



**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OMENTİN VE ENFLAMASYONUN ATRİYAL
FİBRİLASYON OLUŞUMUNDAKİ YERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM ETEM DURAL**

**DANIŞMAN
PROF DR ERSEL ONRAT**

**KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2017**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**OMENTİN VE ENFLAMASYONUN ATRİYAL
FİBRİLASYON OLUŞUMUNDAKİ YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM ETEM DURAL

DANIŞMAN
PROF. DR. ERSEL ONRAT

AFYONKARAHİSAR 2017

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KABUL ONAY SAYFASI

Tez Başlığı: **OMENTİN VE ENFLAMASYONUN ATRİYAL FİBRİLASYON
OLUŞUMUNDAKİ YERİ**

Tezi Hazırlayan: Dr. İbrahim Etem DURAL

Tez Savunma Tarihi:02.05.2017

Tez Kabul Tarihi:02.05.2017

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ersel ONRAT

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM Dalı'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr.Ersel ONRAT

Kardiyoloji AD.

ÜYE

Prof.Dr. Alaettin AVŞAR

Kardiyoloji AD.

ÜYE

Doç. Dr. Mustafa ALDEMİR

Kalp ve Damar Cerrahisi AD.

ONAY

DEKAN Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini hiç usanmadan benimle paylaşan, saygı ve sevgisiyle bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, desteğini bizlerden hiç esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ersel ONRAT'a teşekkür ederim. Eğitimime büyük katkı sağlayan, engin bilgi ve becerileri ile bizlere her zaman doğru yolu gösteren, bize çalışma ortamımızı bir aile ortamı olarak hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Alaettin AVŞAR' a teşekkür ederim. Kardiyoloji uzmanı olarak yetişmemde tecrübelerinden faydalandığım diğer hocalarıma, Ana Bilim Dalında birlikte çalıştığımız asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bugünlere gelmem için maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, en zor anımda her zaman yanımda olan değerli anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdikleri andan itibaren yaşamı daha anlamlı kılan değerli eşim Esra Dural ve oğlum Süleyman Emre'ye sonsuz teşekkür ederim

Son olarak çalışma ortamını bana sevdiren tüm asistan ağabeylerime ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Etem Dural

AFYONKARAHİSAR

2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	IV
TABLolar ÇİZELGESİ	VI
GRAFİKLER ÇİZELGESİ	VII
I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	3
2.2. OBEZİTE	12
2.3. YAĞ DOKUSU	14
2.4. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU	18
2.5. OMENTİN	21
III. GEREÇ YÖNTEM	27
3.1. ÇALIŞMA GRUBU SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME	27
3.2. NUMUNE ALINMASI VE BİYOKİMYASAL ANALİZLER	29
3.3. EKOKARDİYOGRAFİ İLE EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ	29
3.3. İSTATİSTİK ANALİZLER	30
3.3. ETİK KURUL ONAYI	30
IV. BULGULAR	31
4.1. EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI ÖLÇÜMLERİ	32
4.2. ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER	33
4.3. KORELASYON ANALİZLERİ	36
V.TARTIŞMA	39
VI. SONUÇ	44
VII.ÖZET	45
VIII. YABANCI DİL ÖZETİ	47
IX. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

AF:	Atriyal Fibrilasyon
IL 1 beta:	İnterlökin 1 beta
IL 6:	Zorlu İnterlökin 6
TNF alfa:	Tümör nekroz faktör alfa
Yd CRP:	Yüksek duyarlıklı CRP
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
TGF:	Transforming growth factor
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
PDGF:	Platelet derived growth factor
CTGF:	Connective tissue growth factor
INR:	International Normalized Ratio (Uluslararası normalleştirilmiş oran)
AV:	Atriyoventriküler
SAA:	Sol atriyal apendiks
AMPK:	Aktive edilmiş protein kinaz
eNOS:	endotelyal nitrik oksit sentaz
PG:	Prostoglandin
ICAM:	Intercelllular adhesion molecule
VCAM:	Vascular cell adhesion molecule
JNK:	Jun N terminal kinaz
EKG:	Elektrokardiyogram
EYDK:	Epikardiyal yağ doku kalınlığı

EKO:	Ekokardiyografi
KAH:	Koroner arter hastalığı
KKY:	Konjestif kalp yetersizliği
SVO:	Serebrovasküler olay
HT:	Hipertansiyon
HL:	Hiperlipidemi
DM:	Diyabetes mellitus
KKB:	Kalsiyum kanal blokeri
ADEi:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB:	Anjiotensin reseptör blokeri
EFTT:	Epicardial fat tissue thickness

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	Sayfa
Tablo I. CHA2DS2-VASc skoru	11
Tablo II. HAS-BLED skoru	11
Tablo III. Olguların Gruplara Göre Demografik Özellikleri	31
Tablo IV. Olguların Gruplara Göre Klinik Özellikleri	31
Tablo V. Olguların Gruplara Göre Kullandığı İlaçlar	32
Tablo VI. Tüm bireylerin değerlerinin korelasyon analizi	36
Tablo VII. Hasta grubunun değerlerinin korelasyon analizi	37
Tablo VIII. Kontrol grubunun değerlerinin korelasyon analizi	38

GRAFİKLER ÇİZELGESİ

	Sayfa
Şekil 1. Atrial fibrilasyonun elektrokardiyografik görünümü	3
Şekil 2. Atrial fibrilasyonun oluşum mekanizmaları	6
Şekil 3. Atrial fibrozisin oluşum mekanizması	8
Şekil 4: Atrial fibrilasyonun elektrofizyolojik mekanizması	10
Şekil 5. Atrial fibrilasyonun obezite ile ilişkisi	14
Şekil 6: Adiposopati=Disfonksiyone yağ dokusu	16
Şekil 7: Atrial fibrilasyon oluşumunda biyokimyasal olaylar	20
Şekil 8: Omentinin antiemflamatuvar etkileri	26
Şekil 9. Ekokardiyografik olarak EYDK ölçülmesi	30
Şekil 10. Gruplara göre EYDK ölçümleri	33
Şekil 11. Gruplara göre TNF alfa ölçümleri	33
Şekil 12. Gruplara göre yd CRP ölçümleri	34
Şekil 13. Gruplara göre IL 1 beta ölçümleri	34
Şekil 14. Gruplara göre IL 6 ölçümleri	35
Şekil 14. Gruplara göre omentin ölçümleri	35

I. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), toplumda en sık gözlenen ve yaşlanma ile sıklığı artan bir ritim bozukluğudur. Önümüzdeki 50 yıl içerisinde toplumun yaşlanması ile AF sıklığının daha da artması beklenmektedir. AF oluşturduğu tromboembolik komplikasyonlar ve kalp yetersizliği komplikasyonları ile hastaların hem yaşam kalitesini bozmakta hem de yaşam sürelerini kısaltmaktadır. AF tedavisi için her 5-10 yılda bir yeni tedavi şekilleri geliştirilmektedir. Fakat AF tedavisinde çığır açacak yeni bir yöntem henüz bulunamamıştır. Geliştirilen tedaviler de her hastaya uygun olamamaktadır. Warfarin yerine kullanılan yeni oral antikoagülanlar warfarinin tam yerini dolduramamıştır. Sol atriyum ablasyonu her çeşit AF ye uygulanamamaktadır. Atriyal appendiks kapatma cihazları her hasta için uygun değildir. Bu tedavilere rağmen, AF nin fizyopatolojisine bu denli ilgi gösterilmemektedir. Hâlbuki AF fizyopatolojisi daha iyi aydınlatılsa, belki AF tedavisinde daha fazla başarılar elde edilecektir.

AF oluşumunda son yıllarda tanımlanan bazı yeni risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri, obezite, enflamasyon ve artmış epikardiyal yağ dokusudur. Obez bireylerde, epikardiyal yağ dokusu daha fazla olanlarda, AF nin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Benzer şekilde AF li hastalarda enflamatuvar biyobelirteçlerin daha yüksek olması, enflamasyonunda önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hatta epikardiyal yağ dokusu miktarının, sol atriyal ablasyon işleminin başarı oranını dahi etkilediği gösterilmiştir.

Yağ dokusundan çok fazla sayıda sitokin salgılanır ve bu sitokinler vücutta enflamasyon dahil, birçok fizyolojik ve patolojik olayı etkilemektedirler. Bu sitokinlerden birisi de omentindir. Omentin antienflamatuvar özellikleri olan bir sitokindir. Epikardiyal yağ dokusu miktarında artış halinde omentin salınımı azalır (adiposopati nedeniyle) ve antienflamatuvar etki ortadan kalkar ve enflamasyon oluşur. Artmış epikardiyal yağ dokunun, omentin üzerinden enflamasyonu artırarak AF ye neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle AF li hastalarda artmış epikardiyal yağ dokunun bulunduğu varsayımındayız. Bu varsayımımızı destekleyen

bir diğerk noktada, sol atriyal ablasyon uygulanan hastalarda epikardiyal yağ dokusu fazla ise işlem başarı oranlarının düşük olarak saptanmasıdır. Tüm bu olayların oluşumunun omentin üzerinden olabileceğı düşünölmektedir.

Çalışmamıza alınacak hastaların tamamının ekokardiyografik kayıtları alınarak epikardiyal yağ doku miktarları saptanacak daha sonra hem hasta hem kontrol gruplarından alınacak kanlardan enflamasyon biyobelirteçleri ve omentin 1 düzeyleri çalışılacaktır. Enflamasyon biyobelirteçleri olarak da interlökin 1 beta (IL 1 beta), interlökin 6 (IL 6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) ve yüksek duyarlıklı CRP (yd CRP)düzeyleri değerkendirilecektir. Ayrıca tüm bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanacaktır

Elde edilen sonuçlardan AF nin obezite ile ilişkisi, epikardiyal yağ dokusu miktarı ile ilişkisi, enflamasyon biyobelirteçleri ile ilişkisi ve omentin-1 ile ilişkisi değerkendirilecektir. Bugüne kadar kısıtlı bilgilere sahip olduğumuz AF fizyopatolojisinde omentin-1 in AF ile ilişkisi açığa kavuşacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.1.1. ATRİYAL FİBRİLASYONUN TANIMI

AF, sol atriyumdaki çok sayıda odağın 350-600 atım/dk hızda uyarı çıkarması sonucunda, atriyumlarda etkin kasılmanın oluşmaması ve bu uyarıların da bir kısmının (40-150 adetinin) atriyoventriküler düğümden geçerek, ventriküllerde düzensiz kontraksiyon oluşturduğu bir ritim şeklidir. Elektrokardiyogramda, P dalgası yokluğu, AF ye ait izoelektrik hat düzensizliği ve RR dalgaları arasındaki zaman değişkenliği gözlenir [1].



Şekil 1: Atriyal fibrilasyonun elektrokardiyografik görünümü

AF, çarpıntı, nefes darlığı gibi kardiyovasküler, bilinç bulanıklığı, kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi serebrovasküler şikayetlere sebep olabilmektedir.

Bunların sebebi ise hızlı ventrikül cevabı, kalp yetersizliği serebrovasküler olay komplikasyonlarıdır [2].

AF nin en sık sebepleri kalp kapak hastalıkları, kalp yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi ile giden hipertansiyon koroner arter hastalığıdır. Bunun yanısıra hipertiroidi, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli, KOAH, elektrik çarpması, akut alkol alımı da diğer sebepler arasındadır [3].

Kısaca atriyal fibrilasyon kendisine sebep olan hastalıkları ve kendisinin sebep olduğu hastalıklarla birlikte kompleks bir ritim bozukluğudur.

2.1.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN SIKLIĞI

AF, toplumda en sık gözlenen ve en fazla hastane yatışlarına neden olan bir ritim bozukluğudur ve sıklığı da yaşla birlikte artış göstermektedir. Son 50 yıl içerisinde insanların yaşam sürelerinin uzaması ile, AF nin toplumda görülme sıklığı artmıştır. AF nin toplumdaki görülme sıklığı % 0.4-1 arasında değişmektedir, 80 yaşın üzerinde ise bu oran % 10' lara kadar ulaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde AF li hastaların % 70' inin 65-80 yaş arasında olduğu bildirilmektedir. Dünyadaki yaşlı nüfus artışı nedeniyle, 2050 yılına geldiğinde AF nin epidemi yapması beklenmektedir [4-6].

Ülkemizde ise atriyal fibrilasyon görülme sıklığı %0.8 - 1.25 arasında değişmektedir. AFTER çalışmasına göre ülkemizde 3.135.000 atriyal fibrilasyon hastası oldutahmin edilmektedir ve her yıl 35.000 hasta bu sayıya eklenmektedir. Dünyadaki AF hastalarının verilerinin aksine ülkemizde kadınlarda daha sık görülmektedir [7].

2.1.3.ATRİYAL FİBRİLASYONUN SINIFLANDIRILMASI

AF süresine göre temel olarak 4 grup da sınıflandırılmaktadır. Bunlar;

Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon: AF atağının kendiliğinden sonlanması ya da 7 gün içerisinde müdahale ile sonlanması halidir ve AF ataklarının gelme sıklığı değişkendir.

Persistent Atriyal Fibrilasyon: AF atağının 7 günden uzun sürmesi halidir.

Uzun Süreli Persistent Atriyal Fibrilasyon: AF atağının 12 aydan uzun sürmesi halidir.

Permanent Atriyal Fibrilasyon: Hasta ve doktor tarafından birlikte karar verilmek şartı ile, AF nin sinüs ritmine döndürülmesi ve sürdürülmesi çabalarından vazgeçilerek ritmin kalıcı AF olarak kabullenilmesi durumudur [3].

Diğer bir sınıflama şeklide etyolojik nedenlere göre sınıflamadır ki, bu sınıflama özellikle tromboembolik komplikasyonların önlenmesine yönelik tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılır. Bu sınıflamaya göre;

Valvüler Atriyal Fibrilasyon: Hastanın mitral darlığının, protez veya biyoprotez kapağının olması halidir.

Nonvalvular Atriyal Fibrilasyon: Hastanın mitral darlığı, biyoprotez kapak, protez kapak ve mitral kapak tamiri olmaksızın olan AF dir.[1-3].

Daha nadir kullanılmakla beraber; semptoma göre semptomlu ya da semptomsuz, ventrikül cevabına göre hızlı ventrikül yanıtı, makul ventrikül yanıtı, yavaş ventrikül yanıtı, elektrofizyolojik özelliklerine göre kaotik, organize, fokal ve fokal olmayan şeklinde sınıflamalar da mevcuttur [8].

2.1.3.ATRİYAL FİBRİLASYONUN ETYOLOJİSİ

AF nin en sık nedenleri hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalıkları, hipertiroidi ve diyabetes mellitustur. Geçmiş yıllarda AF nin en sık nedenleri arasında yer alan mitral darlığı, gelişmiş ülkelerde akut romatizmal ateşin kontrol altına alınması nedeniyle, AF nedenlerinin sıklık sıralamasında (gelişmiş ülkelerde) daha aşağı sıralara kaymıştır [5-6] AF nin birçok nedeni vardır. AF

nedenleri, klinik risk faktörleri, elektrokardiyografik risk faktörleri, ekokardiyografik risk faktörleri ve biyobelirteçlerle ilişkili risk faktörleri olmak üzere 4 gruba ayrılır.

