



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU İLE ATRİYAL
FİBRİLASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. FERHAT GÜNDÜZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2013



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU İLE ATRİYAL
FİBRİLASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. FERHAT GÜNDÜZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr.FARUK ERTAŞ

DİYARBAKIR-2013

ÖNSÖZ

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Sait ALAN'a, tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Faruk ERTAŞ'a bana karşı büyük sabır gösteren Yrd.Doç.Dr. Abdulkadir YILDIZ'a, değerli hocalarım Prof.Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Prof.Dr. Sait ALAN'a, Doç.Dr.Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a , Doç.Dr.Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç.Dr. Zual ARITÜRK ATILGAN'a, Doç.Dr.Habib ÇİL'e, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Ali ELBEY'e ,Yrd.Doç.Dr. Hasan KAYA'ya, Yrd.Doç.Dr. M. Ata AKIL'a, Yrd.Doç.Dr. M. Zihni BİLİK'e, Yrd.Doç.Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Yrd.Doç.Dr. Mesut AYDIN'a, Yrd. Doç.Dr. Nihat POLAT'a ve Yrd.Doç.Dr. Halit ACET'e Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev li tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmış ve ayrılmış saygı değer hocalarım Prof.Dr. Serdar SOYDİNÇ, Prof.Dr. A.Aziz KARADEDE, Prof. Dr.Mehmet YAZICI'ya ve Prof.Dr. M.Sıddık ÜLGEN' e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve amaç: Atriyal fibrilasyon (AF), klinik uygulamalarda en sık karşılaşılan aritmidir ve artmış mortalite ve morbitide ile ilişkilidir. AF patofizyolojisi kompleks olmasına rağmen inflamasyon ve AF arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar artmaktadır. Epikardiyal yağ kardiyak yapılara olan yakınlığı ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olması nedeniyle çoklu mekanizmalarla AF'nin patogenezinde sorumlu tutulmuştur. Çalışmamızın temel amacı ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ doku kalınlığının (EYDK) atriyal fibrilasyon süresiyle korelasyonunu belirlemektir.

Materyal ve metod: Temmuz 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji hastanesi polikliniğine başvurup AF tanısı konan 60'ı hasta ve 20'si kontrol grubu olmak üzere 80 hasta çalışma açısından değerlendirildi. Atriyal fibrilasyon tanısı için başvuru esnasında tüm hastalardan 12 kanallı elektrokardiyografi cihazı ile 25mm/sn hız ve 10mm/mV kalibrasyon ile 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları alındı. AF sınıflandırmasına göre atriyal fibrilasyonlu hastalar kronik, paroksizmal , yeni başlangıçlı AF olarak 3 gruba ayrıldı. Yeni başlangıçlı AF terimi ilk kez tanı konmuş AF'li hastaları tanımlar, bu tanımlama AF'nin süresinden veya semptomlarından bağımsızdır. Paroksizmal AF genellikle 48 saat içinde kendi kendine sonlanan AF'dir. Kronik AF, AF'nin varlığını hastanın veya doktorun kabul etmesi olarak tanımlanır. Hastaların demografik özellikleri sorgulandı. Tüm hastalara ekokardiyografik özellikleri belirlemek için 'General Electrics-Vivid 6'ekokardiyografi cihazı ile iki boyutlu ve M-mod ekokardiyografi uygulandı. EYDK parasternal uzun aks görüntüsünden sağ ventrikül serbest duvarının üzerinden ölçüldü. Elde edilen tüm veriler dökümente edilerek dosyalandı.

Bulgular: Atrial fibrilasyon gruplarının her birinde 20 hasta vardı. Hastaların 39'u (%49) kadın ve 41'i (%51) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 63 ± 6 yılı. Hipertansiyon hastalarda saptanan en sık komorbid durumdu (%43.8). Kontrol grubundaki katılımcılara göre kronik AF hastalarında EYDK anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $4.2 \pm 0.9\text{mm}$ vs. $5.6 \pm 0.9\text{mm}$, $p<0.001$). Atrial fibrilasyonun farklı altgrup analizinde, kronik AF'de paroksizmal ve yeni başlangıçlı AF'ye göre, EYDK anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $4.5 \pm 0.9\text{mm}$, $p=0.001$ ve $4.2 \pm 1.0\text{mm}$, $p<0.001$). Epikardiyal yağ doku kalınlığı kontrol, paroksizmal ve yeni başlangıçlı AF grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $4.2 \pm 0.9\text{mm}$, $4.5 \pm 0.9\text{mm}$ ve $4.2 \pm 1.0\text{mm}$).

Sonuç: Epikardiyal yağ dokusundaki kalınlığın uzamış AF süresiyle ilişkili olduğu görüldü. Ekokardiyografik epikardiyal yağ kalınlığının ölçülmesi kolay ve güvenli bir yöntemdir. Bu nedenle, epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve risk sınıflandırması için kullanılabilir. Epikardiyal yağ dokusu AF'nin tedavisi için önemli bir hedef organ olabilir.

Anahtar kelimeler: Epikardiyal yağ kalınlığı, ekokardiyografi, atriyal fibrilasyon

ABSTRACT

Introduction and purpose: Atrial fibrillation is the most commonly seen type of arrhythmia in clinical settings and is associated with increased morbidity and mortality. Although AF pathophysiology is complex, there is increasing evidence supporting the relationship between inflammation and AF. Epicardial fat has been implicated in the pathogenesis of AF by multiple mechanisms because of its proximity to cardiac structures and its sources several proinflammatory cytokines. The main purpose of our study is to determine the correlation of epicardial fat thickness (EFT) measured by echocardiography with the duration of atrial fibrillation.

Materials and methods: A total of 80 patients involving twenty control and sixty patients with the diagnosis of AF presenting to our cardiology policlinic between July 2012 and June 2013 were included into the study. To diagnose atrial fibrillation, at the presentation, all the patients had a 12-derivation surface ECG recording by using a 12 gated ECG machine with a 25mm/s velocity and 10mm/mV calibration. According to the classification of patients with chronic atrial fibrillation, they were divided into 3 groups: chronic, paroxysmal, new-onset AF. New-onset AF defines patients with AF diagnosed for the first time; this definition is independent of symptoms or the duration of AF. Paroxysmal AF is often self-terminating AF within 48 hours. In chronic AF, the presence of AF is defined as a patient or physician acceptance. To determine echocardiographic features, we performed a 2-dimensional and M-mode echocardiography (measuring on the free wall of the right ventricle from the parasternal long-axis view) to all of the patients, using a 'General Electrics-Vivid 6' Echocardiography machine. EFT was measured on the free wall of the right ventricle from the parasternal long-axis view. All the data were documented and filed.

Results: Each of the other groups of AF consisted of 20 patients. Of the patients, 39 (%49) were female, and 41 (%51) were male. The mean age of the patients was 63 ± 6 years. Hypertension is the most common comorbid situation identified in the patients. EFT was determined to have increased significantly in patients with chronic AF as compared to patients in the control group ($5.6 \pm 0.9\text{mm}$ vs. $4.2 \pm 0.9\text{mm}$, $p < 0.001$). In subgroup analysis of different types of AF, EFT was also observed to have increased remarkably in chronic AF with respect to paroxysmal and new onset AF ($4.5 \pm 0.9\text{mm}$ and $4.2 \pm 1.0\text{mm}$, respectively). In terms of EFT measurements, there were no significant differences between control and new-onset, paroxysmal AF groups ($4.2 \pm 0.9\text{mm}$, $4.5 \pm 0.9\text{mm}$ and $4.2 \pm 1.0\text{mm}$, respectively).

Conclusion: Epicardial adipose tissue thickness was found to be associated with prolonged AF duration. Echocardiographic measurement is an easy and safe method for epicardial fat assessment. Therefore, echocardiographic assesment can be used for risk stratification and diagnosis of CV diseases. Epicardial adipose tissue could be an important target organ for the treatment of AF.

Key words: Epicardial fat thickness, echocardiography, atrial fibrillation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve prognoz	2
2.1.3. Fiziopatolojisi	5
2.1.4. Nedenleri	9
2.1.5. Atriyal fibrilasyon'un hemodinamik etkileri	10
2.1.6. Atriyal fibrilasyon'da sistemik embolizasyon	11
2.1.7. Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olaylar	12

2.1.8. Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler ve diğer hastalıklar	
hastalıklar -----	13
2.1.9. Sınıflandırma -----	15
2.1.10. Embolizasyon riski -----	18
2.1.11. Kanama riski -----	20
2.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU -----	22
2.2.1. Genel bilgiler -----	22
2.2.2. Anatomi -----	22
2.2.3. Fizyopatoloji -----	27
2.3. ATRİAL FİBRİLASYON'UN PATOGENEZİNDE EPİKARDİYAL	
YAĞ DOKUSUNUN ROLÜ -----	31
2.3.1. Lokal etki -----	32
2.3.2. İnflamatuar etki -----	33
3. MATERYAL ve METOD -----	35
3.1. Hasta popülasyonu ve çalışmaya dahil edilme kriterler -----	35
3.2. Metod -----	35
3.3. İstatistiksel analiz -----	38
3.4. Çalışma Protokolü -----	38
4. BULGULAR -----	39
4.1 Temel klinik bilgiler -----	39
4.2 Ekokardiografi bulguları -----	41
4.3 Laboratuvar bulguları -----	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ -----	48
5.1. Tartışma -----	48
5.2. Sonuç -----	52
6.KAYNAKLAR -----	53

KISALTMALAR LİSTESİ

AKS:	Akut koroner sendrom
AV:	Atriyoventriküler düğüm
AF:	Atrial fibrilasyon
CVO:	Serebrovasküler olay
CRP:	C-reaktif protein
DAK:	Doğrudan akım kardiyoversiyon
DM:	Diabetes Mellitus
EKG:	Elektrokardiyografi
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
EYD:	Epikardiyal yağ doku
EYDK:	Epikardiyal yağ doku kalınlığı
GFR:	Glomeruler filtrasyon hızı
HT :	Hipertansiyon
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
GİA:	Geçici iskemik atak
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MI:	Miyokard İnfarktüsü
N/L:	Nötrofil/ lenfosit oranı
PV:	Pulmoner venler
TG:	Trigliserit
T.Kol:	Total kolesterol
SA :	Sol atriyum
SAA:	Sol atriyum apendikste
SEK:	Spontan eko kontrast
SV:	Sol ventrikül
TÖE:	Transözefajial ekokardiyografi
VKI:	Vücut kitle indeksi
VLDL:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 AF ile ilişkili yapısal anormallikler-----	6
Tablo-2 CHA2DS2-VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skorelama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü temelli yaklaşımı-----	19
Tablo-3 CHA2DS2-VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranı-----	19
Tablo-4 HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler-----	21
Tablo-5 Epikardiyal yağın fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonları-----	30
Tablo-6 Epikardiyal yağ dokusundan salınan çeşitli adipokinler ve Atriyal fibrilasyonun patogenezindeki rolleri -----	34
Tablo-7 Hastaların demografik özellikleri -----	40
Tablo-8 Hastaların CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorları -----	41
Tablo-9 Hastaların ekokardiyografi bulguları -----	42
Tablo-10 Hastaların hemogram profilleri -----	43
Tablo-11 Hastaların biyokimya profilleri -----	45
Tablo-12 Multivariate lojistik regresyon analizi ile kronik AF'nin öngördürücülerinin değerlendirilmesi -----	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Atrial fibrilasyon'da elektrofizyolojik mekanizmalar -----	8
Şekil-2. Atrial fibrilasyon paternleri -----	17
Şekil-3. Atrial fibrilasyon çalışmaları -----	20
Şekil-4. İskemik inme ve intrakraniyal kanama için antikoagülasyon yoğunluğuyla ilişkili olarak düzeltilmiş olasılık oranları -----	21
Şekil-5. Manyetik rezonans görüntülemeye epikardiyal yağın konumu -----	24
Şekil-6. Ekokardiyografide epikardiyal yağ dokusu görünümü-----	24
Şekil-7. Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü -----	25
Şekil-8. Atrial fibrilasyon patogenezinde epikardiyal yağ dokusunun rolü-----	31
Şekil-9. Transtorasik ekokardiyografi ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından epikardiyal yağ dokusunun ölçümü -----	37
Şekil-10. ROC curve yöntemi ile kronik AF öngördürücülerinin değerlendirilmesi-----	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Atriyal fibrilasyon (AF) genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, klinik pratikte erişkin popülasyonda en sık görülen aritmidir. Atriyal fibrilasyon çoğu zaman yapısal kalp hastalıklarıyla bağlantılıdır; ancak AF hastalarının önemli bir bölümünde yapısal kalp hastalığı saptanamaz. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (1-4). Atriyal fibrilasyon'un yol açtığı tromboembolik olayların başında iskemik inme gelmekte olup AF iskemik inme için bağımsız güçlü bir risk faktörüdür. Atriyal fibrilasyon hastalarında yıllık iskemik inme riski, bağlantılı diğer inme risk faktörlerine göre %3 ile %8 arasında değişmektedir (5). Atriyal fibrilasyon zemininde veya eşlik eden yapısal kalp hastalığının olması bu riski daha da artırmaktadır. Atriyal fibrilasyon'un dramatik bir komplikasyonu olan iskemik inme, geçmişte olduğu gibi günümüzde de mortalite, morbidite, yetişkin işgörmezliği ve doğurduğu maliyet açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (5-8).

Epikardiyal yağ dokunun geniş lokal ve sistemik etkilere sahip çok çeşitli moleküller üreten oldukça karmaşık bir endokrin organ olduğunun anlaşılması epikardiyal yağ dokusuna ilginin artmasına neden olmuştur. Günümüzde yapılan birçok çalışmada visceral yağlanma (epikardiyal yağ dokusu dahil olmak üzere) ile metabolik sendrom ve iskemik kalp hastalığı arasında bir paralellik olduğu gözlenmiştir.

Epikardiyal yağ dokusu kardiyak yapılara olan yakınlığı ve çeşitli proinflamatuar sitokinlerin kaynağı olması nedeniyle çoklu mekanizmalarla AF'nin patogenezinde sorumlu tutulmuştur. Bizde çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu ve AF hastalığı ile aralarındaki ilişki ve artan epikardiyal yağ dokusu kalınlığının AF süresinin öngörülmesinde güvenilir bir ekokardiyografik marker olup olmadığını gözden geçirmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİAL FİBRİLASYON

2.1.1. Tanım

Atrial fibrilasyon , atriyal miyositlerin kaotik ve koordinasyonsuz bir şekilde kasılmasına, yani atriyumların mekanik fonksiyonlarının bozulmasına yol açan bir supraventriküler taşiaritmidir.

Atriyal fibrilasyon'da ventriküler yanıt, atriyoventriküler (AV) düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine ve ilaçların etkisine bağlı olarak değişir. Atriyoventriküler blokla birlikte idyoventriküler veya idyonodal ritm varlığın da veya ilaç etkisi ile bazen düzenli RR aralıkları da görülebilir. Atriyal fibrilasyon tanısı konulmuş pacemaker bulunan hastalarda, fibrilatör aktiviteyi ortaya çıkarmak için pacemaker inhibisyonu gerekebilir. 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 (9-11).

AF'nin EKG bulguları;

- EKG'de düzensiz RR aralıkları.Yani, tekrarlayıcı bir patern izlemeyen RR aralıkları mevcuttur.
- EKG'de belirgin bir P dalgası bulunmamaktadır. Atriyal elektriksel aktiviteler en çok V1'de olmak üzere bazı EKG derivasyonlarında görülebilir.
- Atriyal siklus uzunluğu (gözle görünür olduğunda, iki atriyum aktivasyonu arasındaki aralık) çoğunlukla değişkendir ve <200 ms'dir (>300 bpm).

2.1.2. Epidemiyoloji ve prognoz

2.1.2.1. Epidemiyoloji

AF popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artacaktır (12-13). Atriyal fibrilasyonla ilgili epidemiyolojik verilerin çoğu kuzey Amerika ve batı Avrupa'da yapılan çalışmaların sonucunda ortaya konulmuştur. Kuzey Amerikada tahminen 2.3 milyon kişide, Avrupa Birliği'nde 4.5 milyon kişide paroksizmal ya da persistent AF vardır (14). Standart 12 derivasyonlu elektrokardi-

yografik (EKG) kayıtları ile saptanmış olandan çok daha büyük bir oranda olmak üzere, akut inme hastalarında sistemik EKG takibiyle 20 hastadan 1'inde AF tanınır. AF uzun süre tanı konmadan kalabilir (sessiz AF) (15) ve AF'si olan birçok hasta asla hastaneye başvurmaz (16). Bu nedenle, AF'nin gerçek prevalansı büyük olasılıkla popülasyonun %2'sine yakındır (15). AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır (1-2,5-7). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir (18). Yürütülen çalışmalarda, AF hastalarında kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayanların tüm vakaların %12'inden daha az olduğu görülmektedir (19). Oysa vaka serilerinde, tek başına AF oranının zaman zaman %30'un üzerine çıktığı gözlemlenmiştir (20).

