiyon başarısı ve atriyal fibrilasyon tekrarlama riskini belirleyen değişkenleri saptamak için gruplar arası kıyaslama, sürekli değişkenler için t-testi veya Mann-Whitney U testi ile kategorik değişkenler için Fisher Exact test veya Ki-kare testi ile yapıldı. Kardiyoversiyon başarısı için; CV öncesi global sol atrial strain S (SA S-S), sol atrial strain rate S (SA SR-S) ve SAVİ parametreleri belirleyici bulundu. ROC eğrisi altında kalan alanlar her 3 parametre için karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya persistan atriyal fibrilasyonu olan ve elektif kardiyoversiyon planlanan 31-86 yaş aralığında ($63\pm12,9$) 40 hasta alındı. 23 hasta erkek (%57,5) ve 17 hasta kadın idi (%42,5). Hastaların CHA2DS2-VASc skoruna göre dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların SA çap ortalaması $4,49\pm0,3$ cm, SAVİ $43,8\pm13,3$ ml/m², SVEF %57,7 $\pm$ 7 olarak tespit edildi.

Tablo 4.1. Hastaların CHA2DS2-VASc skoruna göre dağılımı.

CHA2DS2-VASc skoru	Sayı (n)	Yüzde (%)
0	6	15
1	10	25
2	5	12,5
3	12	30
4	4	10
5	2	5
6	1	2,5
Toplam	40	100

Hastalar 1. gün EKG’inde sinus ritmi sağlananlar (n:25) (grup 1) ve atriyal fibrilasyon devam edenler (n:15) (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Daha sonra 1.gün EKG’inde sinus ritmi sağlanan hastalar (grup 1), 1.ay kontrollerinde EKG’si sinus ritmi olanlar (grup 1A) ve atriyal fibrilasyon olanlar (grup 1B) olmak üzere tekrar iki gruba ayrıldı.

Grup 1 ve grup 2’de yaş ortalaması sırasıyla $62,2\pm13$ yıl ve $64,6\pm12,9$ yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0,583). Grup 1 hastaların 16’sı erkek (%64), 9’u kadın (%36), grup 2 hastaların 7’si erkek (%46,7), 8’i kadın (%53,3) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0,283). Grup 1 ve 2 arasında VYA, VKİ, koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Grup 1’de 14 hastada hipertansiyon (%56), 9 hastada diyabetes mellitus (%36) mevcuttu. Grup 2’de 8 hastada hipertansiyon (%53,3), 5 hastada diyabetes mellitus (%33,3) mevcuttu. Grup 1 ve 2 arasında hipertansiyon ve diyabetes mellitus açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.2’de grup 1 ve grup 2’nin demografik verileri ve bu verilerin istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre demografik verileri.

Demografik veriler	Grup 1 (Başarılı kardiyoversiyon) N:25	Grup 2 (Başarısız kardiyoversiyon) n:15	P
Yaş, yıl	62,2±13	64,6±12,9	0,583
Cinsiyet K	9	8	0,283
E	16	7	
VKİ (kg/m ²)	28,7 (24,2-43,6)	29,3 (23,4-40,3)	0,812
VYA (m ²)	1,95±0,14	1,94±0,19	0,829
HT, n (%)	14 (56)	8 (53,3)	0,870
DM, n (%)	9 (36)	5 (33,3)	0,864
KAH, n (%)	4 (16)	1 (6,7)	0,633

VKİ: v c t kitle indeksi, VYA: v c t yüzey alanı, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus KAH: koroner arter hastalığı.

Ekokardiyografik olarak bakılan parametrelerde; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), SVD , SVS , SVK, SVK  açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. SA  ap değerleri grup 1 ve grup 2’de sırasıyla 4,44±0,41 cm ve 4,58±0,36 cm olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,28). SAV  değerleri grup 1 ve grup 2’de sırasıyla 35(22-64) ml/m² ve 49(44-72) ml/m² olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p< 0,001). SAV  değeri arttıkça kardiyoversiyon başarısının azaldığı tespit edildi.

Tablo 4.3’de grup 1 ve grup 2’nin konvansiyonel ekokardiyografi verileri ve bu verilerin istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların gruplara göre konvansiyonel ekokardiyografi verileri.

Ekokardiyografik veriler	Grup 1 (Başarılı kardiyoversiyon) n:25	Grup 2 (Başarısız kardiyoversiyon) n:15	P
SVD� (cm)	4,9±0,34	4,68±0,40	0,157
SVS� (cm)	3,3±0,44	3,1±0,31	0,137
EF (%)	57±7,54	58,8±6,1	0,664
Sol atriyum çapı (cm)	4,44±0,41	4,58±0,36	0,28
SV kitle (gr)	185,2±36,4	176,6±37	0,477
SV kitle indeksi (gr/ m ²)	94,9±18,2	91,5±19,9	0,585
SAV� (ml/m ²)	35 (22-64)	49 (44-72)	<0,001

SVD :Sol ventrikül diyastol sonu  ap, SVS :Sol ventrikül sistol sonu  ap, EF:Ejeksiyon fraksiyonu,SV:Sol ventrikül, SAV :Sol Atriyal Volüm İndeksi

Kardiyoversiyonun başarısız olduğu grupta (grup 2) kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain (S) ve global sol atrial strain rate S (SR-S), başarılı olan gruba (grup 1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Fakat her iki grup arasında kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain rate E (SR-E) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’de kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain ve strain rate değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kardiyoversiyon öncesi ölçülen global sol atrial strain ve strain rate değerleri.

Veriler	Grup 1 (Başarılı) n: 25	Grup 2 (Başarısız) n:15	p-değeri
Global SA S- S	8,84±1,6	7,52±0,9	0,011
Global SA SR-S	0,8±0,21	0,51±0,10	<0,001
Global SA SR-E	-0,969±0,153	-0,939±0,111	0,512

Global SA S-S : global sol atrial strain S, global SA SR-S:global sol atrial strain rate S,global SA SR-E: global sol atrial strain rate E

Tablo 4.5. Kardiyoversiyon sonrası 1.günde ölçülen global sol atrial strain ve strain rate değerleri.