Klinikle İlgili Risk Faktörleri

İleri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, miyokard infarktüsü, dejeneratif kapak hastalıkları, kalp yetersizliği, obezite, uyku apne sendromu, kardiyotorasik cerrahi, sigara, egzersiz, alkol kullanımı, hipertiroidi, artmış nabız basıncı, avrupa ırkı ve aile öyküsüdür

Elektrokardiyografik Risk Faktörleri

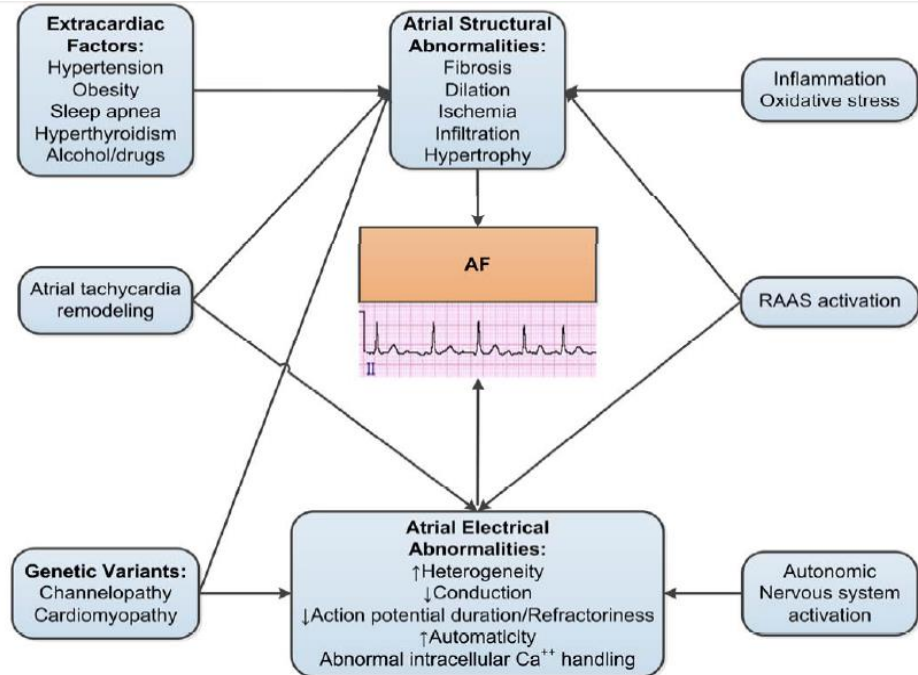
Sol ventrikül hipertrofisi

Ekokardiyografik Risk Faktörleri

Sol atriyal büyüme, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve artmış sol ventrikül duvar kalınlığıdır.

Biyobelirteçlerle İlişkili Risk Faktörleri

Artmış C Reaktif Protein ve artmış Brain Natriüretik Peptid düzeyleridir. [1].



Şekil 2: Atriyal fibrilasyonun oluşum mekanizmaları

2.1.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

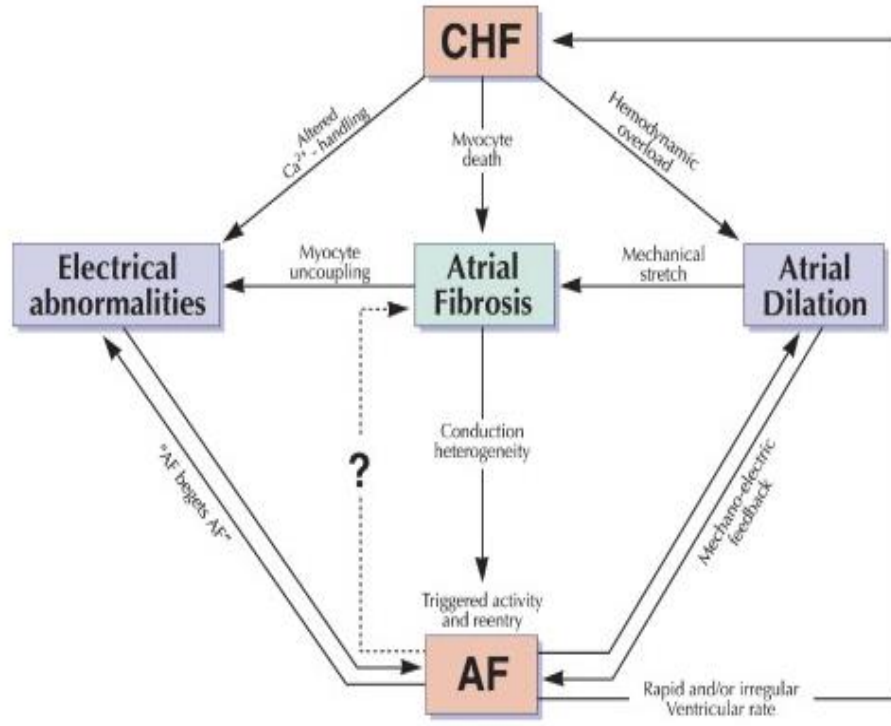
Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisinde iki temel faktör vardır. Mekanik faktörler ve elektrofizyolojik faktörler olarak adlandırılan bu iki temel faktör atriyal fibrilasyonun patofizyolojisini aydınlatmada önemli konuma sahiptirler [9].

2.1.4.1. MEKANİK FAKTÖRLER

Mekanik faktörlerden en fazla üzerinde yoğunlaşılan konu atriyal fibrozis olmuştur. Atriyal fibrozis, dejenerasyon gösteren atriyal miyokart dokusunun onarma süreci ve yeniden şekillenmenin temel ögesi olarak tanımlanır. Bu dejenerasyonun nedenleri arasında yaşlılık, atriyal miyokardit, atriyoventriküler kapak hastalıkları, atriyal iskemi ve atriyal fibrilasyon sayılabilir. Bu etkenlere bağlı olarak atriyum dokusu da diğer dokularda olduğu gibi fibrozis ile iyileşir [10].

Atriyoventriküler kapak hastalıklarında, sol ventrikülün dolum basıncının arttığı durumlarda (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, aort stenozu vb.) ve atriyal fibrilasyonda atriyumların basıncı artar. Bu artış atriyumların yüksek basınca karşı çalışmasından dolayıdır. Atriyal fibrilasyonda da atriyum basıncında artış söz konusudur. Atriyal fibrilasyondaki bu artış ise iki sebebe bağlanmaktadır. Bu sebepler kontrakte olmayan atriyumun kompliyansındaki artış ve taşikardi kardiyomyopatisine bağlı ventrikül dolum basınçlarındaki artıştır. Tüm bu sebeplere bağlı olarak artan basınç atriyum içinde mekanik gerilime sebep olur [11].

Atriyumlarda kardiyomiyosit oranı yaklaşık % 45 kadardır. Ventriküllerde ise bu oran %75 dir. Atriyumlarda daha geniş ekstraselüler matriksin olması fibrozise ventriküllere oranla daha fazla yatkın olduğunu göstermektedir [10].



Şekil 3: Atriyal fibrozisin oluşum mekanizması

Hücrelerarası alandaki hücreler (endotel, fibroblast gibi) ve kardiyomiyositler mekanik gerilime bazı mediatörleri yapımını ve salınımını artırarak cevap verir. Bu mediatörlerin başında TGF- beta ve anjiotensin 2 gelmektedir. TGF-beta ekstraselüler matriksteki hücrelerden, anjiotensin II hem ekstraselüler matriksteki hücrelerden hem de kardiyomiyositlerden üretilmektedir. Bir diğer uyarıcılar ise VEGF, PDGF, ve CTGF dir [10].

Uyarılan ve aktive olan fibroblastlar da diğer dokularda olduğu gibi kollagen ve proteoglikan üreterek fibrojenezi başlatır [10].

Atriyumlarda ve atriyoventriküler bileşkede elektriksel ileti hücreler arası gap-junctionlarla olmaktadır. Bu gap junctionlar ise konneksin denilen proteinlerden oluşmaktadır. Atriyumlardaki konneksinlere konneksin 40 ve konneksin 43 denmektedir. Konneksinler hücrelerarası alandadır.

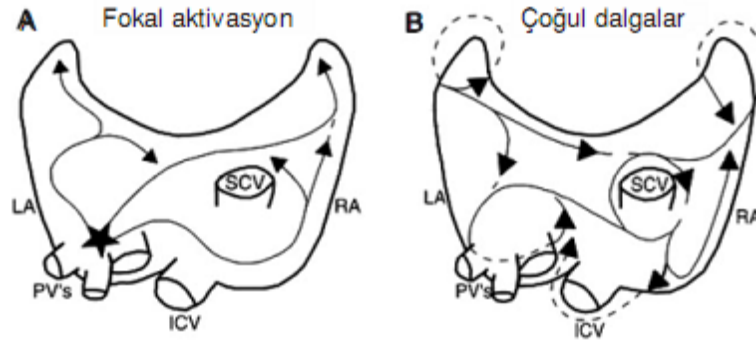
Fibrozisle beraber hücrelerarası alanın artması ve yeniden şekillenmesi ile konneksin 40 ve konneksin 43 ün yapımının arttığı ve bunların düzensiz dağılım gösterdiği düşünülmektedir. Bu düzensiz dağılımın ise iletim bozukluğu, voltaj düşüklüğü elektiriksel heterojeniteye sebep olarak atriyal fibrilasyonu meydana getirdiği düşünülmektedir [12]

2.1.4.2. ELEKTROFİZYOLOJİK FAKTÖRLER

Elektrofizyolojik olarak ise 2 mekanizma üzerinde durulmaktadır. Fokal mekanizmalar ve çoklu dalgacık hipotezi.

Fokal mekanizmanın kaynağının pulmoner venler çevresinde bulunan atriyal miyositlerin artmış aktivitesi ve reentrisinin AF ye yol açtığı gösterilmiştir. Pulmoner ven çevresinde hatta pulmoner venlerin ve caval venlerin içine yerleşen atriyal miyosit liflerinin, artmış otomasite veya reentriler ile oryantasyonundaki kayıp oluşmaktadır. Kısa refrakter periyoları nedeniyle de böylesi bir atriyal taşıartimi başlamaktadır [13-14]

Diğer bir elektrofizyolojik mekanizma ise çoklu dalga hipotezidir. Bu hipotezde; AF, atriyal kastan kaynaklanan birçok bağımsız dalcacığın düzensiz bir biçimde iletilmesi ile oluşmaktadır. Bu dalgacıkların birbirleriyle etkileşmesi, birbirlerini tetiklemesi AF nin sürdürülmesini sağlamaktadır[15].



Şekil 4: Atriyal fibrilasyonun elektrofizyolojik mekanizması

2.1.5. ATRİYAL FİBRİLASYONUN KOMPLİKASYONLARI

AF nin oluşturduğu komplikasyonlar, temel olarak iki grupta incelenebilir. Bu komplikasyonlar, tromboembolik komplikasyonlar ve kalp yetersizliği komplikasyonlarıdır.

2.1.5.1. TROMBOEMBOLİK KOMPLİKASYONLAR

AF de atriyumların efektif kasılması bozulmuştur, sol atriyumlarda kasılma yerine titreşme gerçekleşir, bu nedenle sol atriyumun ölü boşluğu olan sol atriyal appendikste kan staza uğrar ve burada trombüs gelişir. Sol atriyal appendiksde ki trombüsden kopan parçalar, karotis arterlerde tıkanıklıklarla iskemik inmelere, alt ekstremitelerinde tıkanıklıklarla ekstremiteler iskemisine neden olur. Sol atriyal trombüs kadar olmasa da sağ atriyal appendikste de trombüs oluşabileceği ve pulmoner embolilere sebep olabileceği de gösterilmiştir[16-17].

Tromboembolizmin riski öngördürmede profilaktik olarak antikoagülan verilmesi halinde kanama riskini öngördürmede 2 adet risk skorlaması kullanılmaktadır. CHA2DS2-VASc skoru inme riskini HAS-BLED skoru da kana riskini öngörmektedir. CHA2DS2-VASc skoru kalp yetersizliği cinsiyet diyabetes

mellitus damar hastalığı inme öyküsü hipertansiyon ve cinsiyet kategorilerini skorlamakta ve erkek için 2 kadın için 3 puanı yüksek risk kabul etmektedir[16].

Tablo I: CHA2DS2-VASc skoru

Harf	Klinik özellikler	Puan
C	Konjestif kalp yetmezliği	1
H	Hipertansiyon	1
A	Yaş ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S	İnme/Geçici iskemik atak/tromboembolizm	2
V	Damar hastalığı	1
A	Yaş 65–74	1
S	Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyeti)	1
Toplam		9

HAS-BLED skoru ise hipertansiyon anormal karaciğer ve börek durumu, inme öyküsü kanama labil INR düzeyleri yaşlılık ve ilaç kullanımı skorlamakta ve kanma riskini öngörmektedir.

Tablo II: HAS-BLED skoru

Harf	Klinik özellikler	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Böbrek-karaciğer hastalığı	1-2
S	İnme	2
B	Kanama öyküsü veya yatkınlık	1
L	Labil INR	2
E	Yaşlılık	1
D	İlaç-alkol kullanımı	1-2
Toplam		9

2.1.5.2. KALP YETERSİZLİĞİ KOMPLİKASYONU

AF hastanın kalp yetersizliği kliniğini temel olarak belirleyen, atriyoventriküler düğümün atriyumlardan gelen uyarıları ventriküllere geçirme miktarıdır. Şayet atriyoventriküler düğümün refrakter periyodu kısa ise atriyal uyarılara olan geçirgenlik fazladır ve ventriküllere çok sayıda uyarı gider ve kalp taşiaritmik olur. Taşiaritmi de iki nedenle kalp yetersizliği semptomlarına neden olur. Bunlardan birincisi, taşiaritmi nedeniyle hastanın istirahat kalp atım sayısı yüksek olur ve yüksek kalp atım sayısına bağlı kalp yetersizliği semptomları gelişir. İkincisi ise uzun süreli taşiaritmik seyreden kalpde taşikardi kardiyomiyopatisi gelişir ve kalp yetersizliği semptomları oluşur[18].

2.1.6 ATRİYAL FİBRİLASYONUN TEDAVİSİ

Atriyal fibrilasyonun tedavisini temel olarak özetleyecek olursak şu maddeleri sayabiliriz

Hız kontrolü (medikal veya av nod ablasyonu ile)

Ritim kontrolü (medikal kardiyoversiyon, elektriksel kardiyoversiyon AF ablasyonu)

Tromboembolik komplikasyonların kontrolü (antikoagülasyon veya SAA kapatma)

AF ye sebep olan yapısal kalp hastalığının optimal tedavi

Semptomların kontrolü

2.2. OBEZİTE

2.2.1 OBEZİTENİN TANIMI VE SIKLIĞI

Obezite kişinin olması gereken normal kilodan fazla olması halidir ve ikiye ayrılır. Bunlar aşırı kilo ve obezite şeklindedir. Aşırı kiloluk hali beden kitle indeksinin 25-30 Kg/m² arasında olması, obezite ise beden kitle indeksinin 30 kg/m² ın üzerinde olmasıdır.