Beyaz olmayan popülasyonlarda AF prevalansı ve insidansı daha az çalışılmıştır. Son 20 yılda nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak kronik kalp hastalığı prevalansındaki artış, ayakta izleme cihazlarının kullanılmaya başlanması ve diğer faktörler sonucunda, AF nedeniyle hastaneye yatışlar %66 artmıştır (17).

Ülkemizde yapılan AFTER çalışmasında toplumumuzda en yaygın AF tipi non-valvüler AF (%78) iken, permanent-persistent AF tüm hastaların %81'inde mevcuttu. AF olan hastaların yüzde altmışı kadındı. Hipertansiyon AF (%67) olan hastalarda en yaygın komorbidite durumdu. Diğer eşlik eden risk faktörleri ile ilgili olarak, hastaların %29'unda kalp yetmezliği, %25'inde damar hastalığı vardı ve %13'ü sigara içiyordu. Hastaların %15.3'ünde inme, geçici iskemik atak veya sistemik tromboemboli öyküsü mevcuttu ve hastaların %11.2'inde kanama hastalıkları öyküsü vardı (21). AFTER çalışmanın ilginç sonuçlarından biri AF'nin kadınlarda erkeklere göre 1.5 kat daha fazla olduğu tespit edilmesiydi. Bu sonuç TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasının sonuçları ile tutarlıdır (22). Ancak AF'nin insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Framingham çalışmasına göre erkeklerde kadınlardan 1.5-2 kat daha fazlaydı (23).

2.1.2.2. Prognoz

Klinik çalışmalar AF'si olan hastalarda normal sinus ritmindekilere göre cinsiyetten bağımsız olarak prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir. Ölüm oranları AF'li hastalarda yaklaşık 2 kat daha fazladır ve bu altta yatan kalp hastalığının şiddet derecesiyle bağlantılıdır (24). ALFA çalışmasında(Activite Liberale surle Fibrillation Auriculaire), yıllara indirgenmiş %5'lik mortalitenin yaklaşık üçte biri kardiyovasküler nedenlere atfedilmektedir (20).

Geniş kapsamlı kalp yetersizliği çalışmalarında (COMET [Carvedilol Or Metoprolol European Trial], Val-HeFT [Valsartan Heart Failure Trial]), AF'nin mortalite ve morbidite açısından güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (25,26). Kalp yetersizliği AF'ye zemin hazırlamakta, AF kalp yetersizliğini ağırlaştırmakta ve bu durumlardan herhangi biri olan ve diğeri de gelişen kişilerin hepsinde prognoz olumsuz olmaktadır (25). Valvüler olmayan AF hastalarında ortalama iskemik inme sıklığı yılda %5'i bularak, AF olmayan kişilerdeki görülme sıklığının 2 ile 7 katına çıkmaktadır (27). Her altı inmeden biri AF hastalarında gelişmektedir ve Geçici İskemik Atak'lar (GİA) ve beyin görüntülemesiyle saptanan klinik açıdan 'sessiz' inmeler de göz önüne alındığında, valvüler olmayan AF'ye eşlik eden beyin iskemisi sıklığı yılda %7'nin üzerindedir (28). Framingham Kalp Çalışması'nda romatizmal kalp hastalığı ve AF bulunan hastalarda inme riski, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerin 17 katı (29), atfedilen risk ise romatizmal olmayan AF hastalarından 5 kat daha yüksektir (27). İnme riski yaşla artmaktadır; 50-59 yaş arasındaki katılımcılarda AF'ye atfedilebilen yıllık inme riski %1.5, 80-89 yaş arasındaki katılımcılarda ise %23.5'tir (27).

1995-1997 yılları arasında 8 merkezde yapılan ve 359 olguyu kapsayan TAF (Türk Atriyal Fibrilasyon) çalışmasında tedavi protokollerinden bağımsız olarak toplam %5.6 oranında emboli olgusu bildirilmiştir. Serebral emboli ile ölen hastaların oranı %1.4 ve kalp yetersizliğine bağlı ölenlerin ise %4.7 oranında olduğu belirlenmiştir (30). Atriyal fibrilasyon'da prognoz önemli ölçüde hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden kalp hastalığının varlığına ve ciddiyetine bağlıdır (31).

2.1.3. Fiziopatolojisi

2.1.3.1. Atriyal faktörler

Atriyal fibrilasyon'da en sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyal fibroz ve atriyal kaslarda kitle kaybıdır; ancak AF'ye bağlı değişiklikleri kalp hastalığı ile bağlantılı olanlardan ayırt etmek güçtür. Atriyal fibroz AF öncesinde gelişmiş olabilir (32) ve homojen iletim olmamasından, normal atriyal lifler arasında yama tarzında fibroz gelişmesi sorumlu olabilir (33). Apoptoza bağlı interstisyel fibroz atriyal miyositlerin yerine geçebilir (34) ve miyofibrillerin yok olmasına, glikojen granüllerinin birikmesine, gap junction'larda hücrelerarası bağlantıların bozulmasına (35) ve organel agregatlarına yol açabilir (36) ve bu süreç AF ile bağlantılı bütün kalp hastalığı tiplerinde atriyal dilatasyonla tetiklenebilir. Anjiyotensin inhibisyonu ile fibroz azaltılarak AF'yi önlemek mümkün olabilir (37). Kalp yetersizliği'nde atriyal dilatasyon ve interstisyel fibroz uzun süreli AF'ye zemin oluşturur. Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde hem de atriyumlarda yavaş ancak progresif bir yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentran devreye izin vermektedir.

AF'nin başlamasından sonra, atriyal elektrofizyolojik özellikler, mekanik işlev ve atriyal altyapı değişimleri farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik sonuçlar ile meydana gelmektedir (38). İnsanlarda AF'nin ilk günlerinde atriyal efektif refrakter döneminin kısaldığı gösterilmiştir (39). Elektriksel yeniden şekillenme süreci AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Refrakter dönemin kısalmasının altında yatan ana hücresel mekanizmalar L tipi Ca^{2+} içeri akımının down-regülasyonu ve içeri rektifiye K^{+} akımlarının upregülasyonudur. Normal atriyal refrakterliğin geri kazanımı sinüs ritminin yeniden sağlanmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmektedir.

AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl işlevde bozulmaktadır. Atriyal kontraktıl işlev bozukluğunun ana hücrese mekanizmalar, içeri Ca^{2+} akımının down-regülasyonu, intraselüler Ca^{2+} depolarından Ca^{2+} salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimidir. “Tek başına” AF'si (Lone AF) olan hastalarda, fibrozis ve inflamatuvar değişimler belgelenmiştir (40).

Tablo 1. AF ile ilişkili yapısal anormallikler

1-Ekstraselüler matriks değişimleri İnterstitiyel fibrozisi İnflamatuvar değişiklikler Amiloid birikimi
2-Miyosit değişimleri Apopitoz Nekroz Hipertrofi Farklılaşmama Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen)
3-Mikrovasküler değişimler
4-Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)

2.1.3.2. Elektrofizyolojik mekanizmalar

1- Fokal mekanizmalar

Haissaguerre ve ark.'nın (41) pulmoner venlerdeki odaklardan kaynaklanan ektopik uyarıların AF'yi tetiklediğini ve bu odakların ablasyonunun AF tedavisinde etkili olabileceğini göstermesi, AF patofizyolojisini aydınlatmada dönüm noktalarından biri olmuştur. Daha öncesinde hayvan modellerinde lokal akonitin uygulaması sonucunda gelişen hızlı fokal atriyal tasikardilerin AF'yi tetikleyebileceği ve bu şekilde oluşturulan "fokal AF"nin atriyal tasikardi bölgesinin atriyumların geri kalan kısmından izole edilmesi sonucunda düzelebileceği de gösterilmiştir (42).

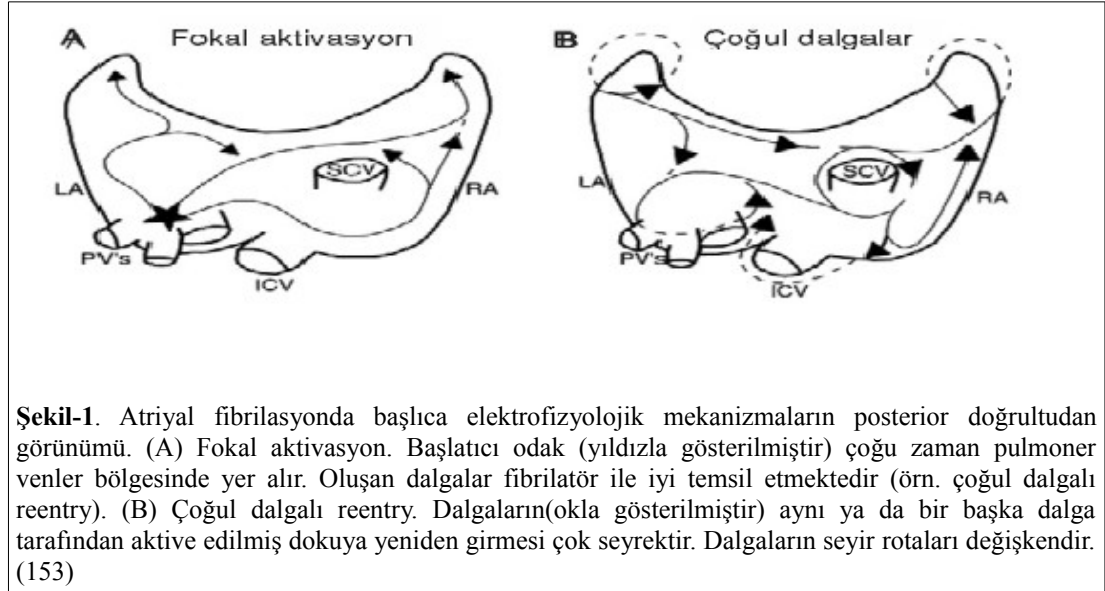
Dikkat çekici bir şekilde, pulmoner venler içine doğru uzanan atriyal miyokardiyal dokuların varlığı saptanmıştır. Hayvan çalışmalarında, pulmoner ven ve kaval venler içine doğru uzanım gösteren bu atriyal dokulardan AF kaydedilebilmiştir (43).

Hücrel fokal aktivite mekanizmaları hem tetiklenmiş aktivite hem de reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler (PV'ler) atriyal taşiaritmileri başlatmak için daha güçlü bir potansiyele sahiptir. Çoğunlukla PV'ler ve sol atriyum arasındaki bileşke veya bu bölgeye yakın bir yerde lokalize olan, yüksek bir baskın frekansa sahip bölge ablasyonu paroksizmal AF'si olan hastalarda AF döngü uzunluğunun progresif şekilde uzaması ve sinüs ritmine dönüş ile sonuçlanırken, ısrarcı AF'de, yüksek baskın frekansa sahip bölgeler tüm atriyum boyunca yayılmaktadır ve ablasyon veya sinüs ritmine dönüşüm daha zordur.

2- Çoklu dalgacık hipotezi

Moe ve ark. (44) tarafından geliştirilen çoklu dalga hipotezi 1980'li yıllara kadar AF patofizyolojisini açıklamada kullanılan temel hipotez olmuştur. Çoklu dalgacık hipotezine göre, AF atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen (wavefront) dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düş-

mediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir. Paroksizmal AF'si olan çoğu hastada, aritminin lokalize kaynakları tanımlanabilirken, bu tip girişimler ısrarcı veya kalıcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla başarılı olmamaktadır.



2.1.3.3. Genetik yatkınlık

Atriyal fibrilasyon, özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir (45). Geçmiş yıllarda, AF ile ilişkili birçok kalıtsal kardiyak sendrom tanımlanmıştır. Hem kısa ve uzun QT sendromları hem de Brugada sendromu çoğunlukla AF'yi içeren supraventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmektedir (46). AF ayrıca hipertrofik kardiyomiyopati, ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon formu ve PRKAG genindeki mutasyonlar ile ilişkili anormal LV hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal durumlarda sıklıkla meydana gelmektedir. Diğer ailesel AF formları atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar (47), kardiyak sodyum kanal geni SCN5A'da fonksiyon kaybı mutasyonları (48) veya bir kardiyak potasyum kanalında fonksiyon kazanımı (49) ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın çeşitli gen lokusları popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF ve kardiyembolik inme ile ilişkilendirilmektedir (50). AF'nin başlamasında ve devam etmesinde diğer genetik defektlerin fizyopatolojik rolü henüz bilinmemektedir (46).

2.1.4 Atriyal fibrilasyon nedenleri

Atriyal fibrilasyon'a predispozan faktörlerden bir kısmı AF'nin sadece başlaması için tetileyici rol oynarken (alkol vs.), bir kısmı hem başlamasında hem de atriyal 'remodeling' ile devam etmesinde rol oynar (hipertansiyon vs.). Atriyal fibrilasyon altta yatan kalp hastalığına sekonder olarak oluşuyorsa genelde atriyal dilatasyon, yama şeklinde fibrozis, sinoatriyal nod tahribatına ait bulgular görülebilir. Tirotoksikoz, alkol, elektrolit bozuklukları gibi sistemik nedenlere bağlı gelişen AF'de atriyumlarda genellikle patolojik bozukluk izlenmez. AF nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1-Atriyal basınç artışı:

Mitral veya triküspit kapak hastalığı (Romatizmal kalp hastalıkları)

Miyokardiyal hastalıklar (sistolik veya diyastolik disfonksiyona yol açan primer veya sekonder nedenler)

Semiluner kapak hastalıkları (ventrikül hipertrofisine yol açan)

Sistemik veya pulmoner hipertansiyon (pulmoner embolizm)

İntrakardiyak tümörler veya trombüs

2-Atriyal iskemi

Koroner arter hastalığı, Miyokard infarktüsü

3-İlaçlar

Alkol, Kafein

4-İnflamatuvar veya infiltratif atriyal hastalıklar

Perikardit, Amiloidoz, Miyokardit, yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler

5-Postoperatif

Kardiyak, pulmoner, özefajiyal

6-Endokrin bozukluklar

Hipertiroidizm, Feokromositoma

7-Otonomik tonüste değişiklikler

Parasempatik aktivitede artma, sempatik aktivitede artma

8-Atriyal duvar içinde veya komsuluğunda primer veya metastatik hastalıklar

9-İdyopatik (lone AF)

10-Konjenital kalp hastalıkları

11-Nörojenik

Subaraknoid kanama, Hemorajik olmayan majör inme

2.1.5 Atriyal fibrilasyonun hemodinamik etkileri

Atrial fibrilasyonu olan hastalarda hemodinamik işlevi etkileyen faktörler, koordine atriyal kontraksiyon kaybı, yüksek ventrikül hızları, ventrikül yanıtının düzensizliği, miyokart kan akışında azalma ve bunların yanı sıra, atriyal ve ventriküler kardiyomiyopati gibi uzun vadeli değişimleri içermektedir. AF'nin başlamasından sonra koordine atriyal mekanik fonksiyonun akut kaybı kardiyak debiyi %5-15 oranında azaltmaktadır. Bu etki atriyal kontraksiyonun ventrikül dolumuna anlamlı olarak katkıda bulunduğu, azalmış ventrikül uyumuna sahip hastalarda daha belirgindir. Yüksek ventrikül hızları kısa diyastolik aralığa bağlı olarak ventrikül dolumunu sınırlamaktadır. Hıza bağlı ventriküller arası veya ventrikül içi iletim gecikmesi sol ventrikülde disenkroniye yol açabilir ve kardiyak debiyi daha da azaltabilir. Buna ilave olarak, ventrikül hızının düzensizliği kardiyak debiyi azaltabilir. Güç-aralık ilişkileri nedeniyle, RR aralıklarındaki dalgalanmalar çoğunlukla nabız defisiti ile sonuçlanacak şekilde, müteakip kalp vurumlarının güçlerinde büyük bir değişkenliğe neden olmaktadır.

Atriyal fibrilasyon, mitral darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), restriktif kardiyomiyopati, perikardiyal hastalık ve miyokard hipertrofisi olanlarda belirgin olumsuz hemodinamik etkiye neden olur. Buna karşılık ventrikülü dilate, doluş basıncı yüksek, sistolik fonksiyonu bozuk hastalarda olumsuz hemodinamik etki belirgin olmayabilir.