Veriler	Grup 1 (Başarılı) n:25	Grup 2 (Başarısız) n:15	p-değeri
Global SA S- S	10,56±1,8	7,55±0,87	<0,001
Global SA SR-S	0,84±0,20	0,54±0,11	<0,001
Global SA SR-E	-0,97±0,14	-0,95±0,10	0,657

Global SA S-S : global sol atrial strain S, global SA SR-S:global sol atrial strain rate S,global SA SR-E: global sol atrial strain rate E

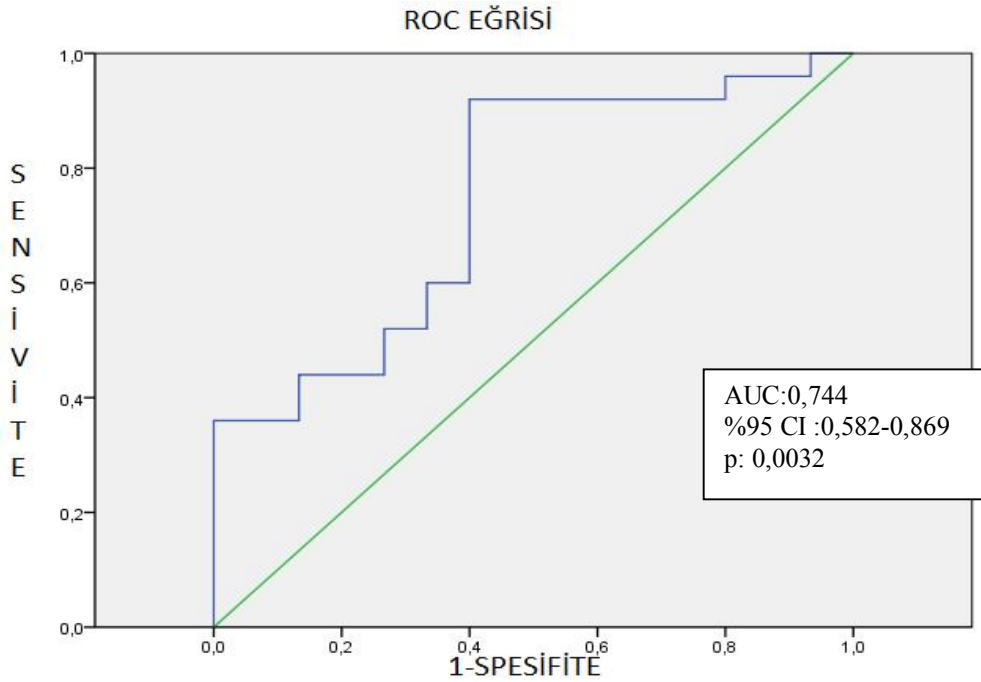
Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların SAVİ değeri; kardiyoversiyon öncesi ölçülen sol atriyal strain S (SA S-S) ve sol atriyal strain rate S (SA SR-S) değeri ile ilişkili bulundu.

Tablo 4.6. Kardiyoversiyon öncesi ölçülen global SA S-S ve SA SR-S ile SAVİ'nin korelasyon analizi.

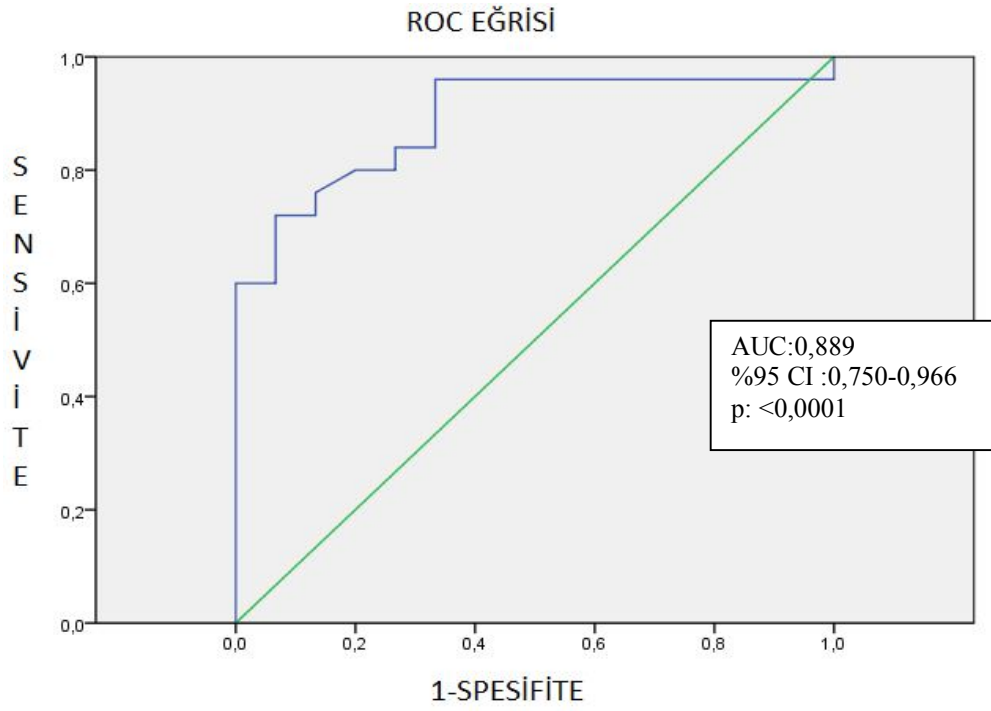
	SAVİ	P değeri
Global SA S-S	$r = -0,3605$	0,0223
Global SA SR-S	$r = -0,684$	< 0,001

Global SA S-S : global sol atrial strain S, global SA SR-S: global sol atrial strain rate S, r: korelasyon katsayısı