Dünya geneline bakıldığında obezitenin arttığı görülmektedir. Obezite oranları, 1980 yılı ile 2013 yılı karşılaştırıldığında, sıklığın erişkin erkeklerde % 29 dan % 37 ye, erişkin kadınlarda ise % 30 dan % 38 e ulaştığı görülmektedir. Obezite tüm dünyanın genel bir sağlık sorunu gibi gözükmekte ve önümüzdeki yıllarda obezite nedenli hastalıkların daha da artacağı düşünülmektedir [19].

2.2.2 OBEZİTENİN TİPLERİ

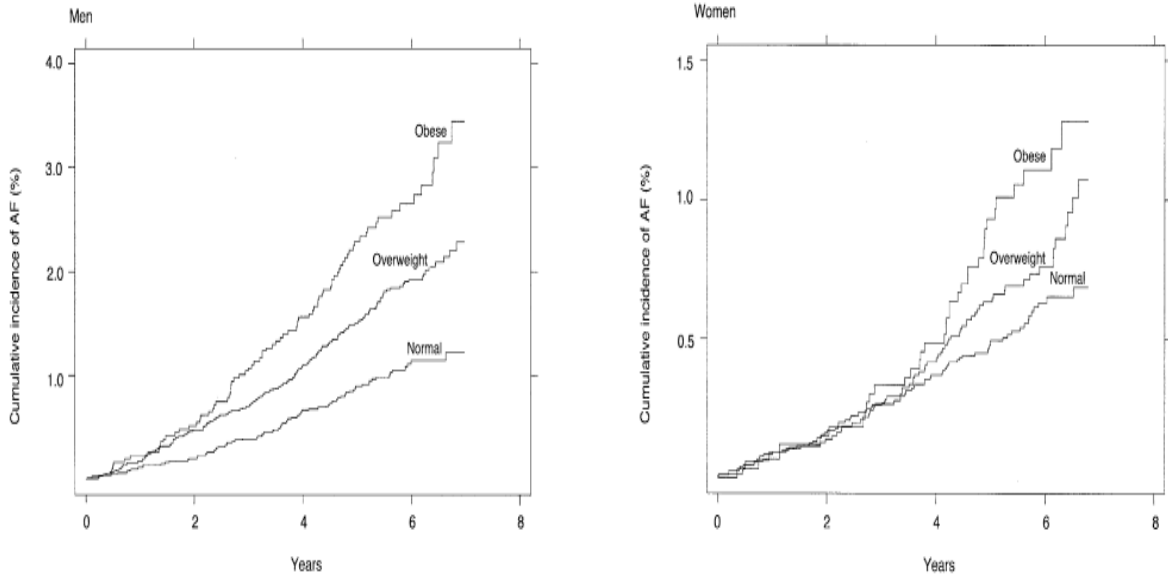
Yağ dokusu dağılımına bakıldığında vücutta iki tip yağ dokusu mevcuttur. Bunlardan ilki iç organların çevresinde yer alan visseral yağ dokusu, diğeri ise cilt altı yağ dokusudur. Visseral yağ dokusu damar ve sinir ağından daha zengindir ve daha çok hormon reseptörü içermektedir. Aynı zamanda visseral yağ dokusu salgılamış olduğu adipokinler yönünden de daha aktiftir ve metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile daha fazla oranda ilişkilidir. Cilt altı yağ dokusu hücreleri ise daha çok enerji deposu olarak görev yapmaktadırlar [20]

Yağ dokusunun toplandığı bölgelere göre de iki tip obezite mevcuttur. Bunlardan birincisi daha çok gövde ve bel çevresinde yağ dokusunun biriktiği android tip obezite (visseral obezite), diğeri ise yağ dokusunun gövdenin alt tarafında ve kalçalarda biriktiği gynoid tip obezitedir. Visseral obezite tanısı bel çevresi ölçümü ile yapılmaktadır. Artmış bel çevresi artmış metabolik hastalık riskini gösterir. Avrupa ülkelerinde baz alınan kriterlere göre kadınlarda 80 cm nin üzeri, erkeklerde 94 cm nin üzeri artmış bel çevresi olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin riskini belirlemede bir diğer parametre bel çevresi/kalça çevresi oranıdır [21].

2.2.2 OBEZİTENİN ATRİYAL FİBRİLASYON İLE İLİŞKİSİ

Atriyal fibrilasyon gelişmesinde obezitenin bir risk faktörü olabileceği hakkında bazı fikirler ortaya atılmıştır [22]. Vücut kitle indeksinde her 1 kg/m² lik artış, AF riskini % 3-8 artırmaktadır [23]. Bu ilişkinin vücut kitle indeksinin artması ile sol atriyum boyutlarının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Artmış sol

atriyum boyuları da bilindiği gibi AF gelişiminde önemli faktörlerden biridir [24]. çalışmalarda AF riskinin obezite ile paralel bir şekilde artış gösterdiği ve vücut kitle indeksi arttıkça, yeni AF riskinin 1.1 ile 2.4 kat arasında artış gösterdiği saptanmıştır



Şekil 6: Atriyal fibrilasyonun obezite ile ilişkisi

Bir diğer faktör de obezite artmış epikardiyal yağ dokusudur ve bu yağ dokusundan salınan adipokinler AF için risk oluşturmaktadır [25].

2.3 YAĞ DOKUSU

2.3.1 YAĞ DOKUSU TANIMI VE FONKSİYONLARI

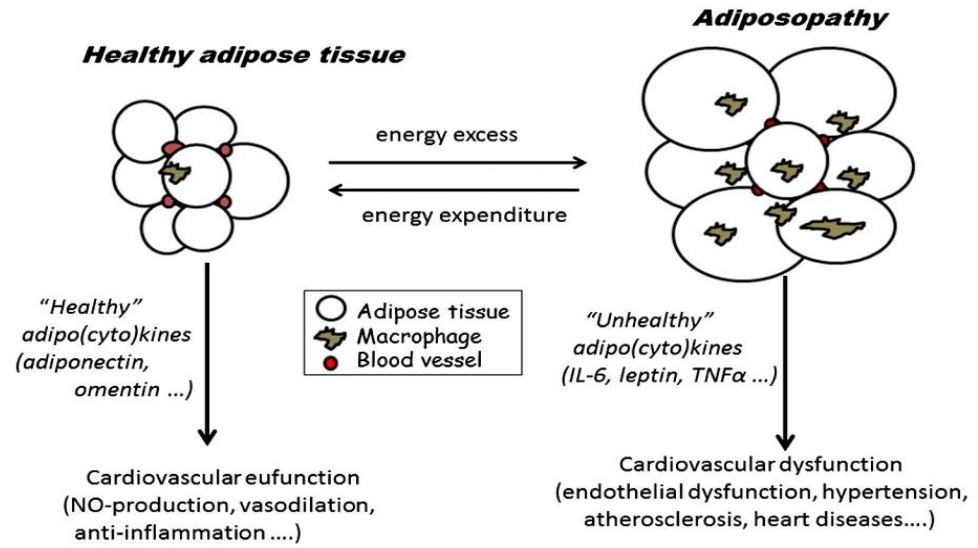
Yağ dokusunun temel görevleri, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama ve vücudun ısısının düzenlemesidir. Bunun yanı sıra yağ dokusunun diğer bir görevi de endokrin ve parakrin hormon salgılaması işlevidir. Yağ dokusunun salgılamış olduğu hormonlara adipokinler denir. Adipokinler açlık, tokluk hissi, insülin duyarlılığı ve sekresyonu, hemostasis, anjiyogenezis, fibrinolizis ve endotelial fonksiyonlar gibi birçok sistemde düzenleme yaparlar [26-27].

2.3.2 YAĞ DOKUSUNDAN SALINAN ADİPOKİNLER

Yağ dokusundan 600 den fazla adipokin salgılandığı tahmin edilmektedir. Salgılanan adipokinlerin hepsinin vücuttaki birçok sisteme etkileri mevcuttur. Bazı önemli adipokinler; Leptin, Adiponektin, Resistin, Visfatin, Apelin, Anjiyotensinojen, Vaspın, İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), Adipsin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Nesfatin-1, Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), Omentin, Asilasyon stimüle edici protein (ASP), Prostaglandin I2 (PG I2) ve Prostaglandin F2 (PG F2) şeklindedir [28]

2.3.3 ADİPOSOPATİ (DİSFONKSİYONE YAĞ DOKUSU)

Vücuttaki yağ dokusu miktarında olan artış ve azalmalar, yağ dokusunda üretilen ve salgılanan adipokin miktarlarını değiştirirler. Yağ dokusu ile adipokin salınımı arasında bazen pozitif ilişki, bazen de negatif ilişki mevcuttur. Yağ dokusunun hipertrofiye uğraması (obezite hali), yağ dokusunda hipoksiye neden olur, bu duruma “**adiposopati**” veya “**disfonksiyone yağ dokusu**” denir. Adiposopati halinde, sağlıklı yağ dokusu hasta yağ dokusu haline döner ve yağ dokusundan salınan sağlıklı adipokinler ile hasta adipokin üretim miktarları tam tersine döner. Pro-enflamatuvar adipokin salınımı artar, anti-enflamatuvar adipokin salınımı azalır. Adiposopati gelişmesi halinde yağ dokusundan salınan sağlıklı adipokinlerden adiponektin ve omentinin salınımı azalır. Bu durum, genel manada kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına yol açar [29].



Şekil 6: Adiposopati=Disfonksiyone yağ dokusu [30]

Sonuç olarak, obezite halinde gereğinden fazla olan yağ dokusu düşük dereceli kronik enflamasyona neden olur, bu enflamasyon da metabolik hastalıkların oluşumunu tetikler veya oluşmuş olan metabolik hastalıkları hızlandırır. Sonuç olarak disfonksiyone yağ dokusu obezite, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, lipid anormallikleri ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna yol açar. Bu olayların gerçekleşmesinde yağ dokusundan salınan adipokinlerin rolü büyüktür.

2.3.3 YAĞ DOKUSUNDAKİ AF İLE İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER

2.3.3.1 AKTİVİN A

Aktivin A, TGF beta ailesinin bir üyesidir, pro-fibrotik bir etkiye sahiptir ve birçok dokuda bulunur. Epikardiyal yağ dokudan alınan örneklerle yapılan hücre kültürlerine, rekombinant insan Aktivin A molekülün ilave edildiğinde epikardiyal yağ dokuda bulunan atriyal miyokard dokusunda fibrozise yol açtığı ve ortama Anti-Aktivin A ilave edildiğinde atriyal miyokard da oluşan fibrozisin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Epikardiyal yağ doku hücre kültürlerinde, Aktivin A nın etkisini TGF-B1 ve TGF-B2 ile oluşturduğu saptanmıştır. Atriyal fibrozisin neden olduğu AF lerde Aktivin A nın sorumlu olduğu düşünülmektedir [31].

2.3.3.2 ADİPONEKTİN

Adiponektin insülin duyarlılığı, enerji metabolizması ile ilişkili olan bir proteindir. Ayrıca antiaterojenik, antiinflamatuvar ve antidiyabetik etkileri mevcuttur [32].

Adiponektinin antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı, akut doku hasarlarında kullanım için adiponektin özellikleri gösteren “AdipoRon” isimli adiponektin benzeri ilaç geliştirilmiştir. AdipoRon isimli ilacın obezite ile ilişkili hastalıklarda faydalı olduğu da deneysel bir çalışmada gösterilmiştir [33].

2.3.3.3 RESİSTİN

Resistin yağ dokusundan salınan, obezite ve tip 2 diyabetes mellitusda kan düzeyleri yükselen bir proteindir. Resistinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisine bakıldığında, kalp yetersizliği fizyopatolojisinde rol oynadığı, kalp yetersizliğinde ve akut koroner sendromlarda prognozu belirleyen bir belirteç olduğu gösterilmiştir [34].

Ülkemizde resistin ile yapılan bir araştırmanın sonuçlarına bakıldığında, paroksizmal ve persistant AF de resistin düzeylerinin yüksek olduğu, permanent AF de ise sağlıklı kontrol bireyleri ile aynı olduğu gösterilmiştir [35]

2.3.3.4. OMENTİN

Omentin 313 amino asitten oluşan bir yapıya sahiptir ve biyokimyasal olarak omentin-1 olarak isimlendirilir. Omentin-1 cilt altı yağ dokusundan daha çok, visseral yağ dokusundan sentezlenir. Omentin-1 in sentezlendiği diğer dokular; endotelial hücreler, timüs, epikardiyal yağ dokusu, ince barsak, kolon, ovaryumlar, akciğerler, plasenta ve retikülositlerdir. Omentin-2, Omentin-1 in homoloğu olup, Omentin-1 in protein yapısının % 83 üne benzerdir [36]

2.4. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

2.4.1 EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU TANIMI VE FONKSİYONLARI

Epikardiyal yağ dokusu visseral perikard ile epikard arasında yer alan yağ dokusudur. Bazı yayınlarda perikardiyal yağ dokusu terimi epikardiyal yağ dokusu yerine kullanılırken, bazı yayınlarda da perikardiyal yağ dokusu epikardiyal ve perikardiyal yağ dokusunun toplamı şeklinde kullanılmaktadır. Epikardiyal yağ dokusunun en fazla bulunduğu yerler sırasıyla; sağ ventrikul serbest duvarı, sol ventrikul serbest duvarı, atriumların cevresi ve epikardiyal yuzeyden myokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisyasıdır. Epikardiyal yağ dokusu lokal olarak kalp çevresinde yer alan bir yağ dokusu olup, endokrin bir organ şeklinde görev yapmaktadır [37].

Epikardiyal yağ dokusu kalbe mekanik destek olduğu kadar salgıladığı adipokinlerle metabolik etkenlere karşı da kalbi korumaktadır. Fakat bunların yanında salgıladığı bazı negatif adipokin etkisi ile proaritmik ve proaterojen etkilere de sahiptir [38].

2.4.2 EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN AF İLE İLİŞKİSİ

Epikardiyal yağ dokusunun kalınlığı AF gelişimi içinde bir belirleyici olduğu, birkaç çalışmada gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusunda bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiş her 1 cm lik artış AF gelişme riskini 6 kat artırmaktadır [39]. Bu çalışmalarda epikardiyal yağ dokusu arttıkça, sol atriyum büyüklüğünün ve AF sıklığının arttığı tespit edilmiştir [40]. Diğer bir çalışmada da, permanent AF li olguların epikardiyal yağ dokularının, paroksizmal AF li olguların yağ dokusundan daha fazla olduğu gösterilmiştir [39].

Epikardiyal yağ dokunun AF ye nasıl yol açtığı noktasında bilim adamlarının ortak görüşü; epikardiyal yağ dokunun miyokard dokusunun dip kısımlarına doğru

invazyon göstermesidir. Bir çalışmada, epikardiyal yağ dokusunun epikardiyal tabakada yağ infiltrasyonuna yol açtığı, bu infiltrasyonunda miyokard dokusunun içerisine ilerlediğini histolojik olarak göstermişlerdir. Bu infiltrasyonunda miyokardda fonksiyonel bozukluk oluşturarak aritmojenik ortam oluşturduğu düşünülmektedir [41].