Atriyal fibrilasyon sırasında kronik ventriküler hız, global hipokinezi ve dilatasyon ile karakterize geri dönüşlü ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir. Ventrikül hızının 120-130/dk'nın üzerinde olması, taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gelişimi için risk oluşturur (51).

2.1.6. Atriyal fibrilasyon'da sistemik embolizasyon:

Atriyal fibrilasyon'un diğeri bir özelliğı de sol atriyum (SA) ve sol atriyum apendikste (SAA) trombüs oluşma ihtimalini artırmasıdır. Kan stazı, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabl durum (Virchow triadı) SA/SAA'da trombüs oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir. Atriyal fibrilasyon'da SA/SAA içinde akım yavaşlamıştır. Spontan eko kontrast (SEK), trombüs, embolik olay döngüsü sık görülür.

AF→ SA/SAA akım yavaşlaması→ SEK→ Trombüs→ Embolik olaylar

Atriyal fibrilasyon'da trombüs oluşumu için yaklaşık 48 saatlik süre gerekir şeklindeki klasik klinik bilgimizin tersine, transözefajial ekokardiyografi (TÖE) çalışmaları ile 48 saatten daha az bir süre içinde de trombüs oluşabildiğı gösterilmiştir (52). Atriyal fibrilasyon'da sistemik ve atriyal VWF (Von Willebrand Faktörü), sistemik fibrinojen, fibrin D-dimerleri, tromboglobulin ve PF-4 düzeyleri artmıştır, bu durum hiperkoagülabilitateye yatkınlık olduğunu göstermektedir. Trombosit aktivasyonundaki artışı nispeten önleyebilen antitrombotik ilaçlar, koagülasyon sistemindeki aktivasyon artışını engelleyemedikleri için tromboembolik olaylardan korumada yetersiz kalmaktadır. Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda sistemik hiperkoagülabl durumun yanı sıra, SA'dan alınan kan örneklerinde de (MBV sırasında) fibrinopeptid-A, trombotrombin-antitrombin III kompleksi ve protrombin fragment F II'de de artış bulunmuş, koagülasyon sisteminde bölgesel aktivasyonun da olabileceğı gösterilmiştir (53).

SEK; kan akım hızı, serum proteinleri (fibrinojen vs.) ve hematokrit düzeyi ile yakın ilişkilidir. AF'li hastalarda SEK' ın bağımsız belirleyicileri SA çapı, SAA kan akım hızı, sol ventrikül (SV) disfonksiyonu, serum fibrinogeni, kan hematokrit düzeyi ve aort aterosklerozudur.

Atriyal fibrilasyon kalpten kaynaklanan sistemik tromboembolilerin yarısından fazlasına neden olur. Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda yıllık inme sıklığı %5'tir ve bu AF'si olmayan hastaların oranından yaklaşık altı kez fazladır (54,55). Paroksizmal ve kalıcı AF arasında tromboemboli riski bakımından fark bulunmamaktadır (56). Yapılan çalışmalarda romatizmal olmayan AF'de tromboemboli komplikasyonunun, sinüs ritmindeki popülasyona göre 5-6 kat fazla olduğu (%5/yıl) romatizmal AF'de ise 17 kat fazla olduğu (%17.6/yıl) bildirilmektedir (57). Klinik ve ekokardiyografik olarak herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan altmış yaşın altındaki hastalarda

(“lone AF”) tromboemboli riski çok düşüktür (58,59). Buna karşılık altmış yaşın altında olmasına rağmen risk faktörleri bulunan hastalarda tromboemboli riski artmaktadır (60).

Atrial fibrilasyon’da sağ atriyumda oluşabilecek trombüsün pulmoner emboli kaynağı olabileceği unutulmamalıdır. Pulmoner emboli valvüler AF’de %14, valvüler olmayan AF’de %6.3 olarak tespit edilmiştir. Fakat çoğu kez tablo subklinik seyreder ve fatal pulmoner emboli nadirdir. Emboliler AF sırasında oluşabileceği gibi, AF’nin spontan, elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyonu sonucu sinüs ritminin elde edilmesi sırasında veya sonrasında mekanik aktivitenin tekrar kazanılmasına bağlı olarak da oluşabilir (Atrial stunning).

Atriyal fibrilasyon’un klinik önemi bu hastalarda genel popülasyona göre mortalite ve morbiditenin iki kat fazla olmasıdır. Morbidite nedenlerinin çoğunu inme oluşturur; ancak bu hastalardaki inmeden tek başına AF sorumlu değildir. Diğer kardiyovasküler hastalıkların da bulunması riski artırır. Örneğin; aort kavsi aterom plakları ve eşlik eden kapak patolojileri de artmış riske neden olmaktadır (61,62).

2.1.7. Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olaylar

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

Ölüm oranları diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile iki katına çıkmaktadır (15,63). Yalnızca antitrombotik tedavinin AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir (64).

AF’de inme çoğunlukla ağırdır ve uzun vadeli özürlülük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. İnmelerin yaklaşık beşte biri AF’ye bağlıdır; bunun da ötesinde, tanı konulmamış “sessiz AF” olasılıkla bazı “kriptojenik” inmelerin nedenidir (15,65). Paroksizmal AF kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır (66).

AF’ye bağlı hastaneye yatışlar kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların üçte birinden sorumludur. Akut koroner sendrom (AKS), kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi bu yatışların ana nedenlerdir.

Vasküler demans da dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğu AF'ye bağlı olabilir. Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir (65).

Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi AF'si olan hastalarda bozulmaktadır. AF'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere, genel popülasyona veya sinüs ritminde koroner kalp hastalığı olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir (67).

Sol ventrikül (SV) fonksiyonu çoğunlukla düzensiz yüksek ventrikül hızı, atriyal kontraktıl fonksiyon kaybı ve artmış diyastol sonu LV dolum basıncı ile bozulmaktadır. Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması AF hastalarında SV işlevini iyileştirilebilir.

2.1.8. Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler ve diğer hastalıklar

AF çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir (68,69). Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır. AF ile ilişkili durumlar, basit nedensel faktörler olmaktan ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçlerdir.

Yaşlanma olasılıkla yaşa bağlı atriyal miyokart kaybı ve izolasyonu ve bununla ilişkili iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riskini arttırmaktadır.

Hipertansiyon AF için ve inme, sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilişkili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

Semptomatik kalp yetersizliği [New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II-IV] AF hastalarının %30'unda bulunmakta (68,69), ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiomiopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanseasyon) hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüler disfonksiyon veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda SV işlev bozukluğu gözlemlendiğinde taşikardiyomiopatiye şüphelenilmelidir. Bu durum, iyi AF hız kontrolü veya sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında SV işlevinin normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır.

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır (68,69). Sol atriyal (SA) gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. AF aort kapakçık hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir. "Romatizmal AF" geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken, günümüzde Avrupa'da nispeten seyrekdir.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere, (70) kardiyomiopatiye özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan kardiyomiopatiye AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır (68,69). "Tek başına" AF'si olan hastaların küçük bir kısmı "elektriksel" kardiyomiopatiye için bilinen mutasyonları taşımaktadır.

Atriyal septal defekt daha eski anketlerde hastaların %10-15'inde AF ile ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki geçmişte inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş ve atriyal septal defektli olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir. AF riski oluşturan diğer konjenital kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonundan sonra veya Fontan ameliyatından sonra, tek ventrikülü olan hastalar yer almaktadır.

Koroner arter hastalığı (KAH) AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur (68,69). Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iske-mi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkilendiği (71) belirsizdir.

Belirgin tiroid işlev bozukluğu AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlaştırabilir. Yeni anketlerde, hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur (67,68) ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF'ye katkıda bulunuyor olabilir.

Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır (69).

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

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

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

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

2.1.9 Atriyal fibrilasyon sınıflandırılması

Atriyal fibrilasyon için klinik, elektrokardiyografik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanan çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Ancak, AF'nin kompleks mekanizmasının tam anlaşılabilmesi, çok değişik nedenlerle oluşması ve farklı klinik tabloların ortaya çıkması sebebiyle tüm yönlerini kapsayan bir sınıflandırma mümkün olmamıştır. ESC' nin 2010 yılında yayınlanan kılavuzuna göre aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipi mevcuttur (**Şekil-2**).

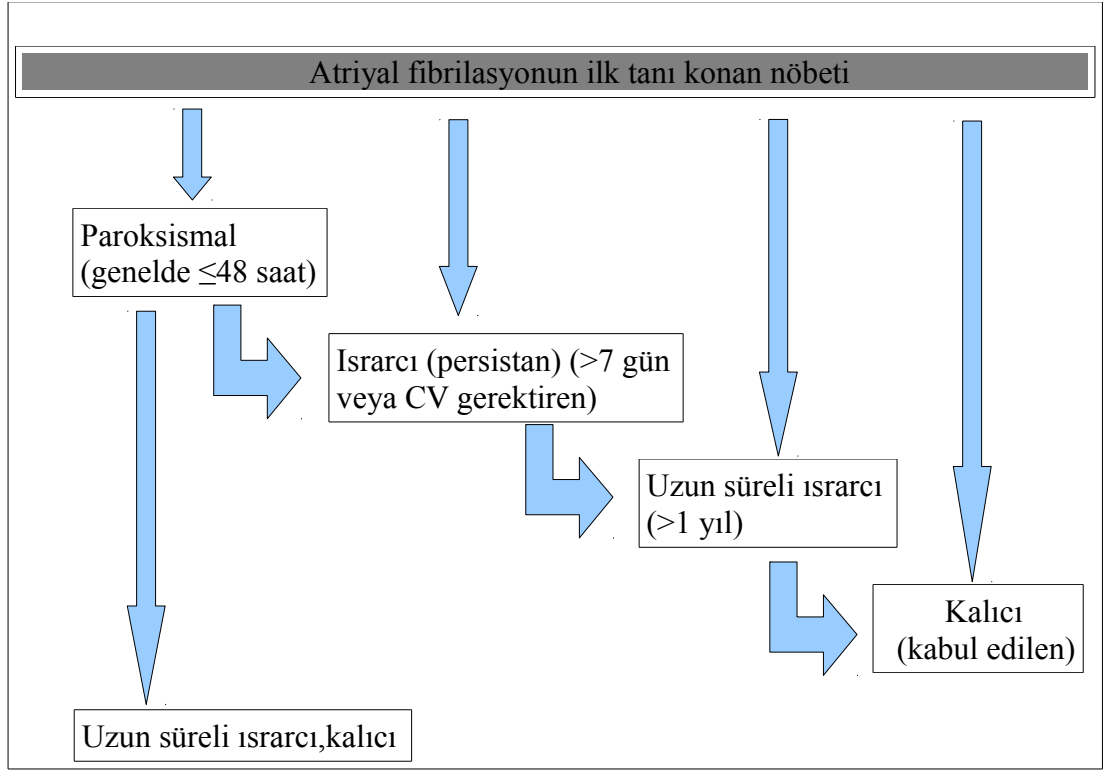
1-İlk kez AF sergileyen her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan AF'si olan bir hasta olarak kabul edilmektedir.

2-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.

3-İsrarcı (persistan) AF bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DAK) ile sonlandırma gerektiğinde mevcuttur.

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

5- Kalıcı (kronik) AF, aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir.



Şekil-2 Farklı AF tipleri. AF = atriyal fibrilasyon. CV = kardiyoversiyon. Aritmi paroksismalden (kendi kendine sonlanan ve çoğunlukla <48 saat süren) ısırcıya [kendi kendine sonlanmayan veya kardiyoversiyon (CV) gerektiren], uzun süreli ısırcı (1 yıldan daha uzun bir süre süren) ve nihayetinde kalıcı (kabul edilen) AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir. İlk başlayan AF tekrarlayan atakların ilki olabilir veya halihazırda kalıcı olarak adlandırılabilir (ESC AF KILAVUZU 2010)

Bu sınıflandırma, 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.

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

“Hekim, semptomatik olup olmadığından ya da kendiliğinden düzeliş düzelmediğinden bağımsız olarak saptanan ilk AF atağını ayırt edebilmeli ve atağın gerçekte ne kadar süreceğinin belirsiz olduğunu ve hastanın farkında olunmaksızın AF atakları geçirmiş olabileceğini bilmelidir. İki ya da daha fazla ataktan sonra, artık bunun yineleyen AF olduğu kabul edilir. Aritmi kendiliğinden sona ererse yineleyen

AF, paroksizmal olarak nitelendirilir. Yedi günden uzun sürerse persistent AF olarak isimlendirilir. Atağın farmakolojik tedavi ya da doğrudan elektiriksel kardiyoversiyonla sonlandırılması, bu isimlendirmeyi değiştirmez. Saptanan ilk AF atağı paroksizmal ya da persistent olabilir. Persistent AF kategorisi, genellikle kardiyoversiyonun başarısız olduğu ya da sürdürülemediği, çoğu zaman sonunda permanent AF'ye dönüşen uzun süreli (1 yıldan daha uzun) AF vakaları da kapsamaktadır (72) . Bu kategoriler birbirini dışlamaz ve belli bir hasta birkaç paroksizmal AF atağı, zaman zaman da persistent AF geçirebilir ya da tersi olabilir; ancak belli bir hastada en sık görülen tabloyu göz önünde bulundurmak pratik bir yaklaşımdır. Permanent AF tanımı çoğu zaman değerlendirene göre değişir ve süre tanımında hem tek tek atakların süresi, hem de belli bir hastada tanıdan sonra geçen zaman göz önünde bulundurulur. Dolayısıyla, paroksizmal AF bulunan bir hastada, birkaç saniyede sonlanabileceği gibi saatlerce de sürebilen ataklar yıllarca devam edebilir (73).

Akut MI, kardiyak cerrahi perimiyokardit, hipertiroidi ya da akut pulmoner hastalık koşullarında gelişen ikincil AF ayrı ele alınır. Bu koşullarda, AF birincil sorun değildir ve çoğu zaman eř zamanlı olarak altta yatan bozukluğun tedavisiyle aritmi sona erer. Bunun tersine, AF'nin iyi denetlenen hipertiroidi gibi eşzamanlı bir bozukluk sırasında gelişmesi durumunda, genel aritmi tedavi ilkeleri geçerlidir (74).

Lone AF terimi, hipertansiyon da dahil olmak üzere kardiyopulmoner hastalığa ilişkin klinik ya da ekokardiyografik kanıt bulunmayan 60 yaşın altındaki kişileri kapsar (75). Bu hastalarda tromboemboli ve mortalite aćısından prognoz olumludur. Zaman içinde hastalar yaşlanma nedeniyle ya da sol atriyum genişlemesi türünden kardiyak anormalliklerin gelişmesi sonucunda tek başına AF kategorisinin dışına çıkar, tromboemboli ve mortalite riski artar (76). Valvüler olmayan AF terimi romatizmal mitral kapak hastalığı, kalp kapak protezi ya da kapak onarımı söz konusu olmayan vakaları tanımlamaktadır (76).

2.1.10. Embolizasyon riski

AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu a-ritmiye atfedilmektedir. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağkalan hastalar inme nedeniyle daha özürlü kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüks yaşama olasılığı daha fazladır. Bazı valvüler kalp hastalığı tiplerinin varlığı (mitral darlık veya protez kalp kapakçıkları) bu tip “valvüler” AF hastalarını “yüksek risk” grubunda kategorize eder.

Non-valvüler AF’de inme ve tromboembolizm için risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri CHA₂DS₂-VASc [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)] kısaltması ile ifade edilir (**Tablo-2**). Majör ve minör risk faktörleri olarak ikiye ayrılır:

1-Majör risk faktörleri: İnme, GİA veya sistemik embolizm öyküsü, Yaş ≥ 75

2-Klinik açıdan önemli majör olmayan risk faktörleri: Kalp yetersizliği veya orta ile ağır derecede LV sistolik işlev bozukluğu, Hipertansiyon, Diabetes mellitus, kadın cinsiyeti, 65–74 arası yaş, damar hastalığı (Geçmişte yaşanan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı.)

Bu risk faktörlerinden yaş ≥ 75 , İnme/GİA/tromboembolizm öyküsü 2 puan , diğer risk faktörleri ise 1 puan alır ve toplamda 9 puan üzerinden risk hesaplanır. CHA₂DS₂-VASc skoru ≥ 2 olduğunda (**Tablo-3**) tromboembolizm riski artar ve anti-koagülasyon gerektirir.