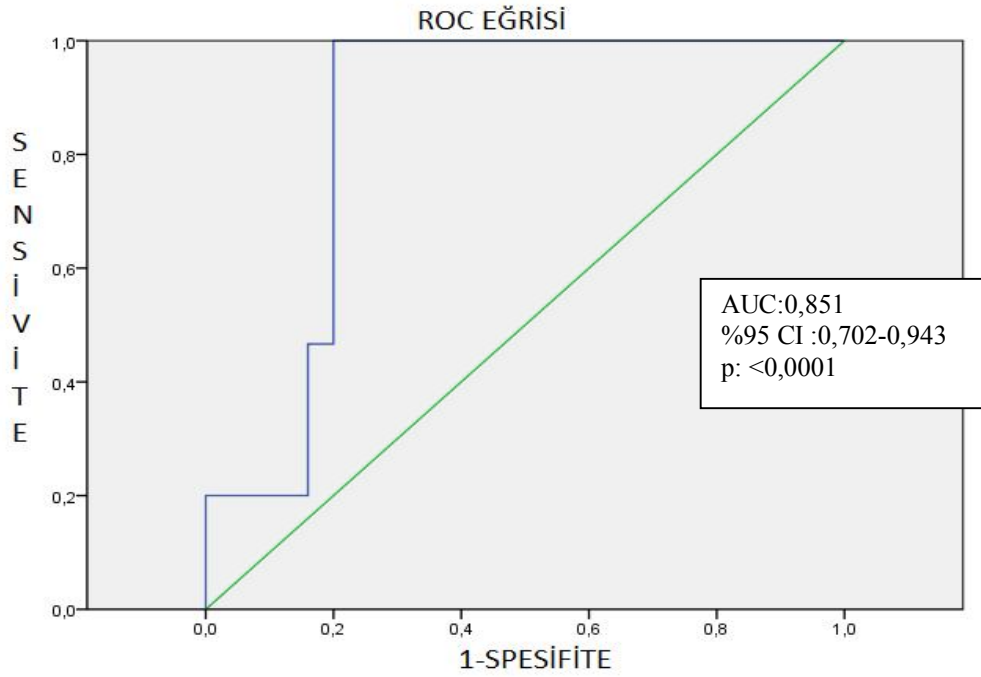
Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye kullanılan parametrelerden kardiyoversiyon öncesi bakılan global sol atrial strain S (SA S-S) ve sol atrial strain rate S (SA SR-S); SAVİ ile yüksek derecede korele bulunduğu için bu parametreler için logistik regresyon analizi uygulanmadı. ROC analizi ile karşılaştırıldığında eğri altında kalan alan SAVİ için $0,851 \pm 0,065$ iken, global SA S-S için $0,744 \pm 0,082$, global SA SR-S için $0,889 \pm 0,053$ olarak tespit edildi. Her üç parametre için eğri altında kalan istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (global SA S-S **p:0,0032**; global SA SR-S **p<0,001** ve SAVİ **p<0,001**) Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye en ayırt edici SAVİ değeri 39 ml/m² olarak bulundu (duyarlılık: %80, özgüllük: %100). Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye en ayırt edici global sol atrial strain S değeri %7,465 (duyarlılık: %92, özgüllük: %60), global sol atrial strain rate S değeri 0,7 (duyarlılık: %72, özgüllük %93) olarak bulundu.



Şekil 4.1. Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye kullanılan parametrelerden global sol atrial strain S değerinin ROC eğrisi.



Şekil 4.2. Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye kullanılan parametrelerden global sol atrial strain rate S değerinin ROC eğrisi.



Şekil 4.3. Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye kullanılan parametrelerden SAVI değerinin ROC eğrisi.

Kardiyoversiyon sonrasında sinus ritmi sağlanan hastalar (n:25), 1. ay EKG'lerine göre sinus ritmi devam edenler grup 1A (n:18) ve atriyal fibrilasyon tekrarlayanlar grup 1B (n:7) olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Grup 1A ve grup 1B'de yaş ortalaması sırasıyla 61,5 (min:31-max:80) yıl ve 66 (min:49- max:80) yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0,193). Grup 1A hastaların 12'si erkek (%66,7), 6'sı kadın (%33,3), grup 1B hastaların 4'ü erkek (%57,1), 3'ü kadın (%42,9) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0,673). Grup 1A ve 1B arasında VYA, VKİ, DM, HT, koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.7'de grup 1A ve grup 1B'nin demografik verileri ve bu verilerin istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların gruplara göre demografik verileri.

Demografik veriler	Grup 1A (SR devam edenler) n: 18	Grup 1B (AF'ye dönenler) n:7	P
Yaş (yıl)	61,5 (31-80)	66(49-80)	0,193
Cinsiyet K E	6 12	3 4	0,673
VKİ (kg/m ²)	28,8(24,2-33,2)	28,2(26,2-43,6)	0,904
VYA (m ²)	1,99(1,67-2,1)	1,93(1,64-2,21)	0,904
HT, n(%)	9(50)	5(71.4)	0,407
DM, n(%)	6(33,3)	3(42,9)	0,673
KAH, n(%)	2(11.1)	2(28,6)	0,548

SR: sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon, VKİ: vücut kitle indeksi, VYA: vücut yüzey alanı, HT: hipertansiyon, DM : diyabetes mellitus, KAH : koroner arter hastalığı

Grup 1A ve 1B arasında ekokardiyografik olarak bakılan parametrelerde; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), SVDÇ, SVSÇ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Gruplar arasında SVK ve SVKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. SA çap değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (**p: 0,005**). Grup 1A ve grup 1B'de sırasıyla 4,3 cm (3,8-4,8) ve 5,0 cm (4,0-5,4) cm olarak ölçüldü. SAVİ değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**p<0,001**). Grup 1A ve grup 1B'de sırasıyla 33 ml/m² (22-39) ve 63 ml/m² (38-64) olarak hesaplandı

Tablo 4.8’de grup 1A ve grup 1B’nin konvansiyonel ekokardiyografi verileri ve bu verilerin istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların gruplara göre konvansiyonel ekokardiyografi verileri.

Ekokardiyografik veriler	Grup 1A (SR devam edenler) n:18	Grup 1B (AF’ye dönenler) n:7	P
SVDÇ (cm)	4,75 (4,3-5,5)	5,0 (4,4-5,4)	0,260
SVSÇ (cm)	3,1 (2,4-4,3)	3,4 (3,0-4,0)	0,314
EF (%)	60,5 (35-65)	55 (50-65)	0,394
Sol atriyum çapı (cm)	4,3 (3,8-4,8)	5,0 (4,0-5,4)	0,005
SV kitle (gr)	173,1 (132,3-226,4)	220,5 (128-264,4)	0,049
SV kitle indeks (gr/m ²)	93,45 (67,7-112,4)	109,1 (68,1-140,4)	0,018
SAVİ (ml/m ²)	33 (22-39)	63 (38-64)	<0,001

SVDÇ:Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSÇ:Sol ventrikül sistol sonu çap, EF:Ejeksiyon fraksiyonu,,SV:Sol ventrikül, SAV İ: Sol Atriyal Volüm İndeksi, SR : sinus ritmi, AF : atriyal fibrilasyon

1. ay EKG’lerine göre sinus ritmi devam edenler grup 1A (n:18) ve atriyal fibrilasyon tekrarlayanlar grup 1B (n:7) olacak şekilde iki gruba ayrıldığında kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain rate S (SR-S), sinus ritmi devam eden grupta atriyal fibrilasyon tekrarlayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Her iki grup arasında kardiyoversiyon öncesi ölçülen global sol atrial strain S (SA S-S) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesine karşın; kardiyoversiyon sonrası ölçülen global sol atrial strain S değeri (SA S-S) sinus ritmi devam eden grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Fakat her iki grup arasında kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain rate E (SR-E) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.9 ve 4.10’da kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen sol atrial strain ve strain rate değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Kardiyoversiyon öncesi ölçülen sol atrial strain ve strain rate değerleri.