Bir görüşe göre de; epikardiyal yağ dokunun kök hücreler içerdiği ve bu kök hücrelerin miyofibroblasta ve kardiyak miyozite dönüşerek atriyal fibroze dönüşebildiği gösterilmiştir [42-43]. Epikardiyal yağ dokuda bulunan bu kök hücrelerin atriyal remodellinge yol açarak aritmojenik ortam oluşturduğu düşünülmektedir [44].

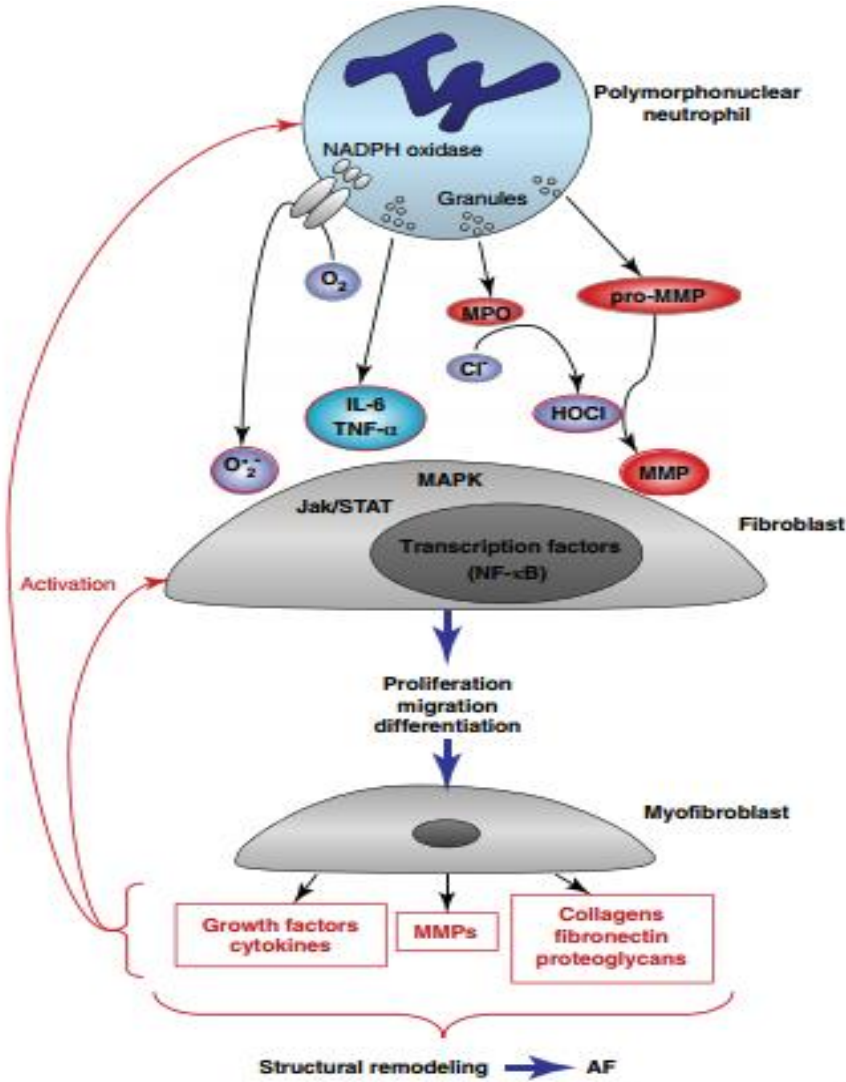
2.4.2 EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN AF DE ENFLAMATUAR VE ANTİENFLAMATUAR ETKİSİ

2.4.2.1. ENFLAMASYON

AF nin oluşumunda enflamatuvar olayların etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [45-46-47]. Chung ve arkadaşları IL 6, IL 8, IL 1 beta, TNF ve yd CRP den oluşan enflamatuvar biyobelirteçlerin AF da arttığını göstermişlerdir [47].

AF ile enflamasyon arasındaki, neden-sonuç ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Enflamasyona yönelik antienflamatuvar tedavi uygulanan hastalarda AF oranları araştırıldığında; antienflamatuvar tedavinin AF yi beklediği kadar önlemediği, hatta bazı grup AF lerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Cerrahi sonrası gelişen post-operatif AF lerde kortikosteroidlerin, non-steroid antienflamatuvar ilaçların ve kolşisinin AF yi önlediği, buna karşın genel popülasyonda kortikosteroidlerin ve non-steroid antienflamatuvar ilaçların proaritmik etki ile AF yi artırdığı saptanmıştır [48].

AF tedavisinde enflamasyona yönelik tedavilerin faydalı olabileceğini söyleyen bir diğer bilim adamı Guo ve arkadaşları, AF de enflamasyon yollarına yönelik geliştirilecek yeni tedavi modalitelerinin AF ye bağlı tromboemboli ve diğer komplikasyonları önleyebilmesinin mümkün olabileceğini iddia etmektedir [49].



Şekil 7: Atriyal fibrilasyon oluşumunda biyokimyasal olaylar

2.4.3 EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNDAN SALINAN OMENTİN

Omentin temel olarak yağ dokusundan salınan bir sitokindir. Omentin salındığı yağ dokusuna göre değerlendirildiğinde diğer sitokinlerden farklılık gösterir, diğer sitokinler cilt altı doku dahil her yerden salınırken, omentin başlıca epikardiyal yağ dokudan ve omental yağ dokudan salınmaktadır [50]. Sol atriyumun çevresinde yer alan epikardiyal yağ dokusu miktarının, diğer epikardiyal bölgelerdeki yağ dokusu miktarına göre (özefagus çevresi, pulmoner arter çevresi, inen aorta çevresi) daha fazla AF ile ilişkili olduğu bulunmuştur. [51]. Bu durum da, AF oluşumunda ilişkili olduğu düşünülen artmış epikardiyal yağ dokusunun, bu etkiyi gösterirken epikardiyal yağ dokusundan salgılanan sitokinlerin lokal etkilerinin, AF nedenlerinden biri olabileceği şüphesini artırmaktadır.

2.5 OMENTİN

Omentin, epikardiyal yağ dokusu ve visseral yağ dokusunda (omentumda) sentezlenen bir adipositokindir. Adipositokinlerin insan metabolizmasına etkilerinin yanı sıra kardiyometabolik ve enflamasyon etkileri de mevcuttur [52]. Bu kardiyometabolik ve enflamasyon üzerine etkili adipositokinlerden biri de omentindir.

İlk kez 2003 yılında tanımlanan omentin 1q22-q23 kromozom gen lokalizasyonunda bulunmaktadır [53-54]. Omentin 1 ve omentin 2 olarak iki formu bulunmaktadır [53]

2.5.1 OMENTİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Adipokin teorisine göre; adipositokinler inflamatuvar yanıtın oluşumunda önemli rol oynarlar. Omentin-1 yeni bir antiinflamatuvar sitokindir ve antiinflamatuvar yapısı nedeniyle kardiyoprotektif bir özellik sergiler. Süperoksit oluşumunu inhibe ederek inflamasyonun oluşumunu önler [55-56].

Kardiyovasküler araştırmalarda omentinin, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, hiperlipidemi ve hipertansiyon fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünölmektedir.

Koroner arter hastalığı olan hastaların omentin düzeyleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, koroner arter hastalığı olan hastalarda omentin düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir [57]. Birkaç çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalar, klinik düzeylerine göre stabil koroner arter hastalıları ve akut koroner sendrom olarak sınıflandığında, akut koroner sendromlu bireylerin omentin düzeyleri daha düşük bulunmuştur [58-59] Diğer bir çalışmada ise akut miyokard infarktüsünün akut döneminde omentin düzeylerinin düştüğünü, 6 ay sonra ise bu düşüklüğün normale döndüğünü göstermişlerdir [60]. Sonuç olarak omentinin antiinflamatuvar özelliği ile doğrudan koroner arter hastalıklarının oluşumunda etkili olduğu düşünölmektedir. Omentin düzeylerinin diğer bir aterosklerotik hastalık olan periferik arter hastalığında da düşük olduğu ve omentin ayak bileği/kol kan basıncı indeksi ile de pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir [61].

Kalp yetersizliği hastalarında da omentin düzeylerini araştırmışlardır. Kalp yetersizliği hastalarını, omentin-1 düzeylerine göre gruplayarak bu hastaları uzun dönem takip ettiklerinde, omentin-1 düzeyi düşük olan kalp yetersizlikli hastalarının prognozlarının daha kötü olduğunu göstermişlerdir [62].

Omentinin lipid metabolizması üzerine de olumlu etkileri mevcuttur. Omentin, bu olumlu etkilerini insölin direncini kırarak oluşurmaktadır. Obezite durumunda omentin düzeyleri azaldığından bu koruyucu etki azalmaktadır. Omentin-1 ile HDL kolesterol arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Omentinin lipid metabolizması üzerinden de koroner arter hastalığı oluşumunda koruyucu bir etkisi olduğu düşünölmektedir [36]. Bu koruyuculuğun aterosklerozun etyolojisinde iyi bilinen bir faktör olan lipid metabolizmasını düzenleyerek yaptığı düşünölmektedir.

Yapılan bir deneysel çalışmada, ilk defa omentinin düz kas kalsifikasyonlarını inhibe edebildiğini gösterilmiştir [63]. Başka bir çalışmada da omentin-1 in RANK sinyal yolağı üzerinden arteriyel kalsifikasyonları düzelttiğini gösterilmiştir [64]. Arteriyel kalsifikasyon, arterlerin elastikiyetini azaltarak sistolik kan basıncında yükselmelere neden olmaktadır. Omentin-1'in hipertansiyon gelişiminde olan etkisinin, arteriyel kalsifikasyonu azaltarak tansiyon yükselmesini engellediği şeklindedir. Bu görüşü destekleyen klinik bir bulguyu da Wang ve arkadaşları çalışmalarında göstermişlerdir. Bu çalışmada, omentin-1 düzeylerinin kan basıncı değerleri ile negatif bir şekilde ilişkisi olduğu gösterilmiştir [65].

Omentinin kan basıncı üzerine etkilerinin diğer bir oluşum şekli de, nitrik oksit sentetaz enziminin aktivasyonu şeklindedir. Nitrik oksit sentetaz enzimi aktivasyonu endotel bağımlı vazodilatasyon oluşturmakta ve kan basıncında düşüşe yol açmaktadır. Endotelyal disfonksiyon geliştiğinde, omentin seviyeleri düşmekte nitrik oksit sentetaz enzimi aktivasyonu da azalmaktadır [66-67].

Sonuç olarak omentinin; lipid metabolizması, kan basıncı, ve ateroskleroz üzerine olumlu etkileri olan bir adipokindir.

2.5.2 OMENTİNİN METABOLİK HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Omentin-1 in serum düzeyleri, diyabetes mellitusda ve obezitede düşmektedir. Ayrıca omentin-1 düzeyleri vücut kitle indeksi, bel çevresi ve leptin düzeyleri ile de negatif korelasyon göstermektedir. Omentin-1 düzeylerinin, obezitenin metabolik komponentinin göstergesi olduğuna inanılmaktadır [68]. Omentin-1 in bir endokrin hastalık olan polikistik over sendromunda da düşük olduğu bulunmuştur. Metformin tedavisinin kan şeker seviyelerini düzelttiği gibi, omentin-1 düzeylerini de yükselttiği gösterilmiştir [69].

2.5.3 OMENTİNİN DİĞER SİSTEMİK HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

Omentin-1 etkileri sadece kardiyovasküler ve metabolik sistem ile sınırlı değildir. Diğer birçok doku üzerine de etkileri mevcuttur ve bazı hastalıklarda kan düzeyleri de değişmektedir. Birçok kanserde omentin-1 düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [70].

Kronik enflamatuvar hastalıklarda omentin düzeylerinin değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Örneğin, enflamatuvar barsak hastalıklarında, romatoid artiritte, astımda, obstruktif sleep apne sendromunda, hipotiroidide, pseudoeksfoliasyon sendromunda, kronik böbrek yetersizliğinde, Kawasaki hastalığında ve psöriyazisde omentin-1 düzeyleri düşük saptanmıştır. Buna karşın psöriyatik artiritte Omentin-1 düzeyleri ise yüksek bulunmuştur [71-75].

2.5.4 OMENTİNİN İLAÇ OLARAK KULLANIMI

Omentin ile ilgili ilk yayınlar 2005 yılında çıkmıştır. O zamandan bugüne değin yapılan yayınlarda omentin bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Zamanla omentinin, hastalıkların fizyopatolojisindeki antiemflamatuvar ve antimigratuvar etkileri yavaş yavaş anlaşılmaya başladıktan sonra, ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacağı gündeme gelmiştir. Omentinin ilaç olarak özellikle kardiyovasküler korunmada faydalı olabileceğine dair düşünceler mevcuttur [76].

Omentinin ilaç olarak ilk kullanımı, ratlarda deneysel olarak oluşturulmuş pulmoner hipertansiyondadır. Ratlarda monokrotalin ile pulmoner hipertansiyon oluşturulduktan sonra, omentin 14 gün boyunca periton içerisine enjekte edildiğinde monokrotalin ile oluşturulan pulmoner hipertansiyonun düzeldiği görülmüştür. Omentinin pulmoner hipertansiyonu düzeltici etkisini yazarlar, omentinin antiemflamatuvar ve antimigratuvar etkisine bağlamışlardır. Antiemflamatuvar ve antimigratuvar etkinin NADPH oksidazın inhibisyonu ile oluşan antioksidatif etki ile oluştuğunu öne sürmüşlerdir [77].

2.5.5 OMENTİNİN ANTIENFLAMATUAR ETKİSİ

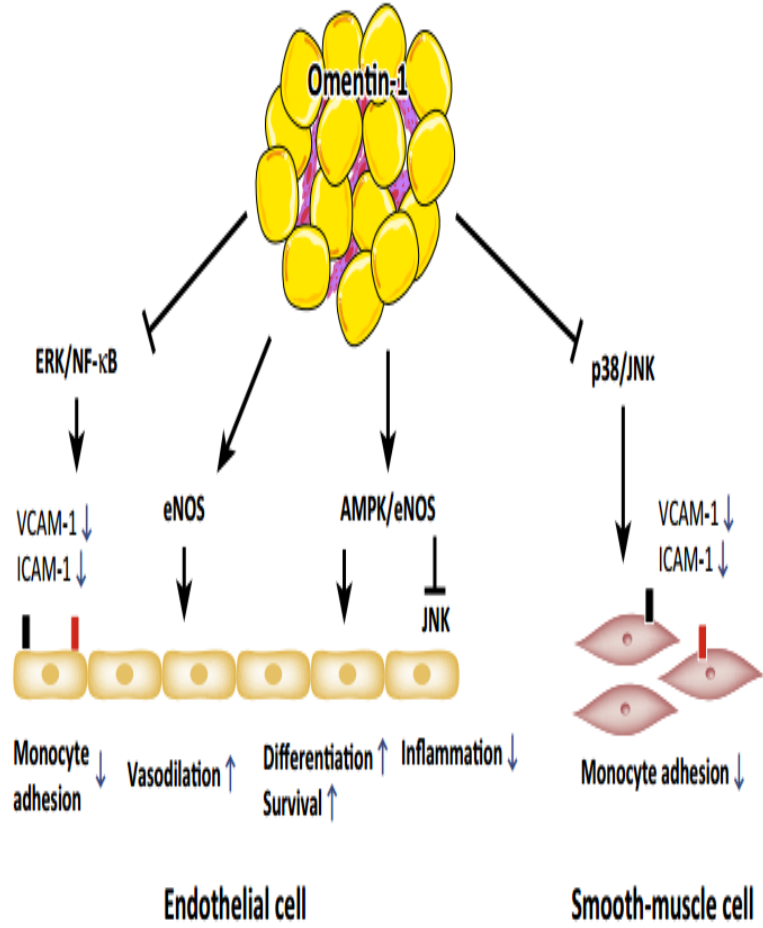
Son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok kalp hastalığının enflamasyon ile ilişkisi tespit edilmiştir. Bu hastalıklardan en başında aterosklerotik kalp hastalığı gelmektedir. Ateroskleroz plaklarının gelişmesinde, monositlerin ve lenfositlerin rol aldığı enflamatuvar süreçler en temel sistemdir. Koroner arter hastalığının klinik formlarının hepsi enflamasyonla ilişkili gözükmemektedir [78].