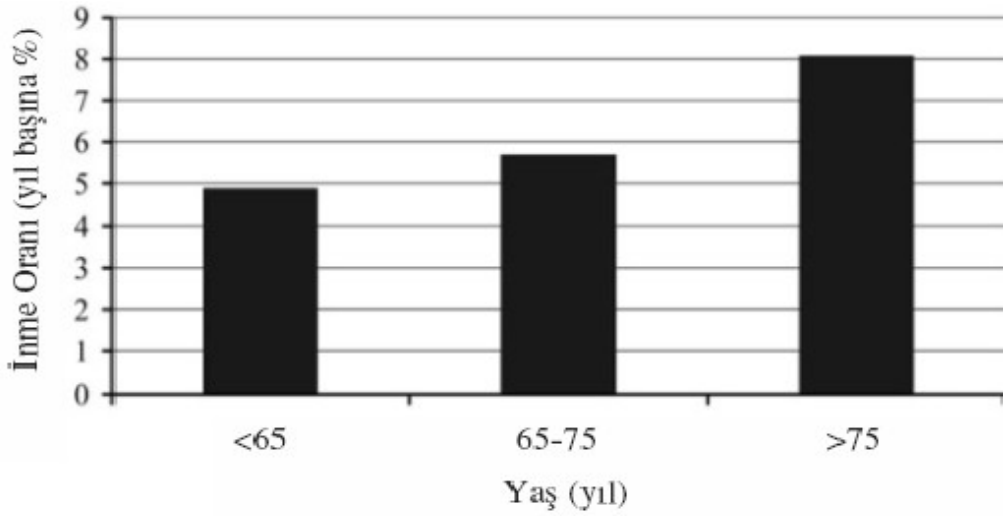
Tablo-2. CHA₂DS₂-VASc kısaltması ile puanlama esaslı skorlama sistemi (ESC AF KILAVUZU 2010).

Risk faktörleri	Puan
Konjestif kalp yetmezliği/LV 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

LV: Sol ventrikül, GİA: Geçici iskemik atak.

Tablo-3. CHA₂DS₂-VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranı (ESC AF KILAVUZU 2010).

CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl)
0	%0
1	%1.3
2	%2.2
3	%3.2
4	%4.0
5	%6.7
6	%9.8
7	%9.6
8	%6.7
9	%15.2

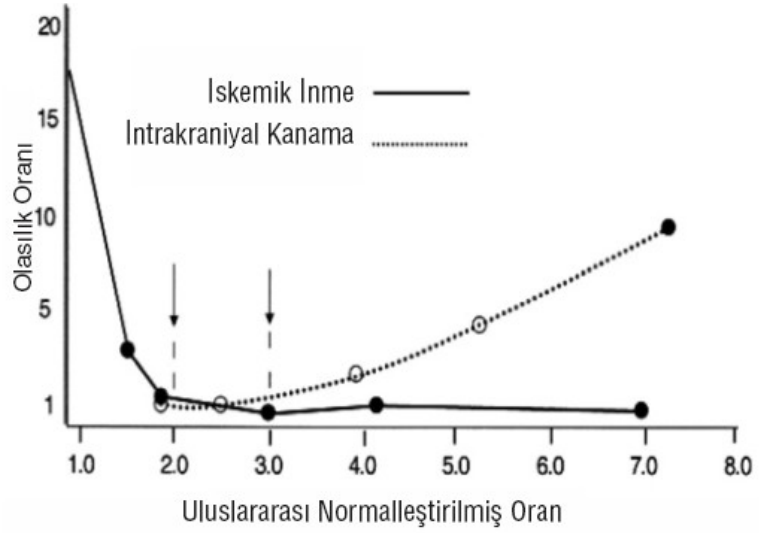


Şekil 3. Rastgele yöntemli antitrombotik tedavi çalışlmalarında tedavi edilmemiş kontrol gruplarındaki hastalarda yaşla ilişkili inme oranları (154).

2.1.11. Kanama riski

Kanama riski değerlendirmesi antikoagülasyona başlamadan önce hasta değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. İntrakraniyal kanama >3.5-4.0'lık INR değerleri ile artmaktadır ve daha düşük INR düzeylerine karşı 2.0 ila 3.0 arasında INR değerlerinde kanama riskinde hiçbir artış gözlenmemektedir (**Şekil-4**).

2010 ESC AF kılavuzunda kanama riskini değerlendirmek için yeni bir kanama risk skoru yayınlanmıştır. HAS-BLED (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol) kısaltılması ile ifade edilmiştir (**Tablo-10**). AF hastalarında kanama riskini değerlendirirken HAS-BLED skorunun ≥ 3 olması yüksek kanama riskini gösterir. Bu nedenle Vitamin K antagonisti veya aspirin olmasına bakılmaksızın, antitrombotik tedaviye başladıktan sonra hastanın dikkatlice ve düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir.



Şekil-4. İskemik inme ve intrakraniyal kanama için antikoagülasyon yoğunluğuyla ilişkili olarak düzeltilmiş olasılık oranları (155)

Tablo-4. HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler (ESC 2010)

Harf	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'ler	1
E	Yaşlılar (örn., yaş >65)	1
D	İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2
		Maximum 9 puan

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

2.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

2.2.1. Genel

Kardiyo-metabolik hastalıkların önemli bir belirteci olan visseral yağ dokusu genel yağ birikiminden daha fazla risk oluşturmaktadır. Visseral yağın kalp etrafında depolanan özel bir şekli olan epikardiyal yağ, çok sayıda adipo-sitokin üretme ve salma yeteneği sayesinde önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olduğu düşünülmektedir. Epikardiyal yağın fizyolojik ve metabolik önemine dair artan deliller mevcuttur. Epikardiyal yağ kalınlığı ve hacminin her ikisinin de obezite, bozulmuş glikoz intoleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları mevcuttur (77).

Ayrıca AF obezite, yüksek CRP (C-reaktif protein) seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (78). AF'li hastalardan alınan SA biyopsilerinde atriyum dokusunda inflamatuvar hücrelerin varlığı gösterilmiştir ve epikardiyal yağın yerel inflamatuvar yanıtı AF gelişiminde rolü olabilir. Obezite, epikardiyal yağ ve inflamasyon arasındaki benzer bir ilişki KAH için tarif edilmiştir. Epikardiyal yağ transtorasik eko-kardiografi, kardiyak manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilebilir.

2.2.1. Anatomi

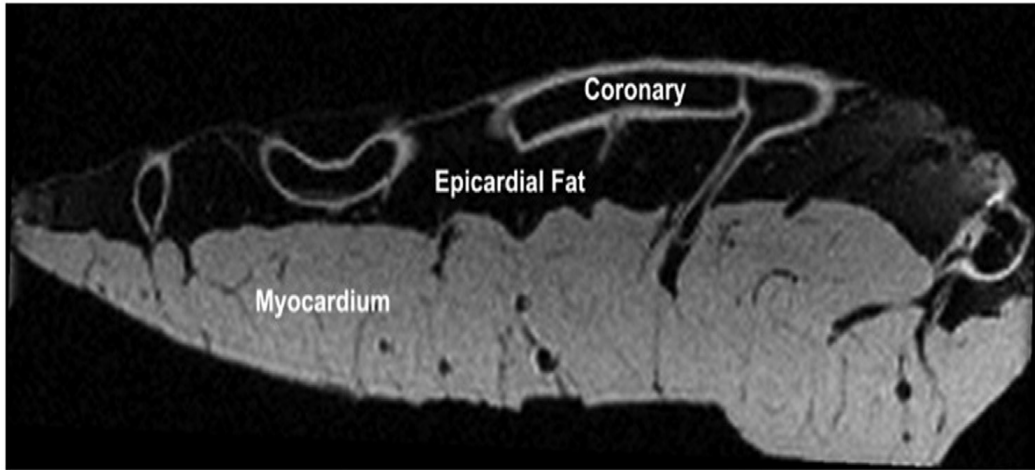
Kalp ve büyük damar yapıları mediastinumda yer alıp çift katlı perikardla çevrelenmiştir. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz (viseral) olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalbi ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (viseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. **Viseral perikardın diğer adı epikarddır.** Epikard koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda **adipoz dokuyu** içermektedir.

İnsan anatomisinde epikardiyal yağ dokusu (EYD), kalbin farklı bölgelerinde daha belirgin olarak izlenir (79). Ancak bu bütün türler için geçerli değildir. Kobaylar, tavşanlar, büyük memeliler ve insanlarda çok miktarda yağ bulunabilir. Fakat, laboratuvar sıçanları (80) ve farelerde hemen hemen hiç epikardiyal yağ bulunmaz yada çok az bulunur. Bazı türlerde epikardiyal yağ dokusunun bulunmaması, bu dokunun kalbin fonksiyonlarına kritik etkisi olduğu görüşü ile çelişmektedir.

EYD epikardiyum üzerinde yer almaktadır. Altındaki koroner arterler ve miyokardiyum ile arasında fibröz bir tabaka bulunmamaktadır. Epikardiyum veya perikardın viseral yaprağı mezotelyal hücre kökenli olup; embriyolojik olarak diyafragmında köken aldığı transvers septumdan gelişmektedir. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepside splankoplörük mezoderm ile ilgili guttan orijin almaktadır (81).

EYD'nin en fazla bulunduğu yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden miyokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisyasıdır (79). Atriumların serbest duvarlarında ve iki uzantısının çevresinde minör yağ odakları subepikardiyal olarak da bulunmaktadır. Epikardiyal yağ miktarı arttıkça, koroner arterlerin üzerini örter ve ventriküller arasındaki boşluğu artan oranda doldurur; hatta bazen tüm epikardiyal yüzeyi kaplar (82).

Az miktarda yağ dokusu, çoğunlukla koroner arter dallarının adventisyasını takip ederek epikardiyal yüzeyden miyokarda uzanır. Bu epikardiyal yağ koroner arterlerin dalları ile beslenmektedir (83). Fasyaya benzer hiçbir yapı yağ ve miyokard tabakaları birbirinden ayırmaz. Epikardiyal yağ dokusu miktarının tüm vücut yağ miktarıyla orantılı olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır.

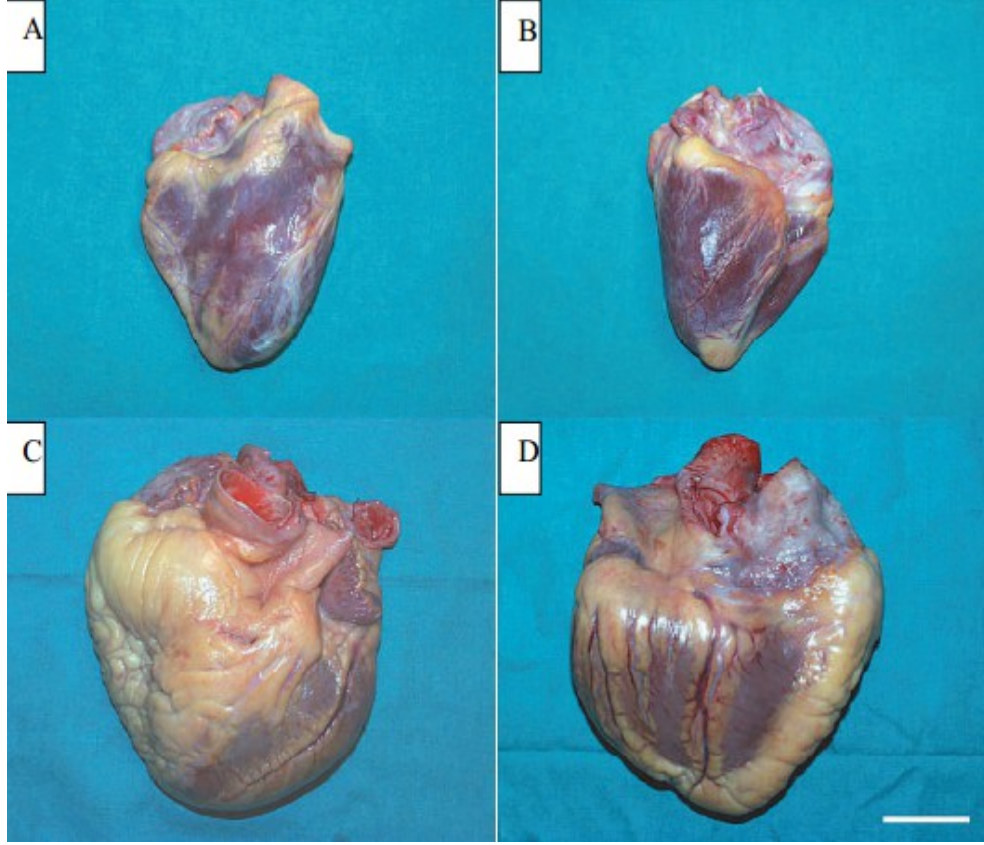


Şekil-5. İnsan kalbinin T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde (250 mm çözünürlük) epikardiyal yağ konumu



Şekil-6. Ekokardiyografide epikardiyal yağ dokusu görünümü.

LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül



Şekil-7. Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü **A:** Normal kalbin anterior görünümü **B:** Normal kalbin posterior görünümü **C:** Hipertrofik kalbin anterior görünümü **D:** Hipertrofik kalbin posterior görünümü

Marchington ve arkadaşları (84) çeşitli vahşi ve evcil hayvanlarda epikardiyal yağ kütlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır. Bu bulgu insanlardaki otopsi (85,86), ekokardiyografi (87,88), manyetik rezonans görüntüleme (89,90) bulgularıyla paralellik göstermektedir. Epikardiyal yağ miktarının toplam yağ miktarından ziyade visceral yağ dokusu ile birlikte artar ve bir visceral yağ dokusu eşdeğeri olarak kabul edilebilir. Yapılan bazı çalışmalar epikardiyal yağ ile yaş (91) arasında bir ilişki olduğunu açığa çıkarsa da, ekokardiyografik araştırmalar bunu gösterememiştir (87,88). 1950'ler ve 1960'larda Reigner ve arkadaşları (92,93) ve diğer araştırmacılar (94,95) normal, hipertansif ve iskemik kalplerde epikardiyal yağ dokusunu araştırmışlardır. Bulguları epikardiyal yağların kalbin önemli bir parçasını oluşturduğunu göstermiştir. Daha sonra 117

insan kalbinde yapılan bir otopsi çalışmasında, Corradi ve arkadaşları (85) normal, iskemik, hipertrofik veya hem iskemik hem hipertrofik kalplerdeki ventriküler miyokardiyal ve epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sol, sağ ve her iki ventrikül toplam yağ ağırlıkları hipertrofik kalplerde anlamlı derecede fazla bulunmuş fakat iskemi ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Her iki ventrikülün etrafına yerleşmiş epikardiyal yağlar, tüm gruplarda toplam ventrikül kütlelerinin %20' sini oluşturur. Sol ventrikül kütlesi sağ ventrikül külesinden oldukça fazla olsa da, sağ ve sol ventriküllerdeki net yağ dokusu miktarı benzerdir. Sonuç olarak, yağın miyokardiyum ağırlığına oranı kalbin sağ tarafında sol tarafın oranının 3 katından bile fazladır: 1 gr sağ ventrikül kas külesindeki ortalama yağ ağırlığı kadınlarda 0.61 gr, erkeklerde 0.48 gr iken sol ventriküldeki değerler 0.17 ve 0.15 gr'dır. Hipertrofik olmayan kalplerde BMI ile toplam epikardiyal yağ ağırlığı arasında kayda değer bir korelasyon olmasına rağmen ($p<0.05$), hipertrofik kalplerde durum böyle değildir. Bu sebepten Corradi ve arkadaşları her ventrikülde iskemi ve hipertrofidan etkilenmeyen belli bir yağ/kas oranı bulunduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Epikardiyal yağ miktarı ve ventriküler miyokardiyal kütle arasında pozitif bir ilişki olduğu İacobellis ve arkadaşlarının (96), oldukça fazla yağlanması olan 60 sağlıklı insan üzerinde yaptıkları ekokardiyografik çalışmada kaydedilmiştir. Otopsi ve ekokardiyografi bulguları, kardiyak hipertrofi sırasında gelişen miyokardiyal kütle artışının epikardiyal yağ külesinde orantılı bir artışla ilişkili olduğunu kuvvetle desteklemektedir

Yapılan otopsi çalışmalarında ortalama EYDK (Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı) 0-13.6mm olarak tesbit edilmiştir (97). Yapılan ekokardiyografi çalışmalarında RV serbest duvarından yapılan ölçümlerde; 1-23mm arasında kalınlık tesbit edilmiştir (98). Yine perikardiyal, epikardiyal ve viseral abdominal yağ dokusu kalınlığını ekokardiyografi, MRI ve BT kullanarak karşılaştıran çalışmalarda bu üç parametrenin de birbiriyle korele olduğu sonucuna ulaşılmıştır (99).