Veriler	Grup 1A (SR devam edenler) n :18	Grup 1B (AF'ye dönenler) n: 7	p-değeri
Global SA S-S	8,44 (6,40-13,8)	8,40 (7,60-9,20)	0,333
Global SA SR-S	0,87 (0,53-1,28)	0,56 (0,42-0,71)	<0,001
Global SA SR-E	-0,99 (-1,20 - -0,71)	-0,91 (-1,01 - -0,84)	0,204

Global SA S-S : global sol atrial strain S, global SA SR-S:global sol atrial strain rate S, global SA SR-E: global sol atrial strain rate E

Tablo 4.10. Kardiyoversiyon sonrası 1.günde ölçülen sol atrial strain ve strain rate değerleri.

Veriler	Grup 1A (SR devam edenler) n:18	Grup 1B (AF'ye dönenler) n:7	p-değeri
Global SA S-S	10,48 (8,18-15,97)	9,15 (8,15-10,62)	0,004
Global SA SR-S	0,92 (0,61-1,33)	0,61 (0,46-0,73)	<0,001
Global SA SR-E	-0,99 (-1,24 - -0,72)	-0,91 (-1,01 - -0,71)	0,115

Global SA S-S : global sol atrial strain S, global SA SR-S:global sol atrial strain rate S,global SA SR-E: global sol atrial strain rate E

5. TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon kardiyak morbidite ve mortalite artışına neden olan aritmilerin başında gelir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda mortalite, normal sinüs ritmi olan hastaların yaklaşık iki katı olup; altta yatan kalp hastalığının şiddetiyle ilişkilidir. Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında toplam mortalite 100 kişi-yılı başına 6.8 bulunmuştur (7,21) Sol atriyum kompliyansında azalma ile birlikte SA basınç artışı, atriyal fibrilasyon başlamasında ve devamında önemli rol oynar. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmi sağlanması ve idamesi sol atriyal dilatasyonu ve AF'nun zararlı etkilerini önleyerek atriyal kardiyomiopatinin gelişmesini engeller (114).

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda SA miyokardial deformasyon özelliklerinin CV başarısı ve sinüs ritmi idamesindeki rolü daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmekle birlikte bu konudaki veriler sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalar AF'nu olan hastaların SA miyokard deformasyon değerlerinin normal sinüs ritminde olan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında azalmış olduğunu ortaya koymuştur (8,15,115,116).

Giovanni ve arkadaşları, kardiyoversiyon uygulanan 3 aydan kısa süreli lone AF hastalarında yapılan bir çalışmada; sol atriyum miyokard deformasyon özelliklerinin tüm duvarlarda azaldığını saptamış ve kardiyoversiyon öncesi bakılan pik sistolik strain ve strain rate değerlerini rekürrens grubunda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Erken diastolik atriyal miyokardiyal velosite, strain ve strain rate arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır (8). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AF nedeni ile kardiyoversiyon uygulanan hastaların takibinde, erken diastolik SR değerinin rekürrens gelişenlerde düşük olduğu bulunmuş ve bu değer başarının prediktörü olarak değerlendirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda ise; kardiyoversiyon öncesi ve sonrası 1.günde ölçülen sol atriyal SR E (erken diastolik SR) değerleri arasında; hem başarılı ve başarısız grup hem de rekürrens olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi. Atriyum erken diastolde ventrikül gevşerken pasif bir şekilde pulmoner venlerden gelen kanı sol ventriküle iletmekle görevlidir. Erken diastol esnasında atriyal fonksiyonlar büyük ölçüde sol ventrikül kompliyansından etkilenir. Bu bulgu erken diastolde strain ve strain rate değerleri ile sol ventrikül global diastolik fonksiyon indeksleri arasındaki güçlü korelasyon ile ortaya konmuştur. Di Salvo ve arkadaşları da erken diastolde atriyumda oluşan deformasyonu daha çok sol ventrikül

diyastolik fonksiyonları ile ilişkilendirmektedir (8). Bu sebeple erken diyastolde atriyal deformasyon özellikleri açısından gruplar arasında fark olmaması beklenen bir bulgudur.

Yapılan çalışmalarda, SA strain ve strain rate değerleri doku Doppler yöntemi ile incelenmiştir (8,115). Doku Doppler temelli çalışmalarda yapılan analizler sol atriyal dokunun spesifik segmentleri ile sınırlı kalmıştır. 2D benek izleme yöntemi ile strain görüntüleme, SA duvarın tüm segmentlerini inceleme olanağı sağlar. Bu yöntem ile sol atriyum endokard kontraktilitesi ve pasif deformasyon özellikleri daha aşikar olarak ortaya konabilmektedir (117).

Mitral yetmezliği ve PAF öyküsü olan hastalarda yapılan bir çalışmada; hastalar yalnız mitral yetmezliği ve PAF öyküsü+mitral yetmezliği olan hastalar olarak 2 gruba ayrıldığında, PAF öyküsü olan hastalarda 2D benek izleme yöntemi ile saptanan SA global strain değerleri paroksizmal atriyal fibrilasyon öyküsü olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (118). Mitral yetmezliği olan hastalarda AF gelişimi, sol atriyal elektriksel homojeniteyi olumsuz yönde etkileyen sol atriyal miyopati, remodeling ve fibrosis ile açıklanabilir. Mitral yetmezliğinde paroksizmal AF, sol atriyal miyokardial rezervuar fonksiyonunda azalma ile ilişkili olup, 2D benek izleme yöntemi bu hastalarda sol atriyum disfonksiyonunu noninvaziv olarak değerlendirme olanağı sağlamaktadır. CABG operasyonu geçiren ve operasyon öncesi sinüs ritmi olan 70 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, postoperatif AF gelişen hastalarda, preoperatif dönemde benek izleme yöntemi ile saptanan SA strain ve strain rate değeri gelişmeyenlere göre daha düşük saptanmıştır. İleri yaş ve sol atriyal volüm yanında, sol atriyal disfonksiyonun göstergesi olarak SA strain ve strain rate değerlerinde azalma, postoperatif AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak bulunmuştur (119).