Kalp yetersizliği immunolojik, metabolik ve nörohormonal sistemlerin aktif rol oynadığı bir sendromdur. Kalp yetersizliğinin patolojisinde ve oluşum sürecinde enflamasyon rol oynamaktadır. Kalp yetersizliğinde enflamatuvar mediyatörler, kardiyak kontraktilitenin bozulmasında, sol ventrikül hipertrofisinde, fibrozisinde ve apoptozisinde etkilidirler. Kalp yetersizliğinde enflamatuvar süreçler etkin olduğundan, antiemflamatuvar tedavinin, kalp yetersizliği tedavisinde etkili olup olmayacağı da araştırılmaktadır [79].

AF nin de enflamasyon ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. AF de enflamasyon kaynağının epikardiyal yağ dokusu olduğu düşünülmektedir [80]. C reaktif protein, IL 6, IL 8, IL 1 beta ve TNF alfa gibi enflamatuvar biyobelirteçlerin AF li hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır [44,47].

Deneyisel çalışmalarda omentinin endotelial hücre kültürlerinde, çeşitli biyokimyasal yollar üzerinden enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Bu yolların en başlıcası, aktive protein kinaz/endotelial nitrik oksit sentetaz (AMPK/eNOS) yolağı üzerinden C Jun N-terminal kinaz (JNK) ile ve doğrudan AMPK/eNOS ile şeklindedir. Ayrıca omentin TNF alfa üzerinden, ICAM-1, ve VCAM-1 oluşumunu, U937 nin de monosit adezyonunu inhibe etmektedir. Sonuç olarak omentin vasküler enflamasyonu inhibe etmektedir. Enflamasyonun mevcut olduğu kardiyovasküler ve metabolik hastalık hallerinde, omentin düzeyleri düşük

seyretmektedir. Bu noktada Omentin düşüklüğü sonuçtan ziyade omentinin antiemflamatuvar özellikleri nedeniyle sebep gibi görünmektedir [81-83].



Şekil 8: Omentin antienflamatuvar etkileri

III. GEREÇ YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU SEÇİMİ ve DEĞERLENDİRME

Bu klinik araştırma 15 Haziran 2016-20 Mart 2017 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında yürütülmüştür.

Çalışmaya 18 yaş üzeri permanent atriyal fibrilasyon tanısı olan 15 kadın ve 21 erkek olmak toplam 36 hasta grubu ile kontrol grubu olarak da 16 kadın 17 erkek toplam 33 sağlıklı birey alınmıştır.

Çalışmamıza, temel olarak AF nedeni bilinen hastalar (kalp kapak hastalığı olan hastalar, hipertiroidisi olan hastalar vb. gibi) alınmamıştır. Ayrıca omentin yüksekliğine ve enflamasyon biyobelirteçlerinde yüksekliğe neden olan, hastalıklara sahip olan hastalar alınmamıştır. Sonuç olarak;

- Mitral darlığı veya mitral yetersizliği olan hastalar,
- Protez veya biyoprotez kalp kapağı olan hastalar,
- Hipertiroidisi ve Hipotiroidisi olanlar,
- Kronik böbrek yetersizliği olanlar,
- Metabolik hastalığı olan hastalar,
- Bağ dokusu hastalığı olanlar (romatoid artirit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit gibi)
- Pseudoeksfoliasyon sendromu olanlar,
- Kawasaki hastalığı olanlar,
- Bayan hastalarda polikistik over sendromu olanlar
- Her tür enfeksiyonu olan hastalar
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar,

- İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar,
- Akut koroner sendromu olan hastalar,
- Steroid kullanan hastalar,
- İmmunsupresan ilaç kullanan hastalar,
- Herhangi bir malignansisi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma süresince kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar 12 derivasyonlu elektrokardidogramları ile birlikte detaylı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Detaylı anamnezde hastaların atriyal fibrilasyon sınıflamaları yapılarak permanent AF si olan hastalar çalışmaya alındı. Eşlik eden hastalıklar sorgulandı. Dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Fizik muayenede tüm hastaların ve kontrol grubunun en az 10 dakikalık istirahatinden sonra sağ brakiyal arter üzerinden manuel olarak civalı manometre ile kan basıncı değerleri ölçüldü ve değerler kaydedildi. Yine tüm bireylerin boy, kilo, bel çevresi ölçümleri ve sistemik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri hesaplandı. Kalp tepe atımları apekten dinlenerek kaydedildi.

Tüm bireylerin konvansiyonel ekokardiyografileri yapıldı. Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, posterior duvar ve septum kalınlıkları, aort kökü, sol atriyum boyutu, ejeksiyon fraksiyonu, aort ve mitral kapak maksimum ve ortalama gradiyentleri, sistolik pulmoner arter basıncı ölçüldü. Bunlara ek olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçüldü.

,

3.2. NUMUNE ALINMASI VE BİYOKİMYASAL ANALİZLER

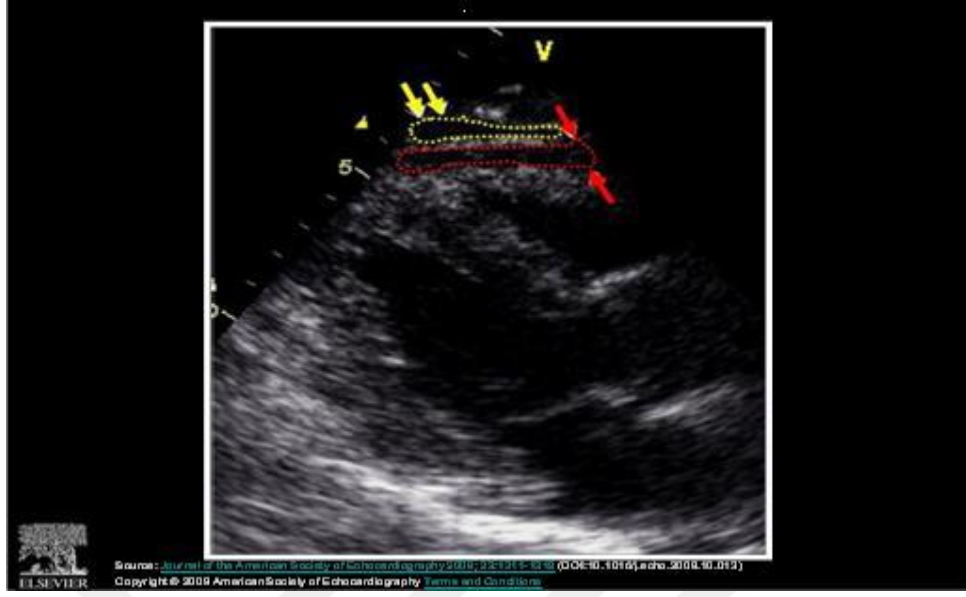
Numuneler için en az 8 saatlik açlığın ardından oturur pozisyonda antekubital venden yaklaşık 10 cc kan alındı ve laboratuvarında rutin biyokimyasal incelemeleri yapıldı. (Açlık kan glukozu, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, TSH, açlık lipid profili). Rutin biyokimyasal incelemelerden hipertiroidi, kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalar elendi.

Uygun hastalardan yine aynı teknikle 5 cc kan alındı ve santrifüj ve dondurma işlemi için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Alınan venöz kan örneklerinden elde edilecek serum numunelerinde omentin, yd- CRP, IL-1 beta, IL 6, TNF alfa ölçümleri ticari kitler kullanılarak Biotek Epoch marka okuyucu ile yapılmıştır.

3.3. EKOKARDİYOĞRAFI İLE EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

Tüm hastaların ve kontrol grubunun ekokardiyografik incelemeleri, poliklinimizde bulunan General Electric Medical Systems Vivid E9 XDclear marka EKO cihazının GE M5Sc-D marka probu yardımıyla yapıldı.

Hastaların transtorasik ekokardiyografi görüntüleri, parasternal ve apikal pencerelerden 2,5-3,5 MHz transdüser ile elde edildi. Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ dokusu ölçümü hasta sol lateral dekübit pozisyonda yatarken, parasternal uzun eksen ve parasternal kısa eksen görüntülerden yapıldı. Sağ ventrikülün serbest duvarının dış katmanı ile perikardın visseral katmanı arasındaki ekolusen alan epikardiyal yağ dokusu bulunan alan olup, sistol sonu evresinde bu alanın kalınlığı ölçülerek yapıldı. Ekokardiyografik yağ dokusu kalınlığı ölçümünde daha net değerler alabilmek için, 3 ayrı siklusda ölçüm alınacak ve 3 ölçümün ortalaması epikardiyal yağ dokusu kalınlığı olarak kabul edildi. Bunun yanında her hastanın rutin olarak sol atriyum boyutları da ölçüldü.



Şekil 9: Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçülmesi

3.4. İSTATİSTİK ANALİZLER

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılım, ortalama, standart sapma) ile değerlendirildi. Ölçüm verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortanca değerlerini karşılaştırırken Mann Withney testi, gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki Kare testi, ölçüm verilerinin birbirleri ile korelasyonunu değerlendirirken Spearman testi kullanıldı. Analizler SPSSV 18 programında yapıldı ve $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

29.01.2015 tarih ve 2015/02-30 sayılı karar ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan çalışma için onay alınmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran 36 sı permanent atriyal fibrilasyon, 33 ü ise kontrol grubu olmak üzere 69 birey alındı. Bireyler arasında yaş boy kilo vücut kitle indeksi cinsiyet gibi demografik özellikler arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo I).

Tablo III: Olguların gruplara göre demografik özellikleri

Özellikler	AF (36)	Kontrol (33)	P
Yaş	68,5±15	62,8±10,1	0,068
Erkek	21 (%58)	17 (%51)	0,666
Boy	166,4±8,2	164,7±6,3	0,580
Kilo	78,5±16,8	74,5±11	0,252
VKİ	28,6±6,4	27,8±4,1	0,535

VKİ: Vücut kitle indeksi

Gruplar arasında bilinen kronik hastalıklar (koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon vs.) fark yoktu. (Tablo II-III).

Tablo IV: Olguların gruplara göre klinik özellikleri

Özellikler	AF (36)	Kontrol (33)	P
KAH	10 (%28)	12 (%36)	0,445
KY	4 (%11)	5 (%15)	0,728
HT	19 (%53)	18 (%54)	0,883
DM	9 (%25)	7 (%21)	0,710
HL	9 (%25)	15(%45)	0,075
SVO	1 (%3)	0	

KAH: Koroner arter hastalığı, KY:Kalp yetersizliği, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HL:Hiperlipidemi, SVO: Serebrovasküler olay

Hastaların kullandıkları ilaçlara göre kıyaslandığında oral antikoagülan ve asetil salisilik asit açısından fark saptandı. Hasta grubundan 35 (%97) hasta atriyal fibrilasyona bağlı çeşitli oral antikoagülasyon kullanmaktaydı. Kontrol grubunun ise %39 u (13 hasta) çeşitli nedenlere bağlı asetil salisilik asit kullanmaktaydı

Tablo V: Olguların gruplara göre kullandığı ilaçlar

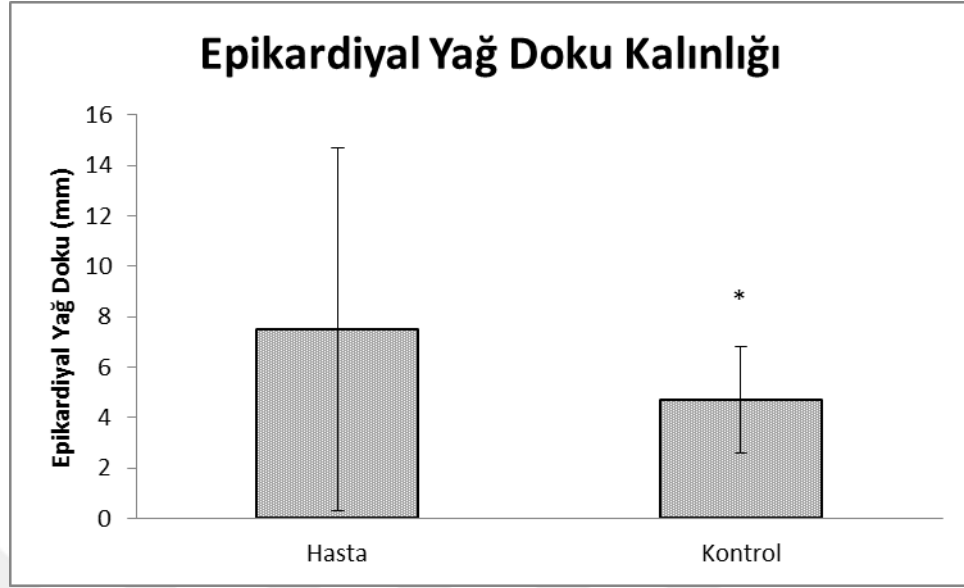
İlaçlar	AF (36)	Kontrol (33)	P
Beta bloker	18 (%50)	12 (%36)	0,254
ADEi/ARB	21 (%64)	20 (%56)	0,495
KKB	17 (%47)	7(%21)	0,053
ASA/	0	13 (%39)	
OAK	35 (%97)	0	
Statin	10 (%28)	5 (%45)	0,127
Spironolakton	6 (%17)	4 (%12)	0,592
Antidiyabetik ilaç	8 (%22)	8 (%24)	0,843
Düretik	10 (%28)	15 (%45)	0,127

ACEi:Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, ASA: Asetil salisilik asit, OAK: Oral antikoagülan

4.1. EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI ÖLÇÜMLERİ

Hasta ve kontrol grubundan tüm bireylerin ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçüldü. Hasta grubunun ölçümleri $7,5 \pm 7,2$ olarak bulunurken kontrol grubunun ölçümleri ise $4,7 \pm 2,1$ olarak bulundu. ($p < 0.001$). Hasta grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

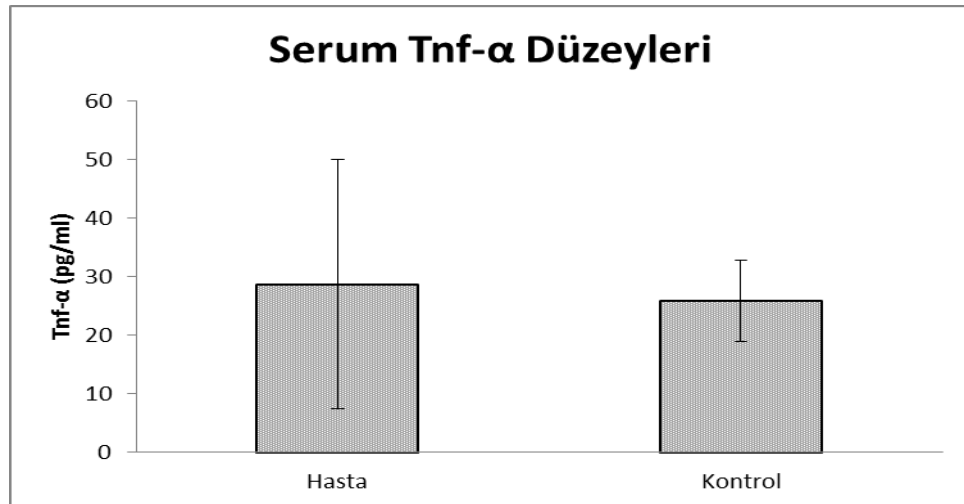
Bunun yanısıra rutin olarak ölçülen sol atriyum boyutları da hasta grubunda $48,1 \pm 7,4$ olarak bulunurken kontrol grubunda ise $36,4 \pm 3,9$ olarak saptandı. ($p < 0.001$). Hasta grubunda LA ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur



Şekil 10: Gruplara göre epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümleri ($p<0.001$).