Parakardiyak yağ dokusu ise pariyetal perikardiyumu ve torasik duvarı oluşturan primitif torasik mezenkimden köken alır. Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. EYD koroner arterlerin dalları ile beslenmesine karşın parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter , internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir.

2.2.3. Fizyopatoloji

EYD'yi incelerken öncelikle adipoz dokunun patofizyolojisininide gözden geçirmek gerekir. EYD'nin biyokimyasal özellikleri hayvan ve insan modelleri üzerinde araştırılmıştır. Subkutan adipoz dokusu ile karşılaştırıldığında, insan epikardiyal yağı, miristik asit (14:0), palmitik asit (16:0) ve stearik asit (18:0) gibi doymuş yağ asitleri bakımından zengin olduğu gözükmemektedir. Doymamış yağ asitleri palmitoleik asit (16:01, N-7), oleik asit (18:1 n-9), linoleik asit (18:02 n-6) ve linolenik asit (18:03 n-3) ise daha az bunur (100). Ayrıca EYD'de subkutan yağ dokusu gibi kemokinleri ve bazı inflamatuvar sitokinleri çok daha fazla miktarda üretir (111).

Genç erişkin kobaylarda nispeten daha az miktardaki EYD'den katekolaminlere cevap olarak üretilen, salınan ve yıkılan serbest yağ asidi oranı diğer yağ depolarındaki orandan oldukça yüksektir (104). EYD'de gözlemlenen yüksek lipoliz birçok nedenden kaynaklanıyor olabilir (105). İnsülinin yağ dokusundaki azalmış antilipolitik etkisi ve β -adrenerjik reseptörlerin, özellikle β_3 -reseptörlerin artmış aktivitesi muhtemel mekanizmalar olarak akla getirilebilir.

Epikardiyal yağ dokusu ile bitişindeki miyokardiyum arasındaki yakın anatomik ilişki ve miyokardın serbest yağ asidi oksidasyonu ile kalbin enerji üretiminin yaklaşık %50-70'ni karşılaması (101) bu iki doku arasındaki muhtemel lokal etkileşimi göstermektedir. Serbest yağ asidinin EYD'den nasıl taşındığı ve miyokarda nasıl ulaştığı aydınlatılmış değildir. Fakat serbest yağ asidi yüksek konsantrasyon sayesinde interstisyel sıvıda iki yönlü difüzyon olabileceği iddia edilmiştir. Aynı zamanda epikardiyal yağ dokusu koroner arter tonunu düzenleyen vazoaaktif ürünler salgılayarak serbest yağ asidinin akışını kolaylaştırabilir (101,102,103). Fizyolojik şartlar altında, EYD'nin miyokardiyum ile lokal vasküler yatak arasında, yağ

asitlerinin toksik seviyelere ulaşmasına karşı tampon sistemi görevi gördüğü düşünülmektedir (105). Böylece artan epikardiyal yağlar kalbin kasılma döngüsünün oluşumu ve devamlılığını engelleyen, ventriküler aritmi ve repolarizasyon değişimlerine neden olan artmış yağ asitlerini temizleyebilir (106-107). Çelişkili olarak, epikardiyal yağın yüksek lipolitik aktivitesi, bu dokunun özellikle iskemik şartlar altında, artmış miyokardiyal enerji ihtiyacını karşılamak için hazır bir yağ asidi kaynağı vazifesi görebileceğini akla getirmektedir.

Konu ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarında EYD'de lipoliz ve lipogenezin diğer yağ dokularına göre iki kat daha fazla olduğunun saptandığı ve enerji alımının fazla olduğu durumlarda kardiyomiyositleri aşırı koroner arter serbest yağ asidinden korumak için intravasküler serbest yağ asitlerini yakalayıp depoladığı ayrıca ihtiyaç durumundada acil ATP kaynağı olarak serbest bıraktığı ortaya konmuştur (108-109). EYD, adiposit-kökenli gevşeme faktör (AKGF) gibi koroner arter tonusu düzenleyen vazodilatasyon maddeleri salgılar. AKGF nitrik oksitten bağımsız arteriyal vazodilatasyona neden olmaktadır (110).

EYD'nin vasküler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtları olduğu kadar enerji metabolizmasını ciddi anlamda etkileyebilecek birtakım biyoaktif moleküllerin önemli bir kaynağı olduğu anlaşılmıştır. Bu faktörlerin birçoğu sitokin benzeri özelliklere sahiptir ve bu nedenle son zamanlarda adipokin terimi bunları tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Adipositokin ve adipokin tanımı için çeşitli tarifler mevcuttur fakat genel tanım: Adipositler, makrofajlar, lenfositler, endotelial hücreler, mast hücreleri, bazofiller ve fibroblast hücrelerinin birlikte oluşturduğu yağ dokusu salgısıdır.

Mazurek ve arkadaşları elektif koroner arter by-pass greftlemesi yapılan hastalarda epikardiyal ve ameliyat başlangıcında alınan subkutan yağ dokusunu karşılaştırmışlardır (111). EYD'nin subkutan yağ dokusunu göre pek çok değişik inflamatuvar mediatör oluşturduğunu bulmuşlardır (111). Bu nedenle, EYD subkutan yağ dokusuna oranla, kemokinleri (monosit kemotaktik protein 1) ve bazı inflamatuvar sitokinleri [interlökin-1 β , interlökin-6, interlökin-6 çözünebilir reseptörü ve tümör nekrosis faktör- α (TNF- α)] çok daha fazla miktarda üretir. Bu bulgular epikardiyal yağ depolarında inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı ile paralellik gösterir. Bu

gözlemlere dayanarak, Mazurek ve arkadaşları epikardiyal adiposit kaynaklı TNF- α 'nın, insülin reseptörü vasıtasıyla sinyal iletisini bozarak ve lipolizi arttırarak oto-krin şekilde etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (111). Takiben oluşan esterlenmemiş yağ asiti salınımının periferik dokularda (örneğin; yağ ve kas dokusu, karaciğer ve kalp) insülin rezistansına katkıda bulunabileceğini ortaya koymuşlardır.

Epikardiyal yağ dokusunun adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar adipokinleri salgılayarak kalbi lokal veya sistemik metabolik ve mekanik etkenlere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu kadar proaterojenik ve proinflamatuvar adipokinler salgılayarak koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sürecinde aktif olarak rol oynadığı saptanmıştır. Iacobellis ve arkadaşları (112) oldukça fazla anti-inflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan adiponektin üretiminin koroner arter hastalarının epikardiyal yağ dokularında normal kişilerdekinden yaklaşık %40 daha az olduğunu göstermişlerdir. İnsan epikardiyal yağ dokusunda, insülin rezistansı ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu bilinen bir diğer adiposit kaynaklı faktör olan resistin'in artmış üretimi olduğu da gözlenmiştir (113).

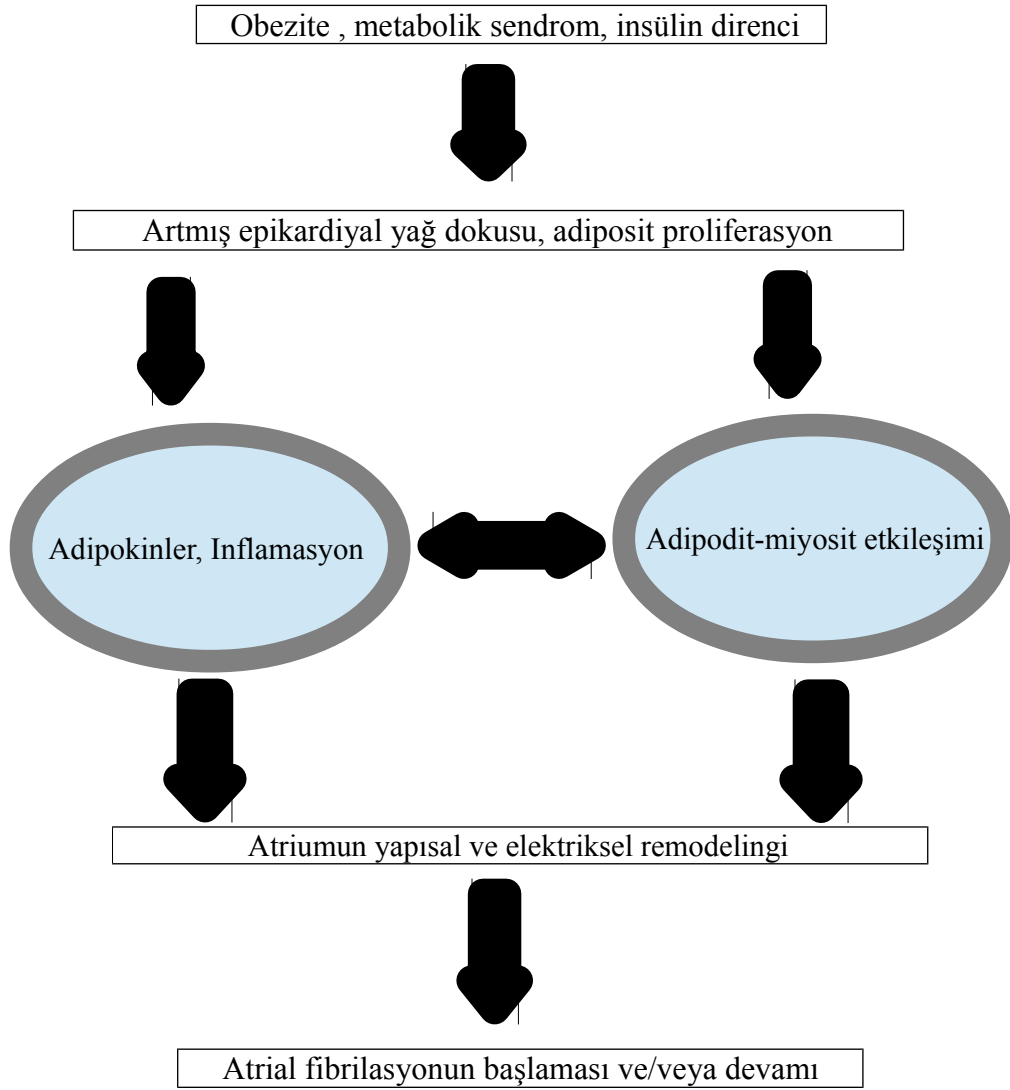
Fizyolojik koşullar altında epikardiyal yağ biyokimyasal ve termojenik kardiyoprotektif özellikler gösterir. Patolojik koşullar altında ise proinflamatuvar sitokinler yoluyla kalp ve koroner arterleri etkileyebilir (**Tablo-5**). EYD'den inflamatuvar sitokin üretilmesini açıklayacak çeşitli mekanizmalar öne sürülebilir. Bölgesel iskemi ve azalmış miyokardiyal fonksiyona cevap olarak oksijen radikallerinin artmış üretimi komşu yağ depolarındaki viseral yağ dokuları içinde oksidant-duyarlı inflamatuvar sinyalleri aktive edebilir (114-115). EYD'de artmış inflamatuvar hücre varlığı; ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara, komşu adventisya ve perivasküler bölgelerde bulunan inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır olabilir (116-117).

Tablo-5. Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonları (118)

Fizyolojik	Patofizyolojik
Bilinen Miyokard için enerji kaynağı Anti-aterojenik ve anti-inflamatuar adipokinlerin kaynağı Koroner arterin mekanik korunması	Bilinen Aşırı serbest yağ asidi sentezi ve serbest bırakma Miyokard içi yağ içeriğinin modülasyonu Intrinsik inflammatuar durumu Proaterojenik ve proinflammatuar adipokinler salgılanması Koroner arter hastalığı ile korelasyon Biventrikül hipertrofisi ile mekanik ilişkileri Bozulmuş bi-ventriküler diyastolik relaksasyon ile mekanik ilişkileri Atriyal fibrilasyon ile korelasyon
Atfedilen Fazla serbest yağ asitlerinin toksisitesine karşı miyokardın korunması Koroner arter pozitif remodelingi Miyokardın termoregülasyon intrinsik kardiyak sinir sistemi düzenlenmesi	Atfedilen Kalp ile fonksiyonel bir ilişki Koroner arter hastalığında neden ve bağımsız bir rol Atriyal fibrilasyonda neden ve bağımsız bir rol intrinsik kardiyak sinir sisteminin anormal düzenlenmesi

2.3. ATRİAL FİBRİLASYON'UN PATOGENEZİNDE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN ROLÜ

Epikardiyal yağ dokusu bir çok mekanizmayla AF patogenezinde sorumlu tutulmuştur. Bu mekanizmalar atriyal duvara epikardiyal yağ dokusunun yakınlığı ile aracılık eden yerel etkileri, atriyal otonomik ganglionler plexuslar ile olan etkileşimi ve inflamatuvar etkileri olarak kategorize edilebilir.



Şekil-8. Atrial fibrilasyon patogenezinde epikardiyal yağ dokusunun rolü (119).

2.3.1. Lokal Etki

Epikardiyal yağ atriyal duvara yakın bulunur. Bununda doğrudan atriyal aritmojenik etkileri olabilir (122). Batal ve arkadaşları tarafından yapılan bir görüntüleme çalışmasında epikardiyal yağ yeri ve AF yükü arasındaki ilişki araştırıldı (123). Bu çalışmada epikardiyal yağ BT ile değerlendirildi. Ayrıca sol atrium (SA) duvar ve üç anatomik nokta (özofagus, ana pulmoner arter, desenden torasik aorta) arasındaki en kısa mesafe santimetre olarak ölçüldü. Sonuç olarak SA-özofagus periaatriyal yağ AF yükü ile ilişkili bulunan tek epikardiyal yağ oldu. Özofagus sol atriumun arka duvarı boyunca bir yol izler ve sıklıkla pulmoner ven ostiumununa anatomik yakınlığı vardır(124-125). AF patogenezi araştırarak çalışmalar göstermiştir ki AF inisiyasyonunda pulmoner ven ostiumunun önemli yeri vardır (120-121). SA posterior duvarında periaatriyal epikardiyal yağ tarafından üretilen yerel inflamatuvar mediatörlerin pulmoner ven ostiumunun içinde ektopik odaklar aktivasyonu teşvik edebilir. Artmış EYDK'nin sol ventrikül kitlesinde artma ve bozulmuş diyastolik fonksiyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (126). Yakın zamanlarda yapılmış bir çalışmada artmış EYDK'nin kalp yapılarında değişikliklerle, özellikle de sol atrium boyutlarında artma ile ilişki olduğu bulunmuştur (127). Aynı zamanda artmış epikardiyal yağın lokal aritmojenik etkisinin obezite ile ilişkili AF'yi açıklamak için önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür.

Epikardiyal yağ doku bir başka potansiyel yerel mekanizmasını atriyal otonomik ganglioner plexus ile etkileşim üzerinden gerçekleştirir. Otonomik ganglionla ilgili 3 epikardiyal yağ yastıkları olduğu bildirilmektedir (123);

1-Aorta ve sağ pulmoner arter arasında bulunan atriumun ön yüzeyindeki yağ yastığı

2-Inferior vena kava ve sol atrium arasındaki yağ yastığı

3-Süperiyor vena kava ve sağ atrium arasındaki yağ yastığı

Otonomik tonustaki varyasyonlar AF başlaması ve sürdürülmesi ile ilişkili bulunmuştur. Vagal sinirler sempatik sinirler göre daha heterojen bir şekilde kalbi innerve ederler. Ortaya çıkan uzaysal heterojenite AF patogenezi önemli bir rol oynayabilir (128). AF'li hastalar ve hayvan modelleriyle yapılan çalışmaları otonomik ganglioner plexusların uyarılmasının belirgin kısaltılmış aksiyon potansiyeli

süresi ve PV'de ve atriyum miyokardında geçici artmış kalsiyum düzeyine yol açtığını göstermiştir. Bu mekanizma belirgin olarak AF'nin oluşmasında ve devam etmesinde rol oynayabilir (129). Otonomik ganglioner pleksuslar epikardiyal yağa yakın epikardiyal yapılardır ve yağ dokusundan salgılanan yerel araçlarla etkilenebilir. Bu mekanik bağlantı göz önüne alındığında, vagal denervasyonun AF ablasyon başarı oranını artırıp artırmadığını belirlemek için vagal denervasyon işlemleri hayvan modellerinde ve AF'li hastalarda deneysel olarak yapılmıştır (130-132).