Hwang ve arkadaşlarının, radyofrekans ablasyon uygulanan 40 paroksizmal AF hastası ve 40 sağlıklı gönüllüyü içeren bir çalışmada, benek izleme yöntemi ile atriyal miyokardiyal deformasyon özellikleri incelemiş ve global strain ve sistolik SR, değerleri AF hastalarında sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır. RFA uygulanan hastalarda 9 aylık takip sonucunda rekürrens oranları cinsiyet, SAVİ ve global strain ile ilişkili bulunmuştur (120). Mirza ve ark.'larının yaptığı çalışmada, RFA sonrası görülen AF rekürrenslerinde, azalmış SA strain değerleri bağımsız bir prediktör olarak öne sürülmüştür (121). Bizim çalışmamızda da kardiyoversiyonun başarısız olduğu grupta, CV öncesi ve CV sonrası 1. günde ölçülen global SA strain S (S-S) ve

global SA strain rate S (SR-S) deęerleri daha dūřuk saptandı. Ayrıca bařarılı CV sonrası 1.ayda rekūrens geliřen hastalarda benek izleme yōntemi ile ōlçūlen SA strain rate S (SA SR-S) deęeri sinūs ritmi devam eden hastalarla karřılařtırıldıęında anlamlı olarak daha dūřuk saptandı. Birçok çalıřmada atriyal fibrilasyonun neden olduęu atriyal yeniden řekillenmenin, deęiřik derecelerde fibrozis, atriyal miyosit hipertrofisi, bozulmuř miyofibril organizasyonu ve apoptozise baęlı olduęu gōsterilmiřtir (122,123). Atriyal strain parametrelerinin altta yatan fibrozis ile iliřkisi de kanıtlanmıřtır. Bu bulgular ıřıęında, atriyal fibrilasyonda gōzlenen sol atriyal katılık artıřı sol atriyum rezervuar fonksiyonunda azalmaya sebep olmakta ve 2D benek izleme yōntemi ile saptanan SA S-S ve SA SR-S deęerleri rezervuar fonksiyonun bir gōstergesi olarak CV bařarısını ve sinūs ritmi idamesini belirlemede ōnemli bilgiler saęlamaktadır. Ancak persistan AF sūresinin, SA strain'nin prediktif deęeri üzerinde etkili olabileceęi de dūřūnūlmektedir.

Shaikh ve arkadaşlarının yaptıęı 46 persistan AF hastasını içeren prospektif bir kardiyoversiyon çalıřmasında, AF olan grupta SA strain deęerleri saęlıklı grupla karřılařtırıldıęında dięer çalıřmalarla benzer řekilde dūřuk bulunmuřtur. CV sonrası sinūs ritmi saęlananlarda; 1.gūnde ōlçūlen pik sistolik longitudinal strain deęeri, CV ōncesi ōlçūlen deęere gōre anlamlı olarak daha yūksək saptanmıřtır. Ayrıca 6 aylık izlemde, SA strain deęerindeki deęiřim (CV sonrası ōlçūlen SA strain - CV ōncesi ōlçūlen SA strain) sinūs ritminde kalanlarda, rekūrens geliřenlere gōre anlamlı olarak daha yūksək bulunmuřtur (124). Bizim alıřmamızda, CV ōncesi ōlçūlen global SA strain S deęeri, 1.ayda sinūs ritminde olanlar ile rekūrens geliřenler kıyaslandıęında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gōstermemesine raęmen, CV sonrası 1.gūnde ōlçūlen global SA strain S deęeri sinūs ritmi devam eden hastalarda anlamlı řekilde yūksək bulunmuřtur [CV sonrası 1.gūn ōlçūlen global SA S-S : 10,48 (8,18-15,97), 9,15 (8,15-10,62), p: 0,004]. Atriyal fibrilasyonu olan ve sinūs ritmi saęlanan hastalarda; sol atriyum fonksiyonlarında gōzlenen dūzelme fonksiyonel olumlu atriyal yeniden řekillenme (remodeling) olarak deęerlendirilir (125). Thomas ve ark.'ları kronik AF'nu olan 37 hastanın CV ōncesi ve sonrası 1.gūn, 1.ay ve 6.ay takiplerinde sol atriyum fonksiyonlarını strain rate gōrūntūleme ile deęerlendirmiř, CV sonrası geç atriyal strain rate deęerlerinin giderek arttıęını tespit etmiřtir (126). Sol atriyal strain deęerlerinde CV sonrası erken dōnemde gōzlenen dūzelme, yapısal olumlu yeniden řekillenme yanısıra

atriyal kontraksiyonun yeniden sağlanmasına bağlı olabilir (124). CV sonrası atriyal fonksiyonlarda en belirgin iyileşmenin, 4 hafta içinde gözlemlendiği bildirilmektedir (126).

Marchese ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SAVİ, CV başarısını ve başarılı CV sonrası sinüs ritmi idamesini öngörmede kullanılabilecek güçlü ve bağımsız bir parametre olarak öne sürülmüştür (127). Bu çalışmanın ROC analizinde SAVİ, anteroposterior SA çapa kıyasla daha duyarlı ve özgül bir parametre olarak bulunmuştur. Paroksizmal atriyal fibrilasyonun eşlik ettiği hipertansif hastalarda yapılan başka bir çalışmada SAVİ ve SVKİ, normal gruba göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (128). Hipertansiyon, SV duvar stresini artırarak miyosit hipertrofisine ve miyokardiyal fibrozise neden olur. Azalmış miyokardiyal relaksasyon ve artmış SV diyastolik kalınlık neden olur. SV diyastolik dolum basıncı artışına bağlı olarak izlenen sol atriyal genişleme, SV diyastolik disfonksiyonun göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da SAVİ değeri, CV öncesi ölçülen SA strain S ve SA strain rate S değerleri ile korele bulundu. Kardiyoversiyonu başarılı olan hastalarda SAVİ değerleri, başarısız olanlar ile karşılaştırıldığında, daha düşük saptandı [35 ml/m² (22-64), 49 ml/m² (44-72); p < 0,001]. Benzer şekilde başarılı kardiyoversiyon sonrası 1.ayda sinüs ritmi devam eden hastalarda SAVİ, SVK ve SVKİ değerleri rekürrens gelişen hastalar ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı.

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmamız prospektif bir çalışma olmasına rağmen hasta sayısının az olması ve kardiyoversiyon sonrası takip süresinin kısa olması önemli kısıtlılıklarıdır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ekokardiyografik takip çalışmaları, sinüs ritmini sağlamada ve idame etmede belirleyici olduğu düşünülen parametrelerin değerini daha net olarak ortaya koyacaktır.

6. SONUÇLAR

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda SA çap, SAVİ gibi ekokardiyografik parametrelerin CV başarısı ile ilişkisi gösterilmiştir. Biz çalışmamızda, persistan atriyal fibrilasyonlu hastalarda CV başarısını belirlemede, mevcut parametrelere ek olarak atriyal miyokard deformasyon parametrelerinin rolünü gösterdik. Sol atriyal strain rate S değeri, kardiyoversiyon başarısını öngörmeye en az SAVİ kadar duyarlı ve özgül bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

Özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek atriyal miyokard deformasyon parametreleri hakkında ayrıntılı bilgi sağlayacak 2D benek izleme yöntemi, persistan atriyal fibrilasyonlu hastaların kardiyoversiyon öncesi değerlendirilmesinde klinik pratikte önemli rol oynayabilir.