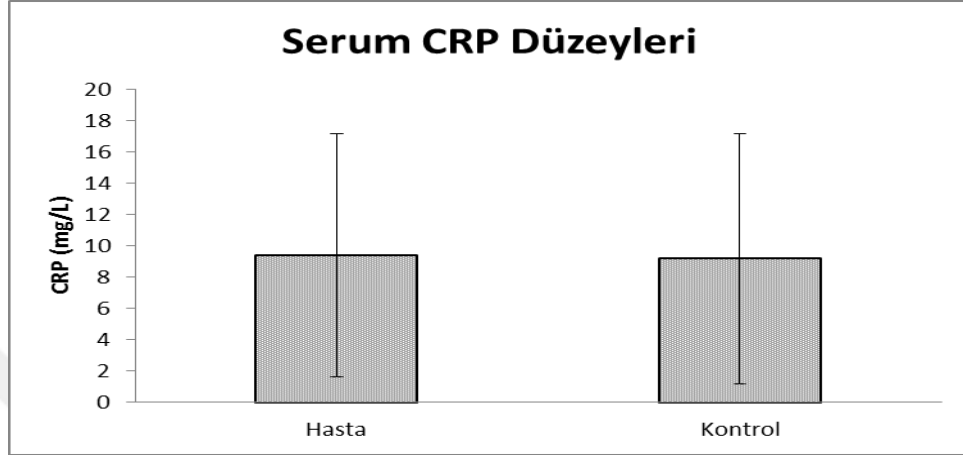
4.2. ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN ÖLÇÜMLERİ

Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerin venöz kanından TNF alfa değerleri ölçüldü. Hasta grubunda $28,8\pm 21,3$ olarak ölçülürken kontrol grubunda ise $25,9\pm 7$ olarak ölçüldü. ($p:0,959$). TNF alfa ölçümleri her iki grupta benzerdi



Şekil 11: Gruplara göre TNF alfa ölçümleri ($p:0.959$)

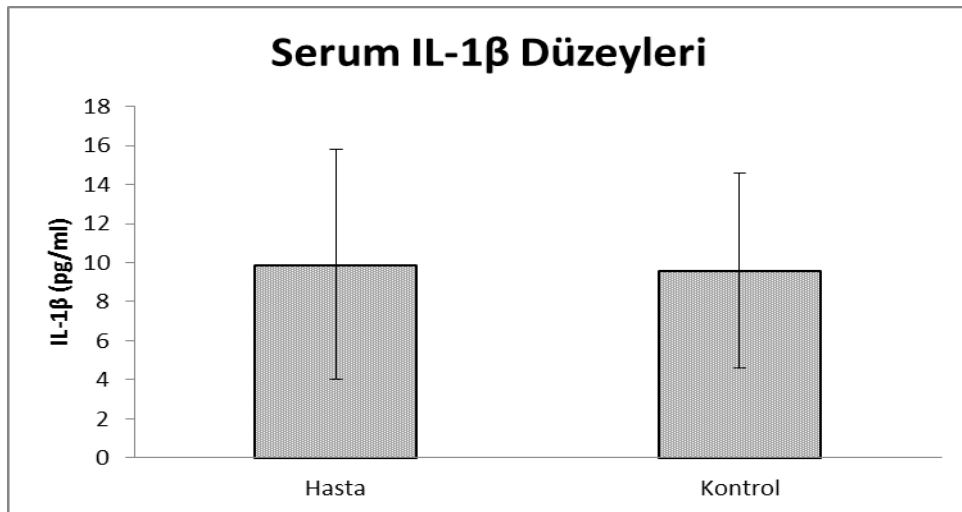
Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerin venöz kanından yd CRP değerleri ölçüldü. CRP düzeyleri hasta grubunda $9,4 \pm 7,8$ olarak ölçülürken, kontrol grubunda ise $9,2 \pm 8$ olarak ölçüldü. ($p:0,984$). Yd CRP ölçümleri her iki grupta benzerdi.



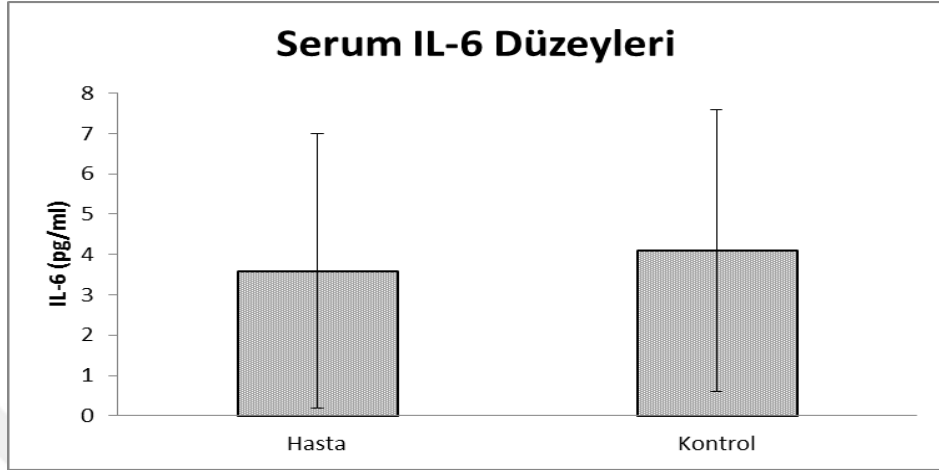
Şekil 12: Gruplara göre yd CRP ölçümleri ($p:0.984$)

Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerin venöz kanından IL 1 beta değerleri ölçüldü. Hasta grubunda $9,9 \pm 5,9$ olarak ölçülürken kontrol grubunda ise $9,6 \pm 5,0$ olarak ölçüldü. ($p:0,556$). IL 1 beta ölçümleri her iki grupta benzerdi.

Şekil 13: Gruplara göre IL 1 beta ölçümleri ($p:0.556$)

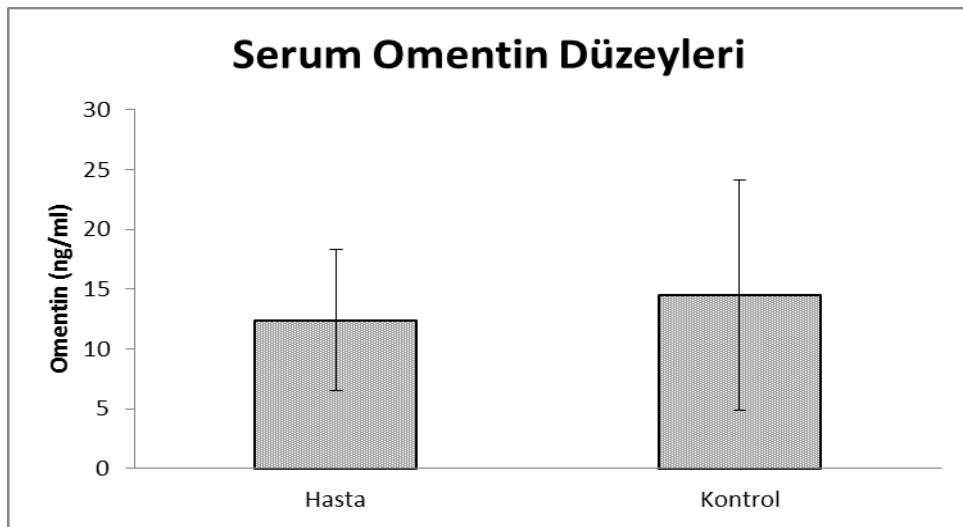


Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerin venöz kanından IL 6 değerleri ölçüldü. Hasta grubunda $3,6 \pm 3,4$ olarak ölçülürken kontrol grubunda ise $4,1 \pm 3,5$ olarak ölçüldü. ($p:0,343$). IL 6 ölçümleri her iki grupta benzerdi.



Şekil 14: Gruplara göre IL 6 ölçümleri ($p:0,343$)

Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerin venöz kanından omentin değerleri ölçüldü. Hasta grubunda $12,4 \pm 5,9$ olarak ölçülürken kontrol grubunda ise $14,5 \pm 9,6$ olarak ölçüldü. ($p:0,555$). Omentin ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı



Şekil 15: Gruplara göre omentin ölçümleri ($p:0,555$)

4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında epikardiyal yağ doku kalınlığı dışında omentin ve enflamatuvar biyobelirteçler açısından anlamlı fark saptanmadı. Omentin epikardiyal yağ doku kalınlığı ve enflamatuvar belirteçler arasında korelasyon olup olmadığı saptamak için korelasyon analizleri yapıldı

Tablo VI: Tüm bireylerin değerlerinin korelasyon analizi

		EYDK	TNF a	CRP	Omentin	IL1 beta	IL 6	VKİ
EYDK	Correlation	1,000	,093	,056	-,039	,077	,116	,320
	Sig.	.	,460	,656	,753	,532	,347	,007
	N	69	66	65	69	69	68	69
TNF a	Correlation	,093	1,000	-,196	-,187	,200	-,207	-,032
	Sig.	,460	.	,127	,132	,107	,096	,800
	N	66	66	62	66	66	66	66
CRP	Correlation	,056	-,196	1,000	-,023	-,257	,439	-,028
	Sig.	,656	,127	.	,858	,038	,000	,822
	N	65	62	65	65	65	64	65
Omentin	Correlation	-,039	-,187	-,023	1,000	-,119	,128	-,101
	Sig.	,753	,132	,858	.	,328	,297	,410
	N	69	66	65	69	69	68	69
IL1 beta	Correlation	,077	,200	-,257	-,119	1,000	-,180	,003
	Sig.	,532	,107	,038	,328	.	,143	,984
	N	69	66	65	69	69	68	69
IL 6	Correlation	,116	-,207	,439	,128	-,180	1,000	-,048
	Sig.	,347	,096	,000	,297	,143	.	,695
	N	68	66	64	68	68	68	68
VKİ	Correlation	,320	-,032	-,028	-,101	,003	-,048	1,000
	Sig.	,007	,800	,822	,410	,984	,695	.
	N	69	66	65	69	69	68	69

Tüm bireylerin değerleri ile yapılan korelasyon analizinde sadece VKİ ve EYDK arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Korelasyon analizi hasta grubunda yapıldığında ise TNF alfa ile IL 1 beta ve yd CRP ile IL 6 arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tablo VII: Hasta grubunun değerlerinin korelasyon analizi

Hasta	Grubu	EYDK	TNF a	CRP	Omentin	IL1 beta	IL 6	VKİ
EYDK	Correlation	1,000	,127	,246	,070	,010	,073	,305
	Sig.	.	,473	,167	,685	,953	,672	,071
	N	36	34	33	36	36	36	36
TNF a	Correlation	,127	1,000	-,136	-,156	,353	-,018	,123
	Sig.	,473	.	,465	,377	,040	,922	,489
	N	34	34	31	34	34	34	34
CRP	Correlation	,246	-,136	1,000	-,031	-,240	,510	-,117
	Sig.	,167	,465	.	,865	,178	,002	,518
	N	33	31	33	33	33	33	33
Omentin	Correlation	,070	-,156	-,031	1,000	-,215	,112	-,155
	Sig.	,685	,377	,865	.	,209	,517	,368
	N	36	34	33	36	36	36	36
IL1 beta	Correlation	,010	,353	-,240	-,215	1,000	-,033	-,229
	Sig.	,953	,040	,178	,209	.	,850	,180
	N	36	34	33	36	36	36	36
IL 6	Correlation	,073	-,018	,510	,112	-,033	1,000	-,174
	Sig.	,672	,922	,002	,517	,850	.	,310
	N	36	34	33	36	36	36	36
VKİ	Correlation	,305	,123	-,117	-,155	-,229	-,174	1,000
	Sig.	,071	,489	,518	,368	,180	,310	.
	N	36	34	33	36	36	36	36

Kontrol grubunda omentin, enflamatuvar belirteçler ve EYDK arasında korelasyon analizi yapıldığında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo VII: Kontrol grubunun değerlerinin korelasyon analizi

Kontrol grubu			EYDK	TNF a	CRP	Omentin	IL1 beta	IL 6	VKİ
	EYDK	Correlation	1,000	-,054	-,079	-,216	,165	,089	,239
		Sig.	.	,771	,669	,228	,360	,628	,181
		N	33	32	32	33	33	32	33
	TNF a	Correlation	-,054	1,000	-,215	-,203	-,003	-,392	-,199
		Sig.	,771	.	,245	,266	,986	,057	,276
		N	32	32	31	32	32	32	32
	CRP	Correlation	-,079	-,215	1,000	-,002	-,242	,236	,139
		Sig.	,669	,245	.	,990	,182	,202	,449
		N	32	31	32	32	32	31	32
	Omentin	Correlation	-,216	-,203	-,002	1,000	-,032	,101	-,031
		Sig.	,228	,266	,990	.	,861	,580	,864
		N	33	32	32	33	33	32	33
	IL1 beta	Correlation	,165	-,003	-,242	-,032	1,000	-,386	,271
		Sig.	,360	,986	,182	,861	.	,059	,128
		N	33	32	32	33	33	32	33
	IL 6	Correlation	,089	-,392	,236	,101	-,386	1,000	,090
		Sig.	,628	,057	,202	,580	,059	.	,625
		N	32	32	31	32	32	32	32
	VKİ	Correlation	,239	-,199	,139	-,031	,271	,090	1,000
		Sig.	,181	,276	,449	,864	,128	,625	.
		N	33	32	32	33	33	32	33