2.3.1. İnflamatuvar etki

AF'li hastalardan alınan SA biyopsilerinde atriyum dokusunda inflamatuvar hücrelerin varlığı gösterilmiştir (141) ve inflamasyon AF patogenezinde önemli bir faktör olarak sorumlu tutulmuştur. Inflamasyonun rolü postoperatif AF'de gösterilmiştir. İnterlökin-6, tümör nekrosis faktör- α ve CRP gibi inflamatuvar sitokinler AF patogenezi ve klinik seyrinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (133-136). Monosit kemoatraktan protein-1 AF'nin başlamasında sorumlu tutulan başka bir anahtar pro-inflamatuvar bir moleküldür (137) (**Tablo-6**). Malavazos ve arkadaşları monosit kemoatraktan protein-1 düzeylerinin artmasının epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili olduğunu gösterdi (138). Koroner arter bypass cerrahisi (CABGO) geçiren 90 hasta üzerinde Kourliouros ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada postoperatif AF patogenezinde adiponektin rolü araştırıldı (139). Bu çalışmada Adiponektin serum içinde ve epikardiyal adipoz dokuda ölçüldü. Artmış adiponektin düzeyi cerrahi sonrası sinüs ritmi ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektinin koruyucu rolü muhtemelen antiinflamatuvar etkisine bağlı olabilir.

Atriyal fibrozis AF ile ilgili yapısal remodelingde gözlenen baskın patolojik anomalidir ve fibrozis derecesi klinik öneme sahiptir (137-138). Epikardiyal yağ adiponektin ve tümör nekrosis faktör- α gibi çeşitli biyoaktif moleküllerin üreten bir metabolik olarak aktif bir dokudur. Bunlar yapısal remodeling ve atriyal fibroziste en önemli mediatörler olabilir (139-142) (**Tablo-6**). Bir tavşan modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada eikosapentaenoik asitin adiponektin düzeylerini artırdığını, tümör nekrosis faktör- α 'nın düzeylerini ise azalttığı bulunmuştur. Tümör nekrosis faktör- α atrium ve epikardiyal yağ dokusunda proinflamatuvar etki gösteren

adipokindir (**Tablo-6**). Adiponektin kalbin yapısal remodelingi ve atriyal fibrozisin azaltılmasında eikosapentaenoik asitin koruyucu rolü ile ilgili önemli bir mediatör olabilir.

Tablo-6. Epikardiyal yağ dokusundan salınan çeşitli adipokinler ve Atriyal fibrilasyonun patogenezindeki rolleri (119)

İnterlökin-6	Proinflamatuvar sitokin, artmış düzeyleri atriyal fibrilasyon başlaması ve nüks için öngördürücü
Monosit kemoatraktan protein-1	Artmış yüksek seviyeleri epikardiyal yağ kalınlığı ile korele , atriyal fibrozis mediatörü
Tümör nekrosis faktör- α	Proinflamatuvar sitokin, atriyal fibrilasyon ile ilgili inflamasyonun anahtar medyatörlerinden biri olduğuna inanılmaktadır
Adiponektin	Artan seviyeleri AF gelişimine karşı koruyucu, atriyal fibrozisi azaltır

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Popölasyonu ve Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Temmuz 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Kardiyoloji hastanesi polikliniğine başvurup AF tanısı konan hastalar çalışma açısından değerlendirildi. Atrial fibrilasyon tanısı için başvuru esnasında tüm hastalardan 12 kanallı elektrokardiyografi cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyon ile 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları alındı. Çalışmanın dahil olma kriterleri, çalışmaya katılmaya onam veren, 15 yaş üstü tüm AF'li hastalardır. Çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için imzalı onam formu alındı. Bilgiler hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Yaş<15
- 2- Obezite (BMI>30 kg/m²)
- 3- Kronik karaciğer hastalığı
- 4- Malignensi
- 5- Tirotoksikoz
- 6- Optimal TTE ile epikardiyal görüntü alınamaması

3.2 Metod

Tüm hastaların demografik ve klinik verilerin çıkarılması için: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m²), sigara ve alkol kullanımı HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya 2 kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması), DM (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dl üzerinde olması), tirotoksikoz, yapısal kapak hastalıkları (ciddi darlık ve/veya yetersizliği de dahil olmak üzere doğal veya protez kalp kapak hastalıkları), kalp yetmezliği, KAH öyküsü (perkütan koroner girişim öyküsü ve koroner arter bypass cerrahisi), daha önce geçirilmiş iskemik inme veya GİA veya sistemik emboli öyküsü sorgulandı. Bu

bilgiler doğrultusunda; hastalarda ESC 2010 AF kılavuzu esas alınarak CHA₂-DS₂-VASc ve HAS-BLED skoru hesaplandı. AF sınıflandırmasına göre atriyal fibrilasyonlu hastalar kronik, paroksizmal, yeni başlangıçlı AF olarak 3 gruba ayrıldı. Yeni başlangıçlı AF terimi ilk kez tanı konmuş AF'li hastaları tanımlar, bu tanımlama AF'nin süresinden veya semptomlarından bağımsızdır. Paroksizmal AF genellikle 48 saat içinde kendi kendine sonlanan AF'dir. Kronik AF, AF'nin varlığını hastanın veya doktorun kabul etmesi olarak tanımlanır.

Hastalardan hemogram [Wbc (beyaz küre), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), Plt (trombosit), Lym (lenfosit), Neu (nötrofil), RDW (eritrosit dağılım genişliği), MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)] ve biyokimyasal parametreler [(açlık kan şekeri, üre, kreatin, ALT (alanin-aminotransferaz), AST (aspartat-amino transferaz), CRP (C-Reaktif protein), Lipid profili; total kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), trigliserid] çalışıldı. Ayrıca Cockcroft-gault formülüyle GFR (glomeruler filtrasyon hızı) hesaplandı.

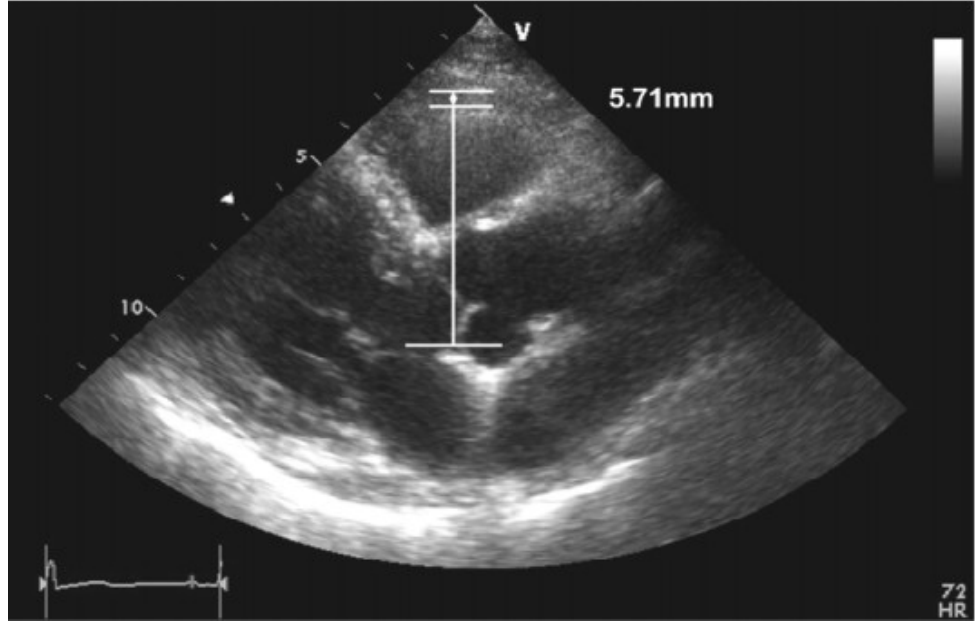
Tüm hastalara ekokardiyografik özellikleri belirlemek için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında standart 2 boyutlu ve M-mod kayıt yapabilen VIVID S6 (General Electric Vingmed ultrasound Horten, Norway) marka ekokardiyografi cihazı ile 2.5-3.25 MHz transducer kullanılarak Amerika Ekokardiyografi Cemiyetinin tavsiyelerine göre transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastalarda ejeksiyon fraksiyonu, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, sol atrium çapı ve sistolik pulmoner arter basıncı değerlendirildi.

3.3 Ekokardiyografi ve epikardiyal yağ ölçümü

Ekokardiyografik değerlendirme sırasında EYDK'a sol lateral pozisyonda parasternal uzun aks görünümünden sağ ventrikülün serbest duvarının üstünden ölçüldü. Epikardiyal yağın sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması (97); ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesidir. Ayrıca sağ ventrikül

serbest duvarı üzerindeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri epikardiyal yağ dokusunun MRI ölçümleri ile de yüksek güvenilirlik göstermiştir (99). EYD iki boyutlu ekokardiyografi ile viseral perikart ile myokard arasındaki ekosuz alan (veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görülebilir) olarak görülür. Epikardiyal yağ kalınlığı 3-4 kalp döngüsü boyunca diyastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden aortik anulusa dik olan bir noktadan ölçüldü.

Sol atriyumun ön-arka çapının ölçümü standart iki boyutlu ekokardiyografik değerlendirmede parasternal uzun akstan sistol sonunda yapıldı. Sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) apikal dört boşluktan trikuspit kapak üzerinden ölçüldü.



Şekil-9. Transtorasik ekokardiyografi ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından epikardiyal yağ dokusunun ölçümü

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 18 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Pearson veya Spearman testleri kullanılarak korelasyon analizleri uygulandı. AF'nin süresi ile ilişkili faktörler multivariate lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Çalışma protokolü

Çalışma ile ilgili protokol hazırlanarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (**Onay tarihi:** 21/01/2013 ve **numarası:**70). Çalışmaya alınan tüm bireylere ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

4. BULGULAR

4.1. Temel Klinik Bilgiler

Çeşitli nedenlerden dolayı sağlıklı bilgi alınayan veya çalışmaya katılmayı reddeden hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışmamıza toplam 80 tane hasta alındı. Bu hastalardan 60 tanesi AF ve 20 tanesi kontrol grubuydu. Atrial fibrilasyon'lu hastalar kronik, paroksizmal, yeni başlangıçlı AF olarak 3 gruba ayrıldı. Her bir AF grubunda 20 tane hasta vardı. AF hastalarının %93'ü non-valvüler AF idi. Çalışmaya katılanların 39'u (%49) kadın ve 41'i (%51) erkekti. Hasta gruplarında ortalama yaş kronik AF'de 72 ± 11 , paroksizmalde AF'de 63 ± 18 , yeni başlangıçlı AF'de 61 ± 15 , kontrol grubunda 55 ± 13 yıldır. Hipertansiyon hastalarda saptanan en sık komorbid durumdu (%44) ve en sık kronik AF'li (%65) hastalarda tespit edildi. Daha sonra sırasıyla; KAH (%17) [PCI (perkutan koroner girişim) olan %11, CABGO olan %6], diabetes mellitus (%12), inme (%12) izlemekteydi. İnme oranları kronik ve paroksizmal gruplarında aynıydı. Hastaların %11'inde kalp yetmezliği mevcuttu ve en sık kronik AF (%35) grubunda rastlandı.

Cinsiyet, sigara, alkol, KAH, DM, inme, antropometrik ölçümler (VKI) AF grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak uyumluydu. Kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı kronik AF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.025$). Yaş ve HT açısından istatistiksel olarak sadece kronik-kontrol grubu arasında fark varken (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.02$), diğer gruplar arasında fark yoktu (**Tablo-7**).

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikleri	Kronik n:20	Paroksizmal n:20	Yeni başlangıçlı n:20	Kontrol n:20	p
Yaş ort (yıl)	72 ± 11	63 ± 18	61 ± 15	55 ± 13	0.001
Cinsiyet (kadın %)	11(%55)	11(%55)	10(%50)	7(%35)	0.542
VKI (kg/m2)	26.0 ± 2.9	26.0 ± 2.6	24.9 ± 2.7	25.7 ± 2.7	0.390
Sigara (%)	8(%40)	10(%50)	7(%35)	10(%50)	0.712
Alkol (%)	2(%10)	3(%15)	1(%5)	1(%5)	0.632
HT (%)	13(%65)	12(%60)	8(%40)	2(%10)	0.002
DM (%)	3(%15)	4(%20)	2(%10)	1(%5)	0.515
Kalp yetmezliği (%)	7(%35)	1(%5)	1(%5)	0(%0)	0.002
İnme (%)	4(%20)	4(%20)	2(%10)	0(%0)	0.170
PCI (%)	3(%15)	4(%20)	1(%5)	1(%5)	0.337
CABGO (%)	1(%15)	2(%10)	1(%5)	1(%5)	0.887
Valvüler (%)	3(%15)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0.025
Protez (%)	1(%5)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0.386

VKI: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, DM : Diabetes Mellitus , PCI: Perkutan koroner girişim, CABGO: koroner arter by-pass greftlemesi

CHA₂DS₂VASc ve HAS-BLED skorları için AF grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece kronik AF grubunda yeni başlangıçlı AF grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo-8) [CHA₂DS₂VASc ve HAS-BLED için sırasıyla kronik-paroksizmal p=0.147-p=0.103, kronik-yeni başlangıçlı **p=0.009- p=0.008** , paroksizmal-yeni başlangıçlı p=0.259-p=0.284].

Tablo-8. Hastaların CHA₂DS₂VASc ve HAS-BLED skorları

İnme ve kanama skorları	Kronik n:20	Paroksizmal n:20	Yeni başlangıçlı n:20	Kontrol n:20	p
CHA ₂ DS ₂ VASc	3.7 ± 1.8	2.9 ± 2.2	2.1 ± 2.0	-	<0.001
HAS-BLED	2.6 ± 1.5	1.8 ± 1.4	1.3 ± 1.2	-	<0.001

4.2. Ekokardiyografi bulguları

EYDK'e için yapılan karşılaştırmalarda kontrol grubundaki katılımcılara göre kronik AF grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (kronik: 5.6 ± 0.9 mm , kontrol: 4.2 ± 0.9mm, **p<0.001**). AF'li hastaların alt grup analizinde ise yine kronik AF'de paroksizmal ve yeni başlangıçlı AF'ye göre, EYDK'e anlamlı olarak daha yüksek bulundu (paroksizmal: 4.5 ± 0.9mm, **p=0.001**), yeni başlangıçlı: 4.2 ± 1.0mm, (**p<0.001**). Paroksizmal, yeni başlangıçlı ve kontrol gruplarında EYDK'e değeri kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı [paroksizmal-yeni başlangıçlı için p=0.448, paroksizmal-kontrol için p=0.378 , yeni başlangıçlı-kontrol için p=0.776] (**Tablo-9**).

Ejeksiyon fraksiyonu için yapılan alt grup karşılaştırmalarında kronik AF ve yeni başlangıçlı grupları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu [kronik (51.2 ± 13.1), kontrol (60.7 ± 2.9) (**p=0.005**), yenibaşlangıçlı-kontrol (**p = 0.017**)]. Kronik, paroksizmal, yeni başlangıçlı karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark

yoktu [kronik-yeni başlangıçlı ($p=0.201$), kronik-paroksizmal ($p=0.056$), paroksizmal-yeni başlangıçlı ($p=0.356$), paroksizmal-kontrol ($p=0.311$)].(**Tablo-9**)

Sol atrium çapı kronik AF (5.0 ± 0.5 mm) grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti (**$p<0.001$**). Paroksizmal (4.0 ± 0.6 mm), yeni başlangıçlı (3.9 ± 0.7 mm) , kontrol (3.5 ± 0.5 mm) grupları karşılaştırıldığında ise sadece paroksizmal grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (paroksizmal-kontrol için **$p=0.016$** , paroksizmal -yeni başlangıçlı için $p=0.371$, yeni başlangıçlı-kontrol $p=0.115$) (**Tablo-9**). SPAB değeri AF gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**$p<0.001$**) (Tablo 9).