7. ÖZET

ATRİYAL FİBRİLASYONDA KARDİOVERSİYON BAŞARISINI BELİRLEMEDE ATRİYAL MİYOKARD DEFORMASYON PARAMETRELERİNİN ROLÜ

Çalışmanın amacı, kardiyoversiyon planlanan persistan atriyal fibrilasyonlu hastalarda konvansiyonel ekokardiografik ölçümlere ek olarak benek izleme yöntemi ile ölçülen sol atrial miyokard deformasyon parametrelerinin kardiyoversiyon başarısını öngördürmedeki rolünü araştırmaktır.

Mart 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, elektriksel kardiyoversiyon planlanan 60 hasta işlem öncesi değerlendirildi ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 40 persistan atriyal fibrilasyonlu hasta (23 erkek, 17 bayan) çalışmaya alındı. Ekokardiografik inceleme sonrasında uygun olan hastaların hastaneye yatırışı yapıldı. Midazolam ile sedasyonu takiben ACC/AHA/ESC kılavuzlarının belirlediği şekilde anterolateral yaklaşımla Philips Heartstart XL bifazik defibrilatör cihazı ile DC CV her hasta için 150 joule ile başlanarak, başarısız olması halinde sırasıyla 200 ve yine başarısız olması halinde 200 joule olmak üzere uygulandı. Bu üç denemenin ardından, anteroposterior yaklaşım ile son kez 200 joule ile DC-CV uygulandı. Sonrasında atriyal fibrilasyon devam ederse, işlem başarısız olarak kabul edildi. Kardiyoversiyon sonrası hastalar 24 saat monitorize edildi. 24 saat monitörizasyon sonrasında sinus ritmi devam eden hastalar grup 1 (başarılı kardiyoversiyon), atriyal fibrilasyon tespit edilen hastalar grup 2 (başarısız kardiyoversiyon) olarak kabul edildi. Grup 1 hastalar 1. ay EKG'lerinde sinus ritmi devam edenler grup 1A (rekürrens olmayan), atriyal fibrilasyon tespit edilenler grup 1B (rekürrens olan) olarak kabul edildi.

Kardiyoversiyonun başarısız olduğu grupta (grup 2) kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain (S) ve global sol atrial strain rate S (SR-S), başarılı olan gruba (grup 1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Fakat her iki grup arasında kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain rate E (SR-E) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Kardiyoversiyon başarısını öngörmede kullanılan parametrelerden kardiyoversiyon öncesi bakılan global sol atrial strain S (SA S-S), sol atrial strain rate S (SA SR-S) ve SAVİ, ROC analizi ile

karşılaştırıldığında eğri altında kalan alan SAVİ için $0,851 \pm 0,065$ iken, global SA S-S için $0,744 \pm 0,082$, global SA SR-S için $0,889 \pm 0,053$ olarak tespit edildi. Her üç parametre için eğri altında kalan istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (global SA S-S **p:0,0032**; global SA SR-S **p<0,001** ve SAVİ **p<0,001**) Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye en ayırt edici SAVİ değeri 39 ml/m^2 olarak bulundu (duyarlılık: %80, özgüllük: %100). Kardiyoversiyon başarısını öngörmeye en ayırt edici global sol atrial strain S değeri %7,465 (duyarlılık: %92, özgüllük: %60), global sol atrial strain rate S değeri 0,7 (duyarlılık: %72, özgüllük: %93) olarak bulundu.

1. ay EKG'lerine göre sinus ritmi devam edenler grup 1A (n:18) ve atriyal fibrilasyon tekrarlayanlar grup 1B (n:7) olacak şekilde iki gruba ayrıldığında kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain rate S (SR-S) ; sinus ritmi devam eden grupta, AF tekrarlayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Her iki grup arasında kardiyoversiyon öncesi ölçülen global sol atrial strain S (SA S-S) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesine karşın; kardiyoversiyon sonrası ölçülen global sol atrial strain S değeri (SA S-S) sinus ritmi devam eden grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Fakat her iki grup arasında kardiyoversiyon öncesi ve sonrası ölçülen global sol atrial strain rate E (SR-E) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Bizim çalışmamızda mevcut parametrelere ek olarak atriyal miyokard deformasyon parametrelerinin; persistan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda CV başarısını belirlemede rol oynayabileceğini gösterdik. Aynı zamanda global sol atriyal strain rate S değerini; kardiyoversiyon başarısını öngörmeye en az SAVİ kadar duyarlı ve özgül bir parametre olarak tespit ettik.

Bu bulguların ışığında, klinik pratikte persistan atriyal fibrilasyon hastalarının kardiyoversiyon öncesi değerlendirilmesinde 2D benek izleme yöntemi ile ölçülen sol atriyal miyokard deformasyon parametreleri sol atriyum fonksiyonları hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlayacak, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, elektriksel kardiyoversiyon, sol atriyum çapı, sol atriyal volüm indeksi, sol atriyal strain, sol atriyal strain rate.

8. ABSTRACT

THE ROLE OF ATRIAL MYOCARDIAL DEFORMATION PARAMETERS IN PREDICTION OF CARDIOVERSION SUCCESS IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

The aim of the study was to determine the role of atrial deformation parameters in prediction of conversion to sinus rhythm in persistent atrial fibrillation patients.

Between March 2012 and January 2013, 60 patients with persistent atrial fibrillation were evaluated before cardioversion in Akdeniz University Cardiology outpatient clinic. And 40 patients (23 male, 17 female) who met the inclusion criteria were evaluated in the study. After echocardiographic evaluation suitable patients were hospitalized. After sedation with IV midazolam, as designated by the ACC/AHA/ESC guidelines, DCCV was performed with Philips Heartstart XL biphasic defibrillator device with anterolateral approach. The DCCV was performed for each patient starting with 150J and in case of unsuccessful the CV was performed with increasing the energy to 200J and 200J respectively. And in case of unsuccessful the CV was again performed with 200 J with anteroposterior approach. The cardioversion procedure was accepted as unsuccessful if sinus rhythm could not be achieved despite all attempts. Patients were monitored after procedure for 24 hours. At the end of 24 hours, if sinus rhythm were maintained patients were accepted in group 1 (successful cardioversion), if not accepted in group 2 (unsuccessful cardioversion). Patients in group 1 were accepted in group 1A (not recurrent) if the sinus rhythm was maintained at the end of 1 month, if not accepted in group 1B (recurrent).