V. TARTIŞMA

AF sıklığı her geçen gün artan, tedavisi için her yıl milyarlarca dolar paralar harcanan önemli bir ritim bozukluğudur. Bu tedavi yöntemleri, AF nin komplikasyonlarının tedavisine yönelik ve sinüs ritminin idamesine yöneliktir. AF nin kürü için uygulanan yeni tedavilerden biri olan sol atriyal ablasyon tedavisi 1990 lı yıllarda uygulamaya başlanmıştır [84]. Buna karşın, sol atriyal ablasyon tedavi yönteminin başarısını epikardiyal adipoz doku miktarının belirlediği 2000 li yıllardan sonra saptanmıştır [85]. AF de önce tedavi uygulanmış sonra hastalık tedavisindeki fizyopatoloji saptanmıştır. Bu miyokard infarktüsünün fizyopatolojisinde de bu şekilde olmuştur. Elli yıl önce miyokard infarktüsünün sadece semptomatik tedavisi yapılıyordu, yıllar içerisinde aterosklerozun miyokard infarktüsüne neden olduğu anlaşıldı, aterosklerozun fizyopatolojisi araştırıldı, ateroskleroza yol açan hiperkolesterolemi, hipertansiyon, gibi önlenabilir risk faktörleri bulundu ve tedavi miyokard infarktüsünün oluşmasına neden olan ateroskleroza ve ateroskleroza neden olan hiperkolesterolemi ve hipertansiyona doğru kaydırıldı. Böylelikle 50 yıl önce insanlar daha genç yaşlarda miyokard infarktüsü geçirirken, günümüzde insanlar hipertansiyon ve hiperkolesterolemisi kontrol altında ise ve sigarada içmiyorlarsa 60 lı yaşlardan sonra miyokard infarktüsüne maruz kalmaya başladılar. Aterosklerozun hastalık olarak ortaya çıkması insan yaşamında ötelenmiş oldu. Dolayısıyla AF nin fizyopatolojisinde ateroskleroz da olduğu gibi bir parça ortaya konabilirse, AF gelişimini belki bir miktar azaltılabilir, dolayısıyla AF ye bağlı komplikasyonlar da azaltılabilir. AF yi ve AF ye bağlı komplikasyonların azaltılması hastalığın tedavi maliyetlerini azaltacaktır, hastaların yaşam süresini uzatacaktır ve yaşam kalitelerini artıracaktır.

Son yıllarda, AF nin oluşumunda yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu yeni risk faktörlerinden bazıları da obezite, epikardiyal yağ dokusu, sitokinler ve emflamatuvar faktörlerdir. Daha önceden bahsedildiği üzere obez bireylerde AF daha sıktır, aynı şekilde epikardiyal yağ dokusu fazla olan (özellikle sol atriyum çevresinde) bireylerde de AF daha sıktır. Benzer bir pozitif ilişki vücut kitle indeksi ile epikardiyal yağ dokusu arasında da mevcuttur. AF riskini belirleme de ise

epikardiyal yağ dokunun obeziteden daha belirleyici olduğu düşünülmektedir [86]. Epikardiyal yağ dokusunun kalınlığı ne kadar fazla ise dokunun biyolojik aktivitesi de o kadar fazladır ve o kadar çok sitokin salgılamaktadır [87]. Epikardiyal yağ dokudan salınan sitokinlerin kalp hastalıklarının patogeneğinde etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Doku çalışmalarında, iskemik kalp hastalığı olan hastaların epikardiyal yağ dokusunun, lokal olarak yüksek düzeyde interlökin 6, tümör nekrozis faktör alfa ve monosit kemotaktik faktör 1 salgıladığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada epikardiyal yağ dokusundan salınan interlökin 6, tümör nekrozis faktör alfa ve monosit kemotaktik faktör 1 düzeylerinin sistemik dolaşımdaki sitokinlerden anlamlı derece yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar epikardiyal yağ dokusundan salınan sitokinlerin lokal olarak kardiyak bölgede etkili olduğunu göstermektedir [88-89].

Daha önceki çalışmalarda adipokinlerden, resistinin ve adiponektinin AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özcan ve arkadaşları, resistinin hem paroksizmal AF ile hem de persistant AF ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [35]. Yine Choi ve arkadaşları da düşük adiponektin düzeylerinin paroksizmal AF için bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir [90].

AF oluşumunda yeni risk faktörlerinden bir diğeri de enflamasyondur. Kardiyak hastalıklarda salgılanan enflamatuvar sitokinlerin kaynağının epikardiyal yağ dokusu olduğu düşünülmektedir [86]. Perikardit, miyokardit ve kardiyak cerrahi gibi miyokardiyal enflamasyonun yoğun olduğu durumlarda AF sıklığının artmış olması da bu görüşü desteklemektedir. Sistemik enflamasyonun bir göstergesi olan C reaktif proteinin, kardiyak cerrahi sonrasında AF gelişen hastalarda 2 kat artmış olması da AF gelişiminde enflamasyonun etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca interlökin 6, interlökin 8, interlökin 1 beta ve tümör nekrozis faktör alfanın AF li hastalarda yüksek olması da yukarıda bahsedilen düşüncüyü desteklemektedir [44,47]. AF li hastalarda bu biyobelirteçlerin belirlenmesi AF fizyopatolojisinin aydınlatılmasına büyük katkı sağlayacaktır

Epikardiyal yağ dokusundan salınan sitokinlerden bir tanesi de omentindir. Omentinin büyük bir oranda epikardiyal yağ dokusundan ve omentumdaki yağ dokusundan salındığı bilinmektedir. Omentin her ne kadar omentumdan salgılansa da obezite halinde omentin kan düzeyleri düşmektedir. Yani omentnin salındığı omentum yağ dokusu arttığında, kan omentin düzeyi düşmektedir. Omentin kan düzeyi ile omental yağ dokusu arasında paradoks bir ilişki mevcuttur [50]. Buna karşın, diğer bir omentin kaynağı olan epikardiyal yağ dokusu ile kan omentin düzeyi arasındaki ilişki ise tam olarak aydınlatılmamıştır. Omentin ile ilgili bir başka bilinen anti enflamatuvar özelliklerinin olduğudur ve deneysel çalışmalarda birkaç biyokimyasal yolak üzerinden enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir [50].

Hipotezimize göre, AF nin oluşumunda enflamasyonun ve artmış epikardiyal yağ dokunun belirleyici etkisinin omentin salınımı üzerinden olacağını düşündük. AF lilerde artmış olan epikardiyal yağ doku zamanla adiposopati denilen fonksiyonları bozulmuş yağ dokusuna dönmekte, adiposopati hali de antienflamatuvar özellikli adipokin omentinin salınımını azaltmaktadır [29]. Omentin salınımının azalması omentinin anti enflamatuvar etkisini ortadan kaldırmakta ve enflamasyon ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla artmış epikardiyal yağ doku varlığında önce omentin salınımı azalmakta, akabinde enflamasyon oluşmaktadır. AF de gözlenen, artmış epikardiyal yağ dokusunun omentin salınımını azaltarak enflamasyonu artırmakta ve bu da AF nin nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir. Düşüncemize göre; enflamasyonun oluşmasına neden olan olay, omentin salınımını da baskılamaktadır. Bu nedenle non valvüler AF li hastalarda omentin düzeylerinin araştırılmasını gerekli gördük.

Çalışmamıza atriyal fibrilasyonu olan hasta grubu ve .kontrol grubu olmak üzere 2 grup aldık. Tüm bireylerin vücut kitle indekslerini, epikardiyal yağ doku kalınlığını, enflamatuvar biyobelirteçlerin ve omentinin düzeylerini ölçtük.

İki grup arasında omentin ve enflamatuvar biyobelirteçler açısından anlamlı fark saptanmadı. Fakat epikardiyal yağ dokusu ve sol atriyum boyutları hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıktı. Birçok çalışmada olduğu gibi epikardiyal yağ doku kalınlığının ve sol atriyum boyutlarınınatriyal fibrilasyonla ilişkisini göstermiş olduk. Hipotezimizdeki, epikardiyal yağ dokusunda gerek enflamasyon gerek adipokinler aracılığıyla gerçekleşen bazı olaylarınatriyal fibrilasyona zemin oluşturduğu düşüncesini ispatlamış olduk. Fakat bunun omentin veya çalıştığımız biyobelirteçler aracılığıyla olduğunu gösteremedik. Enflamatuvar biyobelirteçler, omentin, vücut kitle indeksi, epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümlerini kendi aralarında kıyasladığımızda ise vücut kitle indeksinin yani obezitenin artmış epikardiyal yağ doku kalınlığıyla ilişkili olduğunu gösterdik. Obezitenin epikardiyal yağ doku kalınlığını artırarak, (dolaylı olarak)atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızın hasta alımı aşamasında Tao ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer bir yayını çıktı. Bu çalışmada omentin veatriyal fibrilasyon arasında negatif bir ilişki gösterildi [91]. Omentininatriyal fibrilasyonlu hastalar ile kontrol grubunda kıyaslandığı bu çalışmada, omentin düzeyleriatriyal fibrilasyonlu hastalarda anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamızda ise bu anlamlı fark gözlenmedi. Bunun sebeperinden biri Tao ve arkadaşlarının daha fazla hasta sayısı ile çalışmayı yapması gibi görünmektedir. Bir diğeri ise Tao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiçbir kronik hastalığı olmayan hastalar alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta istatistiksel olarak fark olmayacak şekilde koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kalp yetersizliği hastalığı bulunan hastalar da dahil edilmiştir. Çalışmamızda, omentin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamasının sebebi bu hastalıkların omentin düzeylerini etkilemiş olması olabilir.

Ayrıca AF fizyopatolojisinde tartıştığımız adiposopatinin aldığımız hasta grubunda gerçekleşmemiş olabileceği de çalışmamızın sonuçlarını etkileyen bir faktör olabilir. Artmış epikardiyal yağ dokusunda oluşan adiposopati enflamasyon ve omentin aracılığıyla AF ye sebep olabileceğini düşünmüştük. Çalışmaya aldığımız

hastalarda adiposopati gelişmemiş olması, çalışmamızda çıkan sonuçların bir sebebi olabilir. Bu yüzden adiposopatinin fizyopatolojisinin daha farklı görüntüleme ve laboratuvar teknikleriyle araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Antienflamatuvar biyobelirteçlerin kıyaslandığı analizde ise, hasta grubunda IL-6 ile yd CRP ve TNF alfa ile IL 1 beta arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Fakat hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında bu biyobelirteçler açısından bir fark saptanamamıştı. Birçok moleküler çalışmada ise omentin ve bu enflamatuvar biyobelirteçler arasında korelasyon gösterilmiştir. [81-83]. Fakat bizim bu klinik çalışmamızda bu antienflamatuvar biyobelirteçler ile omentin arasında bir fark saptanmadı. Bu moleküler çalışmaların klinik çalışmamızda gösterememizin sebebi hastaların özgeçmişinde bulunan hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Ve yine hasta sayımızın az olmasının bir etken olabileceğini düşünmekteyiz

Hasta grubunda bu biyobelirteçlerin arasında korelasyon saptanması, AF oluşumunda enflamasyonun tam aydınlatılamamış bir etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü kontrol grubunda bu korelasyon saptanamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız epikardiyal yağ dokusunun atriyal fibrilasyonda önemli bir rolü olduğunu, yine epikardiyal yağ dokusunun vücut kitle indeksinin artması ile arttığını göstermiş oldu. Omentinin AF oluşumundaki etkisini gösteremezken hastalıkta enflamasyonla ilişkili olduğunu göstermiş oldu.

VI. SONUÇ

1. Hasta ile kontrol grubu arasında omentin ve enflamatuvar biyobelirteçler açısından anlamlı fark saptanamadı
2. Hasta ile kontrol grubu arasında sol atriyum boyutları ve epikardiyal yağ doku kalınlığı açısından anlamlı fark saptandı. Ve bu fark hastalık lehine idi.
3. Tüm bireylerin epikardiyal yağ doku kalınlığı, enflamatuvar biyobelirteçler, omentin ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon analizinde sadece vücut kitle indeksi ve epikardiyal yağ dokusu arasında pozitif korelasyon saptandı
4. Hasta grubunun analizinde ise IL 6 ile yd CRP ve IL 1 beta ile TNF alfa arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu ilişki kontrol grubunda yoktu.

VII. ÖZET

Amaç: Atriyal fibrilasyon geliştirdiği ciddi komplikasyonlarla mortalitesi ve morbiditesi yüksek ve her geçen gün sıklığı artan önemli ritim bir bozukluğudur. Yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın sıklığı artmaktadır. Hastalığın sıklığının artması ile yeni tedavi modaliteleri geliştirilmekte ve uygulanmaktadır. Fakat hastalığın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Temelinde elektiriksel ve yapısal yeniden şekillenme olan hastalığın bu yeniden şekillenmeye sebep olan mekanizmaları bilinmemektedir. Son dönemde ortaya atılan epikardiyal yağ dokusundan salınan enflamatuvar moleküllerin ve adipokinlerin hastalığın patofizyolojisinde yer aldığı düşüncesi araştırmacıların ilgisini çekmektedir

Çalışmamızda atriyal fibrilasyonun oluşumunda epikardiyal yağ dokusunun, epikardiyal yağ dokusundan salınan bir adipokin olan omentinin ve yine epikardiyal yağ dokusundan salınan enflamatuvar moleküllerin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Afyon Kocatepe Üniversitesi Kardiyoloji polikliniğine 18 yaş üzeri permanent atriyal fibrilasyon tanısı olan 15 kadın ve 21 erkek olmak üzere toplam 36 hasta grubu, kontrol grubu olarak da 16 kadın 17 erkek olmak üzere, hasta grubu ile uyumlu, toplam 33 sağlıklı birey alınmıştır

Tüm bireylerin genel fizik muayeneleri yapıldı ve EKG kayıtları alındı. Tüm bireylerin rutin biyokimyasal parametreleri incelendi. Dışlama kriterlerine göre değerlendirilen bireyler hasta ve kontrol grubu olarak belirlendi. Konvansiyonel ekokardiyografilerinin yanısıra katılımcıların epikardiyal yağ doku kalınlıkları ölçüldü. Venöz kandan omentin, yd CRP, IL 6, IL 1 beta ,TNF alfa düzeyleri ölçülmek üzere numuneler alındı.

Ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ doku kalınlığı değerleri ve ELISA yöntemi ile ölçülen enflamatuvar belirteçler ve omentin düzeyleri istatistik analizler kullanılarak kıyaslandı

Bulgular: Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu. Bilinen kronik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar kıyaslandığında da anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunda sol atriyum boyutu ve epikardiyal yağ doku kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında omentin, IL 6, IL 1 beta, TNF alfa, yd CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Omentin, enflamatuar biyobelirteçler, epikardiyal yağ doku kalınlığı ve vücut kitle indeksi birbirleri arasında kıyaslandığında vücut kitle indeksi ve epikardiyal yağ dokusu arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Atriyal fibrilasyonun oluşumunda omentin ve enflamatuar belirteçlerin rolü saptanamadı. Epikardiyal yağ dokusunun ve vücut kitle indeksinin atriyal fibrilasyon ile ilişkisi gösterildi. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inflammatuar belirteçler arasında korelasyon gösterildi.