Tablo-9. Hastaların ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi parametreleri	Kronik n:20	Paroksizmal n:20	Yeni başlangıçlı n:20	Kontrol n:20	p
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	51.2 ± 13.1	58.7 ± 6.0	56.7 ± 8.2	60.7 ± 2.9	0.016
Eydk (mm)	5.6 ± 0.9	4.5 ± 0.9	4.2 ± 1.0	4.2 ± 0.9	<0.001
Sol atrium (cm)	5.0 ± 0.5	4.0 ± 0.6	3.9 ± 0.7	3.5 ± 0.5	<0.001
SPAB (mmhg)	43.5 ± 13.8	30.1 ± 5.4	40.0 ± 8.4	27.0 ± 3.3	<0.001

Eydk: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

4.3. Laboratuvar bulguları

Hemogram testlerinden Hb (**$p=0.001$**) , Htc (**$p=0.046$**) , RDW (**$p<0.001$**), nötrofil (**$p=0.01$**) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu değerlerden Hb, Htc kronik AF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken (**$p=0.001$**), RDW ve nötrofil ise kronik AF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla **$p<0.001$** , **$p=0.01$**) (**Tablo-10**).

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada Nötrofil-Lenfosit oranı, kronik AF’de (4.2 ± 3.9) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Paroksizmal (2.7 ± 2.5), yenibaşlangıçlı (2.6 ± 1.0), kontrol (1.8 ± 0.6) grupları karşılaştırıldığında ise sadece yeni başlangıçlı-kontrol arasında fark vardı (paroksizmal-yeni başlangıçlı için $p=0.223$, paroksizmal-kontrol için $p=0.164$, yeni başlangıçlı başlangıçlı-kontrol için $p:0.009$) (Tablo-10).

Tablo-10. Hastaların Hemogram Bulguları

Parametre	Kronik n:20	Paroksizmal n:20	Yeni başlangıçlı n:20	Kontrol n:20	p
Wbc(/mm ³)	8.7 ± 3.5	8.2 ± 2.8	7.9 ± 1.8	6.7 ± 1.7	0.141
Hb(g/dl)	12.1 ± 1.7	14.0 ± 1.8	13.2 ± 1.6	14.2 ± 1.2	0.001
Htc (%)	36.6 ± 4.9	40.8 ± 4.7	39.0 ± 4.7	40.6 ± 3.4	0.046
Plt (/mm ³)	250.5 ± 97.9	217.6 ± 49.3	249.9 ± 57.5	234.0 ± 54.0	0.422
Rdw (%)	17.3 ± 1.7	16.0 ± 1.0	16.0 ± 1.2	15.1 ± 1.0	<0.001
Mpv (fL)	8.6 ± 1.3	9.9 ± 2.8	8.8 ± 1.7	8.6 ± 1.1	0.449
Lym	1.7 ± 0.8	2.2 ± 0.9	1.9 ± 0.5	2.2 ± 0.8	0.155
Neu	6.0 ± 3.1	5.0 ± 2.0	4.8 ± 1.6	3.8 ± 1.0	0.010
Nötrofil-Lenfosit oranı	4.2 ± 3.9	2.7 ± 2.5	2.6 ± 1.0	1.8 ± 0.6	<0.001

Wbc: beyaz küre, Hb: hemoglobin, Htc: hematokrit, Plt: trombosit, Lym: lenfosit, Neu: nötrofil, RDW: eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Biyokimya testlerinde ise glukoz, üre, kreatin, Total kolesterol, HDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), LDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), trigliserid kronik AF grubunda paroksismal, yeni başlangıçlı, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunlardan glukoz, üre, kreatin kronik AF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken; HDL, LDL , Total kolesterol, trigliserid kronik AF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu [Glukoz (**p=0.03**), üre (**p=0.009**), kreatin (**p=0.008**), HDL (**p=0.028**), LDL (**p=0.007**), total kolesterol (**p<0.001**), trigliserid (**p<0.001**)] (**Tablo-11**).

ALT, AST, CRP degerlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı [ALT (**p=0.278**), AST (**p=0.066**), CRP (**p=0.805**)] (**Tablo-11**).

Cockcroft-gault formülüyle hesaplanan GFR kronik AF (62.8 ± 24.6 ml/min) grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (**p<0.001**). Paroksismal (87.6 ± 29.3 ml/min) , yeni başlangıçlı (87.8 ± 29.2 ml/min), kontrol (111.6 ± 25.4 ml/min) grupları karşılaştırıldığında ise paroksismal ve yeni başlangıçlı gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (paroksismal-yeni başlangıçlı için **p=0.745**, paroksismal-kontrol için **p=0.017**, yeni başlangıçlı-kontrol için **p=0.009**) (**Tablo-11**).

Tablo-11. Hastaların Biyokimya Profilleri

Parametre	Kronik n:20	Paroksismal n:20	Yeni başlangıçlı n:20	Kontrol n:20	p
Glukoz (mg/dl)	123 ± 28	128 ± 67	117 ± 46	101 ± 15	0.030
Üre (mg/dl)	57 ± 29	49 ± 44	38 ± 15	38 ± 9	0.009
Kreatin (mg/dl)	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.1	0.008
AST (u/l)	30 ± 24	27 ± 10	21 ± 9	26 ± 8	0.066
ALT (u/l)	23 ± 17	25 ± 14	19 ± 11	24 ± 12	0.278
CRP (mg/dl)	1.8 ± 3.1	1.0 ± 1.6	1.3 ± 2.9	0.5 ± 0.2	0.805
GFR (ml/min)	62.8 ± 24.6	87.6 ± 29.3	87.8 ± 29.2	111.6 ± 25.4	<0.001
LDL (mg/dl)	80 ± 38	120 ± 38	109 ± 29	108 ± 34	0.007
HDL (mg/dl)	29 ± 10	38 ± 12	37 ± 7	37 ± 7	0.028
T.kol (mg/dl)	130 ± 45	189 ± 46	176 ± 38	183 ± 38	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	84 ± 27	161 ± 61	141 ± 100	187 ± 111	<0.001

ALT: Alanin-aminotransferaz, AST: Aspartat-amino transferaz, CRP: C-Reaktif protein, GFR: glomeruler filtrasyon hızı T.kol: total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

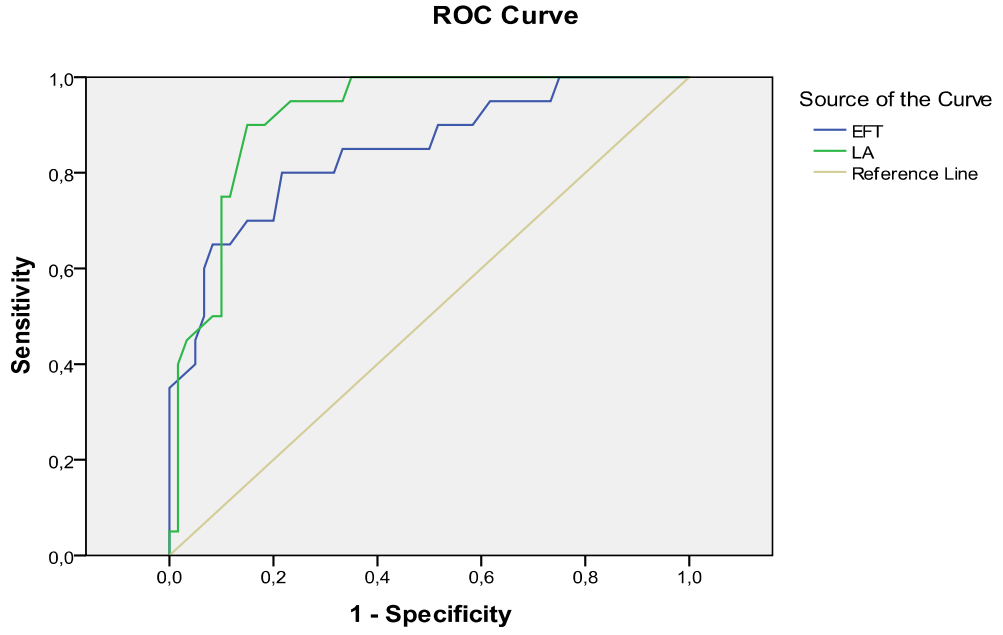
Tablo-12. Multivariate lojistik regresyon analizi ile kronik AF'nin öngördürücülerinin değerlendirilmesi

Parametre	OR	%95 CI	p
Yaş (yıl)	1.126	0.926 -1.370	0.235
Hipertansiyon (%)	0.423	0.026 – 6.875	0.545
Kalp yetmezliği (%)	5.742	0.203 – 162.2	0.305
Valvüler (%)	1.175	0.933 -1.479	0.999
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	1.083	0.932 – 1.58	0.300
Eydk (mm)	0.049	0.006 – 0.384	0.004
Sol atrium (cm)	0.008	0.002 -0.190	0.003
Hemoglobin (g/dl)	0.668	0.318 – 1.402	0.286
Nötrofil-Lenfosit oranı	1.169	0.778 – 1.756	0.452
Glukoz (mg/dl)	0.994	0.977 – 1.012	0.519
GFR (ml/min)	1.009	0.952 – 1.070	0.760

Eydk: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, GFR: glomeruler filtrasyon hızı OR: odds oranı, CI: güvenlik aralığı

Tablo-12’de gösterildiği gibi yapılan multivariate logistik regresyon analizinde epikardiyal yağ doku kalınlığının (OR: 0.049, 95% CI: 0.006-0.384, **p=0.004**) ve sol atriyumun (OR: 0.008 , 95% CI: 0.002-0.190, **p=0.003**) AF'nin kronikleşmesinin öngördürücüleri olduğu gösterildi.

Şekil-10. ROC eğrisi yöntemi ile kronik AF öngördürücülerinin değerlendirilmesi



EFT: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, LA: Sol atriyum, ROC curve: Alıcı işletim karakteristiği eğrisi

Yapılan ROC analizinde EYD kalınlığının 5.05mm cut-off değeri ile AF'nin kronikleşmesini %80 sensitivite, %78 spesifite (EAA: 0.847, %95 CI: 0.743-0.950, $p<0.001$) oranında öngörüordu. Sol atrium çapı ise 4.35cm cut-off değeri ile AF'nin kronikleşmesini %90 sensitivite, %85 spesifite (EAA: 0.918, %95 CI: 0.857-0.978, $p<0.001$) oranında öngörüordu.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma

Şimdiye kadar yapılan bir çok çalışma epikardiyal yağ dokusunun obezite, bozulmuş glikoz intoleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonlarını göstermiştir. Fakat EYD'nin AF ile ilişkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Daha önceden AF ile ilgili olan çalışmalarda AF'nin EYD ile ilişkili olabileceği görüşler öne sürülmüştür (101-102). Bizde çalışmamızda EYD ile AF arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bizim çalışmamıza başlarken amacımız; epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümünün, AF hastalığının süresini ve şiddetini öngörebilirliği ve AF ile EYD arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

EYD ile ilgili yapılmış olan çalışmalardan elde edilen kanıtlar bize epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal lokal ve sistemik etkileri ile anatomik ve klinik olarak kalp morfoloji ve fonksiyonuyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. EYD'nin AF ile ilişkisini açıklayan 3 temel mekanizma mevcuttur (119). Bunlar; (1) EYD'nin atriyum ile olan anatomik komşuluğu, (2) otonomik ganglionlarla ilişkisi, (3) inflamatuvar adipokinler üretmesidir.

Epikardiyal yağın atriyum duvarına anatomik olarak yakın olduğundan dolayı doğrudan atriyal aritmojenik etkileri olabilir (122). Batal ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada artmış posterior sol atriyal yağ kalınlığının yaş, vücut kitle indeksi, sol atriyum alanından bağımsız olarak AF yükü ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (123). Shirani ve ark.(143) atriyal septumda fazla yağ birikimlerini atriyal aritmilerin daha yüksek sıklığı ile ilişkilendirmiştir. Artmış EYDK'nin sol ventrikül kitlesinde artma ve bozulmuş diyastolik fonksiyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (126). Yakın zamanlarda yapılmış bir çalışmada artmış EYDK'nin sol atriyum boyutlarında artma ile ilişki olduğu gözlemlenmiştir (127). Iacobellis ve ark. yaptığı bir çalışmada (144) obez hastalarda sağ ventrikül kavite büyüklüğüyle EYDK arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve epikardiyal yağ kalınlığının obez ve obez olmayan tüm hastalarda sağ ventrikül kavite büyüklüğüyle korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada (145) 20-60 yaş arası aritmojenik sağ ventrikül displazili aniden ölen hastaların (ARVD) kalbin farklı bölgelerinden ve her iki ventrikül duvarından fibrozis, yağ ve kas değişimi miktarları ölçüldü. Yaşlı hastaların her iki ventrikülünde

kas, az miktarda fibrozis daha yüksek oranda yağ gözlenmiştir. Interventriküler septum en az etkilenirken , yağın tüm hastaların sağ ve sol ventrikül ventrikülün epikardiyal katmanında fazla olduğu gözlemlendi. Bu bilgiler bize EYD'nin ventrikül remodelinginde bağımsız bir faktör olabileceğini, sadece atrial aritmilere değil aynı zamanda ventriküler aritmilere yol açarak ani kardiyak arrestte neden olabileceğini aklımıza getirir.

Otonomik ganglioner plexuslar epikardiyal yağa yakın epikardiyal yapılardır ve yağ dokusundan salgılanan yerel araçlarla etkilenebilir. Yapılan çalışmalar otonomik ganglioner plexusların uyarılmasının hem belirgin kısalmış aksiyon potansiyeli süresi hemde pulmoner venlerde ve atriyum miyokardında geçici artmış kalsiyuma yol açtığı göstermiştir. Bu nedenle AF oluşmasında ve devam etmesinde rol oynayabilir (129). Epikardiyal yağ yastıkları ve otonomik ganglionların anatomik olarak yakınlığından dolayı bu bölgelerde ya epikardiyal ya da endokardiyal yaklaşımla otonomik denervasyonun AF'nin kateter ve cerrahi ablasyonun başarı oranı üzerindeki etkileri araştırılmıştır (103).

İnflamasyon ve AF arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar artmaktadır. Özellikle herhangi bir kalp hastalığı olmayan lone AF hastalardan yapılan sol atriyum biyopsilerinde inflamatuvar hücrelerin bulunmuş (76,77) olması inflamasyonun AF patogenezinde önemli bir rol oynadığını gösterir. İnterlökin-6, tümör nekrosis faktör- α ve CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin AF patogenezi ve klinik seyrinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (133-136). Chung ve ark. CRP düzeylerini AF'nin alt gruplarında karşılaştırmış kronik AF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, paroksizmal AF hastalarında ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (155). CRP AF hastalarında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi birçok risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra bile başarılı kardiyoversiyon sonrası erken AF nüksü için güçlü ve önemli bir belirleyicisidir (147,156,157). Ayrıca cerrahi sonrası AF'nin en yüksek insidansı CRP maksimum yükseklik ile aynı zamana rastlayan 2. ve 3. günde bulunmuştur (158). Çeşitli çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre AF hastalarında IL-6 yüksek düzeyde bulundu (159,160,161). Sata ve ark. inflamasyon ve AF başlangıcı arasındaki ilişkiyi netleştirmek için, paroksizmal AF atakları sırasında ve aynı hastalarda sinüs ritmi

sağlandıktan sonra tümör nekrosis faktör- α ve inflamasyon diğer belirteçlerini ölçtüler. IL-6, hs-CRP ve tümör nekrosis faktör- α seviyeleri kardiyoversiyon sonrası kontrol göre daha anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca, bu belirteçlerin seviyelerinde kardiyoversiyondan 24 saat ve 2 hafta sonra bile istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu verilere dayanarak inflamasyonun paroksizmal AF'de bir etken olduğu sonucuna vardılar (160). Aynı zamanda obezitenin viseral yağ dokusu, epikardiyal yağ dokusu ve genel inflamasyon mediyatörlerinin artışına sebep olması (61,107) obezitenin AF için neden bir risk faktörü (106) olduğunu açıklayabilir. Çalışmalarında işaret ettiği gibi EYD'den salınan inflamatuvar sitokinlerin AF patogezinde önemli rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenlerden dolayı inflamasyon AF yönetiminde yeni bir tedavi hedefi olabilir.

Çalışmamızın demografik özelliklerine bakacak olursak çalışmaya katılan erkek ve kadın hasta sayısı arasında istatistiksel fark yoktu. Fakat AF'li gruplarda ise kadın hasta sayısı (%53) daha fazlaydı. Çalışmaya alınan AF'li hastaların %93 non-valvülerdi. Yaş beklenildiği gibi özellikle kronik AF grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Fakat yapılan multivariate logistik regresyon analizinde yaşın AF'nin kronikleşmesinde bağımsız bir faktör olmadığı tespit edildi. En sık görülen komorbid durum HT'idi. Daha sonra sırasıyla koroner arter hastalığı (%17), diabetes mellitus (%12), inme (%12) ve kalp yetmezliği (%11). Bu sonuçlar ülkemizde yapılan AFTER ve TEKHARF çalışmalarının sonuçları ile tutarlıdır. AFTER, TEKHARF ve bizim çalışmamızda AF insidansı kadın hastalarda daha fazladır. Fakat Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Framingham çalışmasında ise AF insidansı erkeklerde kadınlardan 1.5-2 kat daha fazladır (23). Kronik ve paroksizmal AF grubundaki inme geçiren hasta sayısının eşit olması; paroksizmal AF'deki inme riskinin kronik AF'dekinden farklı olmadığını göstermesi açısından önemliydi.