In the cardioversion unsuccessful patients (group 2), global left atrial strain (LA strain S) and global left atrial strain rate S (LA strain rate S) parameters were lower than the patients with successful cardioversion (group 1), and the difference was statistically significant. However global left atrial strain rate E (LA strain rate E) parameters were not different among groups. To predict the success of cardioversion, LA strain, strain rate and LAVI parameters were compared with ROC analysis. The area under curve for LAVI was $0,851\pm0,065$, for global LA strain S it was $0,712\pm0,058$ and for global LA strain rate S it was $0,889\pm0,053$. The area under curve for both of the parameters were statistically significant (LAVI, global LA strain S and LA strain rate S; $p<0,001$,

p:0,0032, p:<0,001 respectively). The most distinctive LAVI value to estimate the success of cardioversion was found as 39 ml/m² (sensitivity: 80%, specificity: 100%). The most distinctive global LA strain S value to estimate the cardioversion succes was found as 7,465% (sensistivity: 92%, specifity: 60%) and global LA strain rate S value was found as 0,7 (sensitivity: 72%, specificity: 93%).

Patients with successful cardioversion were grouped according to electrocardiography recorded one month after cardioversion; sinus rythm (group 1A) and reccurent atrial fibrillation (group 1B). In group 1A global left atrial strain rate S parameters recorded before and after cardioversion were found to be higher than group 1B patients and the difference was statistically significant. Global left atrial strain S parameter recorded before cardioversion was not different among group 1A and group 1B patients. Group 1A patients have higher global left atrial strain S values than group 1B which were recorded after cardioversion, and the difference was statistically significant. The global left atrial strain rate E parameter was not different among group 1A and group 1B.

In our study, we showed that left atrial myocardial deformation parameters can also be used to estimate cardioversion success in persistant atrial fibrillation, likewise conventional echocardiographic parameters. Besides, we showed similiar sensitivity and specifity of left atrial strain rate S parameter and left atrial volume index in estimating the cardioversion success.

Left atrial miyocardial deformation parameters determined by 2D speckle tracking is a useful, sensitive and specific noninvasive method to evaluate left atrial functions and to estimate cardioversion success in persistant atrial fibrillation patients.

Key words: Atrial fibrillation, electrical cardioversion, left atrial strain, left atrial strain rate, left atrial volume index.

9. KAYNAKLAR

- 1) Lip Gregory YH, Gareth BD. History, epidemiology and importance of atrial fibrillation. BMJ: British Medical Journal 1995; Vol. 311, No. 7016: 1361-3.
- 2) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Europace 2006; 8: 651-745.
- 3) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley Study. Heart 2001; 86: 516-21.
- 4) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370-5.
- 5) AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
- 6) Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667-77.
- 7) Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2010; 31: 2369-429.
- 8) Di Salvo G, Caso P, Piccolo R. Atrial Myocardial Deformation Properties Predict Maintenance of Sinus Rhythm After External Cardioversion of Recent – Onset Lone Atrial Fibrillation: A Color Doppler Myocardial Imaging and Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Study. Circ 2005; 112: 387-95.
- 9) Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a populationbased study. J Am Coll Cardiol 2003; 41(6): 1036-43.
- 10) Akdemir B. Kardiyoversiyon planlanan non valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyal volüm indeksinin sinüs ritmi sağlanmasında ve idamesindeki yeri ve M-mode sol atriyum çapı ile etkinliğinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi 2011; 1-59
- 11) Brodsky MA, Byron JA, Capparelli EV. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. Am J Cardiol 1989; 63: 1065-8.
- 12) Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor or arrhythmia? Pacing Clin Electrophysiol 1986; 9: 1095-100.
- 13) Aime Sempe C, Folliguet T, Rucker Martin C. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1577-86.
- 14) Sirbu C, Martyniak A, D'hooge J. A comparative assessment of left and right atrial function in healthy subjects using strain /strain rate imaging. Eur Heart J 2004; 25: 2873.

- 15) Türeli Oktay H. Atrial fibrilasyonlu hastalarda atriyal miyokardiyal fonksiyonların kardiyoversiyon öncesi ve sonrasında atriyal fibrilasyon rekürrensini öngördürmedeki yeri. Uzmanlık Tezi 2009; 1-56.
- 16) Marcucci C, Lauer R, Mahajan A. New Echocardiographic Techniques for Evaluating Left Ventricular Myocardial Function. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2008; 12(4): 228-47.
- 17) Saraiva R, Demirkol S, Buakhamsri A. Left Atrial Strain Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Represents a New Tool to Evaluate Left Atrial Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 172-80.
- 18) Waldo AL, Van Wagoner DR. Atrial Fibrillation: In: PM Spooner, MR Rosen (eds.) *Foundations of Cardiac Arrhythmias. Basic Concepts and Clinical Approaches*. New York, Marcel Dekker Inc 2001; 479-512.
- 19) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Euro Heart J* 2001; 22: 1853-23.
- 20) Rodney HF. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-78.
- 21) Demir E, Zoghi M. Atrial Fibrilasyon Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2010; 3(3): 4-8.
- 22) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannal W B, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- 23) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- 24) Maggioni AP, Latini R, Carson PE. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val- HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
- 25) Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 742-8.
- 26) Murthy SC, Law S, Whooley BP, Alexandrou A, Chu KM, Wong J. Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(4): 1162-7.
- 27) The AFFIRM Investigators: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.
- 28) Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448 e1–e19.

- 29) Greenlee RT, Chyou P, Granada J. Incidence of primary versus secondary atrial fibrillation: a population-based study from the Marshfield Epidemiologic Study Area. *Circulation* 2003; 108: IV 786-IV 787.
- 30) Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation - a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010; in press.
- 31) Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600–6.
- 32) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180–4.
- 33) Kırılmaz A. Atrial Fibrilasyonun Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2010; 3(3): 9-12.
- 34) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 659-66.
- 35) Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95(3): 572-6.
- 36) Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82(3): 792-7.
- 37) Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009; 30: 2969–77.
- 38) Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158–65.
- 39) Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 447–54.
- 40) Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299: 251–4.
- 41) Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563–70.
- 42) Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155–66.

- 43) Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, Honeycutt C, Diamandopoulos L, Fukai T, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005; 112(9): 1266-73.
- 44) Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–75.
- 45) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719–47.
- 46) Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647–51.
- 47) Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904–11.
- 48) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: 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). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.
- 49) Türk Kardiyoloji Derneği Atrial Fibrilasyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 737-62.
- 50) Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–20.
- 51) Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2221-4.
- 52) Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
- 53) Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–54.
- 54) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
- 55) Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172–9.
- 56) Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010; in press.

- 57) Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunsø J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–49.
- 58) Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011; 342.
- 59) Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584–9.
- 60) Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141: 147–53.
- 61) Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: Nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e3522.
- 62) Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(6): 925-37.
- 63) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- 64) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- 65) Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
- 66) Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, et al; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011; 155: 579–86.
- 67) Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin vs. oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
- 68) Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 62-70.