AF de epikardiyal yağ dokusunun ve enflamasyonun rolünün daha geniş çalışmalarda, omentinin rolünün de seçili ve daha geniş hasta gruplarında araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Atriyal Fibrilasyon, Omentin, Epikardiyal Yağ Dokusu, Enflamasyon.

VIII. SUMMARY

Objective: Atrial fibrillation is a severe rhythm disorder with high mortality and morbidity rates with severe daily complications and its incidence is increasing day by day with increased life expectancy. New treatment modalities are being developed and implemented with the increasing incidence of the disease. However, the pathophysiology of the disease has not been fully elucidated. Electrical and structural remodeling are known they are important for pathophysiology of the disease, but we don't know why remodeling is occurring. A recent idea that the inflammatory molecules and the adipokines released from the epicardial fat tissue are involved in the pathophysiology of the disease attracts the interest of researchers.

We aimed to investigate the effects of omentin, an adipokine released from epicardial fat tissue, and inflammatory molecules released from epicardial fat tissue, in the formation of atrial fibrillation in our study

Materials and methods: Total of 36 patients, 15 female and 21 male, who were diagnosed with permanent atrial fibrillation and total of 33 healthy individuals, 16 female and 17 male, over 18 years, who were referred to the Cardiology outpatient clinic of Afyon Kocatepe University were included in the study. General physical examinations of all subjects were performed and ECG recordings were taken. Routine biochemical parameters of all subjects were studied. Subjects assessed according to the exclusion criteria were identified as patients and control group. Conventional echocardiography was performed and epicardial fat tissue thicknesses of participants were measured. Omentin, hs CRP, IL 6, IL 1 beta, TNF alpha levels were measured with venous blood sample.

EFTT values measured by echocardiography and inflammatory markers and omentin levels measured by Elisa method were compared using statistical analyzes.

Results: There was no significant difference between the patient group and the control group in age, weight, height, body mass index. There was no significant difference in known chronic diseases and used drugs.

Left atrial dimension and epicardial fat tissue thickness were statistically significant in the patient group. No significant difference was found between omentin, IL 6, IL 1 beta, TNF alpha, hs CRP levels when the control group was compared with the patient group.

A significant correlation was found between body mass index and epicardial fat tissue when omentin, inflammatory biomarkers, epicardial fat tissue thickness, and body mass index were compared between each other.

Discussion and Conclusion: The role of omentin and inflammatory markers in the formation of atrial fibrillation has not been established. Epicardial fat tissue and body mass index were associated with atrial fibrillation. A positive correlation was found between inflammatory markers in patients with atrial fibrillation.

We think that the role of epicardial fat tissue and inflammation in AF should be investigated in larger studies and the role of omentin in AF should be investigated in larger and selected studies.

Keywords: Atrial fibrillation, Omentin, Epicardial Fat Tissue , İnflammation

IX. KAYNAKLAR

- [1] January, C.T. Wann, L.S. Alpert, J.S. Calkins, H. Cleveland. J.C. Jr. Cigarroa, J.E. Conti, J.B. Ellinor, P.T. Ezekowitz, M.D. Field, M.E. Murray, K.T. Sacco, R.L. Stevenson, W.G. Tchou, P.J. Tracy, C.M. ve Yancy CW. AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;28:0735-1097.
- [2] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98:946-52.
- [3] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castellá M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(1):50.
- [4] Kannel, W.B. ve Benjamin E.J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92(1):17-40.
- [5] Benjamin, E.J. Levy, D. Vaziri, S.M. D'Agostino, R.B. Belanger, A.J. Wolf, P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort, The Framingham Heart Study. JAMA. 2004;11:840-844.
- [6] Benjamin, E.J. Wolf, P.A. D'Agostino, R.B. Silbershatz, H. Kannel, W.B. ve Levy, D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;10:946-955.
- [7] Ertas F, Kaya H, Kaya Z, Fındık S, Kose N, Rose M, Butler Eren N, Çağlıyan CE, Koroğlu B, Country B, et al. Turk ESC. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter study AFTER. 2013;41(2):99-104.

- [8] Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. JAMA. 1985; 254(24): 3449-53.
- [9] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS . ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006;48:854-906.
- [10] Timothy C. Tan, Illias D. Koutsogeorgis ,Julia Grapsa ,Costas Papadopoulos, Apostolos Katsivas and Petros Nihoyannopoulos. Left atrium and the imaging of atrial fibrosis: catch it if you can. Eur J Clin Invest. 2014; 44(9):872-81.
- [11] Brett Burstein, BSc, Stanley Nattel, MD. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008;26:51.
- [12] Wetzell U , Boldt A, Lauschke J, Weigl J, Schirdewahn P, Dorszewski A, Doll N, Hindricks G, Dhein S, Kottkamp H. Expression of connexins 40 and 43 in human left atrium in atrial fibrillation of different aetiologies. Heart. 2005;91(2):166-70.
- [13] 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..
- [14] Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. Am J Cardiol. 1972;29:372–376.
- [15] Moe GK, Rheinboldt WD, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. Am Heart J. 1964:200–220.

- [16] Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Ata, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuche, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S. Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru Popescu, Ulrich Schotten, Bart Van Putte, Panagiotis Vardas. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. 2016.
- [17] Alpert, J.S. Petersen, P. ve Godtfredsen, J. Atrial fibrillation: natural history, complications, and management. *Annual Review Medicine*. 1988; 39:41-52.
- [18] Grogan, M. Smith, H.C. Gersh, BJ. Ve Wood, D.L. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;19:1570-3.
- [19] Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA*. 2003;289(1):76-9.
- [20] Mori S, Kiuchi S, Ouchi A, Hase T, Murase T. Characteristic expression of extracellular matrix in subcutaneous adipose tissue development and adipogenesis; comparison with visceral adipose tissue. *Int J Biol Sci*. 2014;10(8):825-33.
- [21] Lee SJ, Shin SW. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1491-2.
- [22] Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter. The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005;118:489-95.
- [23] Sandhu, R.K. Conen, D. Tedrow, U.B. Fitzgerald, K.C. Pradhan, A.D. Ridker, P.M. Glynn, R.J. ve Albert, C.M. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2014 3(3).

- [24] Wang TJ, Parise H, Levy D. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-7.
- [25] Lin YK, Chen YJ, Chen SA. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypothesis*. 2010;74:1026–1029.
- [26] Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):753-68.
- [27] Raucci R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*. 2013;61(1):1-14.
- [28] Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):355-65. Review.
- [29] Bays, H.E. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease?. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2461-2473.
- [30] Van de Voorde, J. Pauwels, B. Boydens, C. ve Decaluwé, K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*. 2013;62(11):1513-21.
- [31] Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clément K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805a.
- [32] Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):531-8.

- [33] Okada-Iwabu, M. Yamauchi, T. Iwabu, M. Honma, T. Hamagami, K. Matsuda, K. Yamaguchi, M. Tanabe, H. Kimura-Someya, T. Shirouzu, M. Ogata, H. Tokuyama, K. Ueki, K. Nagano, T. Tanaka, A. Yokoyama, S. ve Kadowaki, T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013;503(7477):493-499.
- [34] Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, Meigs JB. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):754-62.
- [35] Özcan, K.S. Güngör, B. Altay, S. Osmonov, D. Ekmekçi, A. Özpamuk, F. Kemaloğlu, T. Yıldırım, A. Tayyareci, G. ve Erdinler, İ. Increased level of resistin predicts development of atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2014;63(4):308-312.
- [36] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1253-61..
- [37] Silver M. Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*. 2006;3:1–29.
- [38] Iacobellis G et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29:251–255.
- [39] Al Chekatie, M.O. Welles, C.C. Metoyer, R. Ibrahim, A. Shapira, A.R. Cytron, J. Santucci, P. Wilber, D.J. ve Akar, J.G. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10):784-788.

- [40] Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, Wang TJ, Schnabel RB, Vasan RS, Fox CS, Benjamin EJ. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(4):345-50.
- [41] Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11.
- [42] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4279-95.
- [43] Rangappa S, Fen C, Lee EH, Bongso A, Sim EK. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(3):775-9.
- [44] Hatem SN. Is epicardial adipose tissue an epiphenomenon or a new player in the pathophysiology of atrial fibrillation?. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(6-7):349-52.
- [45] Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(2):174-80.
- [46] Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Kathiresan S, Rong J, Levy D, Keaney JF Jr, Wang TJ, Vasan RS, Benjamin EJ. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;104(1):92-6.
- [47] Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive

- protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91.
- [48] Granier M, Massin F, Pasquié JL. Pro- and anti-arrhythmic effects of anti-inflammatory drugs. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(1):83-93.
- [49] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2263-70.
- [50] Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Carter RA, Tichansky DS, Madan AK. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(5):810-5.
- [51] Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, Tchou PJ, Chung MK. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):230-6.
- [52] Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, van Rooyen JM, Malan L, Fourie CM, et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked?. *Regul Pept*. 2010;164:133–8
- [53] Yang R, Xu A, Pray J, Hu H, Jadhao S, Hansen B, et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes*. 2003; 52.
- [54] Schäffler A, Zeitoun M, Wobser H, Buechler C, Aslanidis C, Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6:3.
- [55] Yamawaki, H. Kuramoto, J. Kameshima, S. Usui, T. Okada, M. ve Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2011;408(2):

339-343.

- [56] Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 2012;686(1-3):116-23.
- [57] Du Y, Ji Q, Cai L, Huang F, Lai Y, Liu Y, Yu J, Han B, Zhu E, Zhang J, Zhou Y, Wang Z, Zhao Y. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 28;15:90.
- [58] Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ, Shang DY. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(7):873-8.
- [59] Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, Murohara T. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):811-4.
- [60] Kadoglou NP , Tahmatzidis DK, Giannakoulas C, Kapelouzou A, Gkontopoulos A, Parissis J, Lampropoulos S, Kottas G. Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: KOZANI STUDY. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(5):341-6.
- [61] Onur I, Oz F, Yildiz S, Kuplay H, Yucel C, Sigirci S, Elitok A, Pilten S, Kasali K, Yasar Cizgici A, Erentug V, Dinckal HM. A decreased serum omentin-1 level may be an independent risk factor for peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2014;33(5):455-60.
- [62] Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Kinoshita D, Yokoyama M, Honda Y, Otaki Y, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:84.

- [63] Duan XY, Xie PL, Ma YL, Tang SY. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino Acids*. 2011;41(5):1223-31.
- [64] Xie H, Xie PL, Wu XP, Chen SM, Zhou HD, Yuan LQ, Sheng ZF, Tang SY, Luo XH, Liao EY. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovasc Res*. 2011;92(2):296-306.
- [65] Wang Q, Feng X, Zhou C, Li P, Kang J. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 3):230-5.
- [66] Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, Araki S, Kataoka Y, Ohashi K, Daida H, Kihara S, Ogawa H, Murohara T, Ouchi N. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2012;287(1):408-17.
- [67] Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(5):143-8.
- [68] Cai RC, Wei L, DI JZ, Yu HY, Bao YQ, Jia WP. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(6):381-4.
- [69] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeva HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2010;59(12):3023-31.
- [70] Szydło B, Kiczmer P, Świętochowska E, Ostrowska Z. Role of omentin and chemerin in metabolic syndrome and tumor diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):844-9.
- [71] Katsi V, Vamvakou G, Lekakis J, Tousoulis D, Stefanadis C, Makris T, Kallikazaros I. Omentin, fat and heart: classical music with new instruments.

Heart Lung Circ. 2014;23(9):802-6.

- [72] Bucak YY, Tosun M, Simavli H, Önder HI, Erdurmuş M. Serum Levels of Omentin in Pseudoexfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2016;25(2):145-8.
- [73] Tekce H, Tekce BK, Aktas G, Alcelik A, Sengul E. Serum omentin-1 levels in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(8):451-6.
- [74] Cerit ET, Akturk M, Altinova AE, Tavit Y, Ozkan C, Yayla C, Altay M, Demirtas C, Cakir N. Evaluation of body composition changes, epicardial adipose tissue, and serum omentin-1 levels in overt hypothyroidism. *Endocrine*. 2015;49(1):196-203.
- [75] Fioravanti A, Simonini G, Cantarini L, Generoso M, Galeazzi M, Bacarelli MR, Cimaz R. Circulating levels of the adipocytokines vaspin and omentin in patients with Kawasaki disease. *Rheumatol Int*. 2012;32(5):1481-2.
- [76] Shibata R, Ohashi K, Murohara T, Ouchi N. The potential of adipokines as therapeutic agents for cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):483-7.
- [77] Kazama K, Okada M, Yamawaki H. A novel adipocytokine, omentin, inhibits monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(1):142-6.
- [78] Rajappa M, Goswami B, Balasubramanian A, Chakraborty B, Kumar S. Interplay Between Inflammation and Hemostasis in Patients with Coronary Artery Disease. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(3):281-5.
- [79] Bouras G, Giannopoulos G, Hatzis G, Alexopoulos D, Leventopoulos G, Deftereos S. Inflammation and chronic heart failure: from biomarkers to novel anti-inflammatory therapeutic strategies. *Med Chem*. 2014;10(7):682-99.

- [80] Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, Skubisz-Głuchowska J, Kochman J, Filipiak K, Królicki L, Opolski G. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1505-8.
- [81] Yamawaki, H. Kuramoto, J. Kameshima, S. Usui, T. Okada, M. ve Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;408(2): 339-343.
- [82] Zhong, X. Li, X. Liu, F. Tan, H. ve Shang, D. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;425(2):401-406.
- [83] Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25(7):348-55.
- [84] Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(12):1132-44.
- [85] Tsao HM, Hu WC, Wu MH, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Wu TJ, Sheu MH, Chang CY, Chen SA. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1498-503.
- [86] Boyraz M, Pirgon O, Akyol B, Dundar B, Cekmez F, Eren N. Importance of epicardial adipose tissue thickness measurement in obese adolescents, its

relationship with carotid intima-media thickness, and echocardiographic findings. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(24):3309-17.

- [87] Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, Haluzikova D, Bosanska L, Vokurka M, Svacina S, Haluzik M. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4620-7.
- [88] Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108(20):2460-6.
- [89] Eroglu S, Sade LE, Bozbas H, Haberal A, Ozbicer S, Demir O, Muderrisoglu H. Association of serum adiponectin levels and coronary flow reserve in women with normal coronary angiography. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):290-6.
- [90] Choi BJ, Heo JH, Choi IS, Lee SW, Kim HS, Lee JW, Cha TJ. Hypoadiponectinemia in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Korean Circ J.* 2012;42(10):668-73.
- [91] Tao S, Huang YQ, Cai AP, Huang C, Zhang Y, Tang ST, Yu XJ, Zhou D, Tan N, Feng YQ. Association of Serum Omentin-1 Concentrations with the Presence of Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit.* 2016;22:4749-4754.