Çeşitli çalışmalar epikardiyal yağ birikimi ve hipertansiyon gelişimi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Gastaldelli ve ark. (148) epikardiyal yağın bağımsız olarak ortalama kan basıncı ile ilişkili olduğunu gösterdi. Iacobellis ve ark. (149) EYDK'nin diyastolik kan basıncıyla ilişkisini gösterdi. Yapılan çalışmalarda EYD'nin insülin direnci, bozulmuş glikoz intoleransı, metabolik sendrom ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (100). Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda epikardiyal

yağ dokusunun kronik böbrek yetmezliği ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (150,151). Bizim çalışmamızda epikardiyal yağ doku kalınlığı anlamlı olarak artmış olan kronik AF grubunda HT'nin daha sık, açlık glikoz düzeyi'nin daha yüksek ,GFR'nin daha düşük saptanmış olması önceki yapılan çalışmalarla uyumludur.

Önceki yapılan çalışmalarda EYD genellikle BT ve MRI ile ölçülmesine rağmen, hem hastaların kontrast maddeye ve radyasyona maruz kalması hemde bu metodların maliyeti nedeniyle epikardiyal yağ görüntülemeye yaygın olarak kullanımı pratik değildir. Ayrıca epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri MRI, BT ölçümleri ile uyumlu olduğundan (99) dolayı biz bu çalışmada EYDK'yi ekokardiyografi ile ölçmeyi tercih ettik.

Ekokardiyografik bulgulardan sol atrium çapı beklenildiği gibi kronik AF grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Önceki yapılan çalışmalarla uyumlu olarak sol atrium çapı için yapılan alt grup karşılaştırmalarında SA çapının AF'nin kronikleşmesinin öngördürücüsü olduğu saptandı.

Bizim çalışma popülasyonumuzda, kronik AF grubundaki EYDK'e kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. AF alt grupları karşılaştırıldığında ise yine kronik AF grubundaki EYDK'e paroksizmal, yeni başlangıçlı gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Paroksizmal ,yeni başlangıçlı ve kontrol grubundaki hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında EYDK'de istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu sonuçlar hipotezimizle uyumludur ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının AF'nin süresi ile ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca daha önce ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada (146) kronik, ısrarcı, paroksizmal, kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada benzer şekilde EYDK'e kronik AF'de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Fakat bu çalışmada kronik AF grubundaki hasta sayısının diğer gruplara göre fazla olması bir kısıtlılık sayılabilir. Bizim çalışmamızda ise tüm gruplardaki hasta sayısının eşit olması bu açıdan önemlidir.

Son yıllarda, hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks çalışmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve enflamatuvar

durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalar NLR ve AF varlığı arasında bir ilişki göstermiştir. Im ve ark. NLR'nin AF olan hastalarda radyofrekans kateter ablasyonu sonrası erken nüks için bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir (162). Gibson ve arkadaşları NLR'nin koroner arter bypass cerrahisi sonrası yeni başlangıçlı AF'nin bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (163). Ertaş ve arkadaşları NLR'nin nonvalvüler AF olan hastalarda tromboembolik inmenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (164).

Yapılan Regresyon analizinde EYDK'nin AF'nin kronikleşmesinde %80 sensitiv, %78 spesifik olmak üzere bağımsız belirteç olduğunu tespit ettik. Ayrıca daha önceden yapılan çalışmalarla uyumlu olarak sol atrium çapında AF'nin kronikleşmesini %90 sensitivite, %85 spesifikite oranında öngördürücü değeri vardı.

5.2. Sonuç

Epikardiyal yağ dokusundaki kalınlığı ve sol atrium çapının AF'nin kronikleşmesinde bağımsız öngördürücü olduğu tespit edildi. Ayrıca bir inflamasyon belirteci olan N/L oranının kronik AF grubunda yüksek bulunması AF'nin inflamatuvar faktörlerle ilişkisi hakkında fikir verebilir. BT ve MR ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı daha anlamlı olmakla birlikte ekokardiyografik epikardiyal yağ kalınlığının ölçülmesi kolay ve güvenli bir yöntemdir. Bu nedenle, epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirmesi kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve risk sınıflandırması için kullanılabilir. Epikardiyal yağ dokusu AF'nin tedavisi için önemli bir hedef organ olabilir.

KAYNAKÇA

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. N Eng J Med, 1982;306:1018-22.
2. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation 2006;49:2118-2150.
3. Atrial fibrillation in general practise in France: the ALFA study. Circulation 1999; 99:3028-35.
4. Türk Atrial Fibrilasyon (TAF) çalışması. Z.Yiğit (TAF araştırmacıları adına) Türk Kardiyoloji Derneği arşivi 2000; 28:8-1.
5. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2001;119:194s-206s.
6. Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation adults: national implications of rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001 ; 285:2370-5.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke . the Framingham Study Stroke 1993; 22: 983-95.
8. Stroke Treatment and Prevention Act. 108th Congress. November 20, 2003; S1909 IS:1-19.
9. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation 2006;104:2118-2150.
10. Rodney HF. Atrial Fibrillation. N Engl J Med: 2001; 344: 1067-1078.
11. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516-521.
13. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation European Heart Journal (2012) 33, 2719-2747 doi: 10.1093 /eurheartj / ehs253.
14. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between protrom-

- bin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke prevention in Atrial fibrillation investigators. Stroke 1997; 1101-6.
15. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NET-work (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007;28:2803–2817.
 16. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997;47:285–289.
 17. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. Epidemiology 2003;14:666-72.
 18. Emelia J. Benjamin, MD, ScM; Philip A. Wolf, MD; Ralph B. D’Agostino, PhD; Halit Silbershatz, PhD; William B. Kannel, MD; Daniel Levy, Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death : the Framingham Heart Study Circulation. 1998; 98:946-952
 19. Furberg CD, Psaty PM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994;74:236-41.
 20. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation 1999;99:3028-35.
 21. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter study AFTER. Ertas F, Kaya H, Kaya Z, Fındık S, Köse N, Rose M, Butler Eren N, Çağlayan CE, Köroğlu B, Country B, et al. Turk ESC. March 2013, 41 (2) :99-104.
 22. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. Turk Kardiyol Dern Ars 2008;36:214-22.
 23. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study.

Circulation 2004;110:1042-6.

24. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.

25. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. 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.

26. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. 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.

27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.

28. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in Stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-95.

29. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-30.

30. Türk Atrial Fibrilasyon (TAF) çalışması. Z.Yiğit (TAF araştırmacıları adına) Türk Kardiyoloji Derneği arşivi 2000;28:8-19

31. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N

32. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press, 1992:15-39.

33. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.

34. Aïme-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577-86.

35. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883-

91.

36. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;52 : 188–99.
37. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197–204.
38. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010;in press.
39. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1966;94: 1600–1606.
40. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–1184.
41. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.
42. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947;4:233–239.
43. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 1972;29:372–376.
44. Moe GK, Rheinboldt WD, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964:200–220.
45. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.
46. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation:

executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c.

47. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158–165.

48. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.

49. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251–254.

50. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njolstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kühlenbaumer G, Berger.

51. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–570.

52. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammass NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:452-9.

53. Peverill RE, Harper RW, Gelman J. Determinants of increased regional left atrial coagulation activity in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1996;94:331-9

54. Stöllberger C, Chnupa P, Abzieher C, Länger T, Finsterer J, Klem I, et al. Mortality and rate of stroke or embolism in atrial fibrillation during long-term follow-up in the embolism in left atrial thrombi (ELAT) study. *Clin Cardiol*. Jan 2004;27(1):40-6.

55. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation a major contributor to stroke in the elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147:1561-64.
56. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
57. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, Mc Namara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Eng J Med*, 1982 ;306 : 1018-1022.
58. Matchar DB, McCrory DC, Barnett HJ, Feussner JR: Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994;121:41-53
59. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al: The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 669-74.
60. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Euro Heart J* 2001;22:1852-23
61. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism: Stroke Prevention in Atrial fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;43:32-6
62. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regi F, Kappenberg L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046-50.
63. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
64. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
65. Knecht S, Oelschläger C, Dünig T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial

fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.

66. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.

67. 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.

68. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.

69. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.

70. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.

71. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;30:1411–1420.

72. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;106:2118-2150.

73. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;155:2118-2150.

74. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;154:2118-2150.
75. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 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*. Aug 15 2006;48(4):854-906.
76. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 104:2118-2150
77. Şengül C, Özveren O. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013 May;13(3):261-5. Doi: 10.5152/akd.2013.075. Epub 2013 Feb 6.
78. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ *JAMA*. 2004 Nov 24, 292 (20) :2471-7.
79. Silver M and Silver M (2001) Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*, edn 3, 1–29 (Ed Schoen F). Philadelphia: Churchill Livingstone
80. Iacobellis, G. et al. (2005) Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2, 536–543.
81. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579- 85
82. Smith H.L., Willius F.A Adiposity of the heart: A clinical study of one hundred and thirty six obese patients. *Ann Intern Med* 1993;52:911-931
83. Taguchi R., Takasu J., Itani I., et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157: 203-209.
84. Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, fetal development and biochemical properties. *CompBiochemPhysiol B* 94: 225-232.
85. Corradi D et al. (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial

- mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13:313–316.
86. Olivetti G et al. (1995) Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 26:1068–1079.
 87. Iacobellis G et al. (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: 304–310.
 88. Iacobellis G et al. (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168.
 89. Iacobellis G et al. (2003) Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity *Clin Cardiol* 26: 237.
 90. Sironi AM et al. (2004) Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and β -cell function. *Hypertension* 44: 127–133.
 91. Iacobellis, G. and Willens, H. (2009) Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 23, 1311–1319.
 92. Reiner L et al. (1955). Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch. Pathol* 60: 369–373.
 93. Reiner LMA et al. (1964). The weight of the human heart. III. Ischemic heart disease. *Arch Pathol* 77:205–217.
 94. Shirani J et al. (1995). Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 76: 414–418.
 95. Tansey DK et al. (2005) Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 46: 98–104.
 96. Iacobellis G et al. (2004). Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 94: 1084–1087.
 97. Schejbal V. Epicardial fat on the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989;43:490 -9.
 98. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(12):1311-9; quiz 1417-8 (ISSN: 1097-6795)
Iacobellis G; Willens HJ Department of Medicine, Division of Endocrinology, McMaster University, Ontario, Canada.
 99. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue

and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2006 [in press].

100. Pezeshkian, M. et al. (2009) Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 7,125–131

101. Iacobellis, G. et al. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 43 (2011) 1651–1654

102. Sacks, H.S. and Fain, J.N. (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 153, 907–917.

103. Rabkin, R.W. (2007) Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes. Rev.* 8, 253–261.

104. Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 94: 225–232.

105. Mattacks CA and Pond CM (1987) Site-specific and sex differences in the rates of fatty acid/triacylglycerol substrate cycling in adipose tissue and muscle of sedentary and exercised dwarf hamsters. *Int J Obes* 12: 585–597.

106. Caffier G and Krunes RM (1984) Action of free fatty acids on contractility and action potential of the heart. In *Cellular and Molecular Aspects of the Regulation of the Heart: Proceedings of the Symposium held in Berlin, 1982*, 279–280 (Eds Will-Shahab L et al.) Berlin: Akademie-Verlag.

107. Paolisso G et al. (1997) Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 80: 932–937.

108. Manzella D et al. (2001). Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 2769-2774.

109. Marchington J.M., Pond C.M. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids *in vitro*. *Int J Obes* 1990;14. 1013-1022.

110. Gollasch M., Dubrovskaya G. Paracrine role for periaortic adipose tissue in

the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25: 647-653.

111. Mazurek T et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460–2466.

112. Iacobellis G et al. (2005) Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 29:251–255.

113. Lauer MN et al. (2000) AGT, PAI and resistin gene expression in human epicardial fat [abstract #100]. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Budapest, Hungary, OP017.

114. Heymes C et al. (2003) Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 41: 2164–2671.

115. Kalra DK et al. (2002) Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor- α and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed myocardial function in hibernating myocardium in human. *Circulation* 105: 1537–1540.

116. Laine P et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999;99: 361–369.

117. LiFeng Z et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003;108: 472–478.

118. Trends in Endocrinology and Metabolism November 2011, Vol. 22, No. 11
Gianluca Iacobellis and Antonio C. Bianco Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, USA.

119. The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management, 4 (2013), 1077–1082.

120. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659–666.

121. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102:2619–2628.

122. Lin YK, Chen YJ, Chen SA. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypothesis* 2010; 74:1026–

1029.

123. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, et al. Left atrial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:230–236.

124. Lemola K, Sneider M, Desjardin B, et al. Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation. *Circulation* 2004; 110:3655–3660.

125. Sanchez-Quintana D, Caberra J, Climent V, et al. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance of ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:1400–1405.

126. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007;115:272–273.

127. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, Levy D, Larson MG, D'Agostino RB Sr., O'Donnell CJ, Manning WJ. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119:1586–1591.

128. Tai CT, Chiou CW, Chen SA. Interaction between the autonomic nervous system and atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:83–87.

129. Nagakawa H, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Pathophysiological basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009; 6:S26–34.

130. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation* 1997; 95:2573–2584.

131. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2774–2780.

132. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electric stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13:37–42.

133. Lefthieriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, et al. The predictive value of inflammatory and oxidative measures following successful cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2009; 135:361–369.

134. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7:149-154.
135. Smit MD, Maass AH, De Jong et al. Role of inflammation in early atrial fibrillation. *Europace* 2012; 14:810–817.
136. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 148:462–466.
137. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 104:92–96.
138. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2007; 121:132–134.
139. Kourliouros A, Karastergiou K, Nowell J, et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2011; 39:228–232.
140. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:802–809.
141. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA225-229.
142. Aviles RJ, Martin DM, Apperson-Hansen, C., et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:3006-10.
143. Shirani J, Roberts WC. Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits (“lipomatous hypertrophy”) in the atrial septum. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:226–238.
144. *Am J Cardiol*. 2009; 104(11):1601-2 (ISSN: 1879-1913) Iacobellis G Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.
145. Department of Histopathology. 2006; 48(4):445-52 (ISSN: 0309-0167) Fletcher A; Ho SY; McCarthy KP; Sheppard MN Department of Histopathology, Royal Brompton & Harefield NHS Hospital, Imperial College, London, UK.
146. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* doi: 10.5799/ahinjs.

- 01.2012.01.0103 Relation between epicardial fat tissue and atrial fibrillation Mustafa Kurt, İbrahim Halil Tanboğa , Enbiya Aksakal, Süleyman Karakoyun.
147. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001; 56: 37580.
148. Schejbal V(1989) Epicardial fatty tissue of the rightventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 43: 490–499.....
148. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: What is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20: 481 – 490.
149. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: A new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5163 – 5168.
150. *Curr Opin Cardiol.* 2013; 28(4):458-63 (ISSN: 1531-7080) Katsiki N; Mikhailidis DP; Wierzbicki AS Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece *BMC Nephrol.* 2013; 14:26 (ISSN: 1471-2369).
151. Kerr JD; Holden RM; Morton AR; Nolan RL; Hopman WM; Pruss CM; Garland JS Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada.
152. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665–1680.
153. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for Stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994 ; 154:2254]. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
154. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117:493–9.
155. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation* 2001; 104:2886-91.
156. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial

fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94:508-10.

157. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (7) :1284-7.

158. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96:354-28.

159. Roldan V, Marin F, Martinez JG, Garcia-Herola A, et al. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95:881–882.

160. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, Amitani S, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004; 45:441–445.

161. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2075–2082.

162. Im SI, Shin SY, Na JO, Kim YH, Choi CU, Kim SH, Kim JW, Kim EJ, Han GB, Rha GB, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Hwang C, Lim HE. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting early recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013 May 28. pii: S0167-5273(13)00951-0. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.042. [Epub ahead of print]

163. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.

164. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, Kul S, Erdoğan E, Tasal A, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Altıntaş O, Uyarel H, Göktekin O. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci*. 2013 Jan 15;324(1-2):49-52. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.032. Epub 2012 Oct 16.