- 69) Yücel H, Özaydın M. Atrial Fibrilasyon Tedavisinde Yeni Antikoagülanlar. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2010; 3(3): 85-9.
- 70) Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007; 64(3): 292-303.
- 71) Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. Blood 2010; 115(1): 15-20.
- 72) Armaganijan L, Eikel Boom J, Healey JS, Morillo CA. New pharmacotherapy for stroke prevention in atrial fibrillation: Up date 2010. Adv Ther 2009; 26(12): 1058-71.
- 73) Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1056-64.
- 74) Lassen MR. Recent developments in the use of oral anticoagulants. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(11): 1769-81.
- 75) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91.
- 76) Shantsila E, Lip GY. Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated factor Xa. Curr Opin Investig Drugs 2008; 9(9): 1020-33.
- 77) Reghavan N, Frost CE, Yu Z, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Dispos 2009; 37: 74-81.
- 78) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. Chest 2010; March 18 [Epub ahead of print].
- 79) Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. Lancet 2009; 374: 534-42.
- 80) Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. Circulation 2011; 123: 417-24.
- 81) Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of ESC Guidelines Page 57 of 61 recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384-91.
- 82) Beatch GN, Shinagawa K, Johnson B. RSD1235 selectively prolongs atrial refractoriness and terminates AF in dogs with electrically remodeled atria. Pacing Clin Elecrophysiol 2002; 25: 689.

- 83) Pratt C, Roy D, Juul Moller S, Torp Pedersen C, Toft E, Nielsen T, ACT III Investigators. Efficacy and tolerance of RSD 1235 in the treatment of atrial fibrillation or atrial flutter: results of a phase III, randomized, placebo controlled, multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 10A.
- 84) Lowey PR, Roy D, Pratt CM, Schwartz PJ, Dorian P, Mitchell LB, et al. Efficacy and safety of vernakalant hydrochloride injection for the treatment of atrial fibrillation after valvular or coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2007; 114: II-636-II-7.
- 85) Roy D, Pratt CM, Torp Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul Moller S, et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *Circulation* 2008; 117(12): 1518-25.
- 86) Conway E, Musco S, Kowey PR. New horizons in antiarrhythmic therapy: will novel agents overcome current deficits? *Am J Cardiol* 2008; 102(6A): 12H-9H.
- 87) Bronis K, Metaxa S. Vernakalant: Review of a Novel Atrial Selective Antiarrhythmic Agent and its Place in Current Treatment of Atrial Fibrillation. *Hospital Chronicles* 2012; 7(3): 171-81.
- 88) Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1277-83.
- 89) Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 313-21.
- 90) Torp Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beatch GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* Published online 21 November 2011. doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.108.
- 91) Alegret JM, Viñolas X, Sagristá J, Hernandez Madrid A, Pérez L, Sabaté X, et al. Predictors of success and effect of biphasic energy on electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Euro Pace* 2007; 9(10): 942-6.
- 92) Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Domenichini G, Martignani C, Valzania C, et al. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long term outcome. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 748-56.
- 93) Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J. Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 764-8.

- 94) Oral H, Ozaydin M, Sticherling C, Tada H, Scharf C, Chugh A, et al. Effect of atrial fibrillation duration on probability of immediate recurrence after transthoracic cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(2): 182-5.
- 95) Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmia drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; in press.
- 96) Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–40.
- 97) Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349–61.
- 98) Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333–40.
- 99) Barbier P, Solomon SB, Schiller NB. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determinate left atrial reservoir function. *Circulation* 1999; 100: 427-36.
- 100) Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 566-71.
- 101) Wijffels MC, Kirchhoff CJ, Dorland R. Atrial fibrillation begets and atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
- 102) Hoit BD, Shao Y, Gabel M. Left atrial systolic and diastolic function accompanying chronic rapid pacing induced atrial failure. *Am J Physiol* 1998; 275; H183-89.
- 103) Pislaru C, Theodore A. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 443-54.
- 104) To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(7): 788-98.
- 105) Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7: 6.
- 106) D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafie R, Riegler L, Salerno G, et al. Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2738–48.
- 107) Kim DG, Lee KJ, Lee S, Jeong SY, Lee YS, Choi YJ, et al. Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a

- study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography* 2009; 26(10): 1179-87.
- 108) Altekin E. Assessment of left atrial dysfunction in obstructive sleep apnea patients with the two dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clinical Research in Cardiology* 2012; 101(6): 403-13.
 - 109) Yuda S, Shimamoto K, Watanabe N. Clinical applications of strain rate imaging for evaluation of left atrial function. *Rinsho Byori* 2010; 58(8): 799-808.
 - 110) Kuppahally Suman S; Akoum Nazem N. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Relationship to Left Atrial Structural Remodeling Detected by Delayed Enhancement-MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 231-9.
 - 111) Everett TH. Atrial Fibrosis and the Mechanisms of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4(3 Suppl): 24–27.
 - 112) Badran HM. Changes in left atrial deformation in hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation by vector velocity imaging. *Global Cardiology Science and Practice* 2013: 25.
 - 113) Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(1): 1-11.
 - 114) Zipes DP. Atrial Fibrillation. A Tachycardia-Induced Atrial Cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 562-4.
 - 115) Wang T, Wang M, Fung JW, Yip GW, Zhang Y, Ho PP, et al. Atrial strain rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transoesophageal imaging study. *Int J Cardiol* 2007; 114(2): 202-9.
 - 116) Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, et al. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(7): 729-36.
 - 117) Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(3): 299-305.
 - 118) Cameli M, Lisi M, Righini FM, Focardi M, Alfieri O, Mondillo S. Left atrial speckle tracking analysis in patients with mitral insufficiency and history of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28(7): 1663-70.
 - 119) Gabrielli L, Corbalan R, Córdova S, Enríquez A, Mc Nab P, Verdejo HE, et al. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardiography* 2011; 28: 1104-8.

- 120) Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, Joung B, Lee BH, Lee SH, et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 26: 127-32.
- 121) Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31: 197-206.
- 122) McManus DD, Shaikh AY, Abhishek F, Vasani RS. Atrial fibrillation and heart failure parallels: lessons for atrial fibrillation prevention. *Crit Path Cardiol* 2011; 10(1): 46–51.
- 123) Thijssen VL, Ausma J, Borgers M. Structural remodeling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res* 2001; 52(1): 14–24.
- 124) Shaikh AY, Maan A. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovascular Ultrasound* 2012; 10: 48.
- 125) Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1397–409.
- 126) Thomas L, McKay T, Byth K, Marwick TH. Abnormalities of left atrial function after CV: an atrial strain rate study. *Heart* 2007; 93(1): 89–95.
- 127) Marchese P, Bursi F, Donne GD, Malavasi V, Casali E, Barbieri A, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *European J of Echo* 2011; 12: 214-21.
- 128) Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension* 2010; 55: 1150-6.