

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyum fibrilasyonu (AF), klinikte en sık görülen ve son birkaç dekatta prevalansı giderek artan bir kalp aritmisidir. Kardiyovasküler ölüm ve morbiditeyi arttırdığından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bazı hastalarda ventrikül hız cevabının makul sınırlar içinde tutulması kabul edilir bir tedavi yaklaşımı olsa da, sinüs ritminin (SR) sağlanması ve sürdürülmesi birçok hastada tercih edilen yaklaşımdır. Sinüs ritmi elde edilerek uygulanan yaklaşımın atriyumda elektriksel ve yapısal yeniden biçimlenmenin (“*remodeling*”) önlenmesi, hemodinamik durumun düzelmesi, belirtileri iyileştirmesi ve yaşam kalitesini artırması gibi olumlu etkileri vardır (1–4). Konuyla ilgili yapılan son çalışmalarda ilaç tedavisi kullanarak yapılan farmakolojik kardiyoversiyonun etkin olduğu vurgulansa da, elektriksel kardiyoversiyon (EKV) SR sağlanmasında en yaygın kullanılan yöntemdir (5,6).

Sinüs ritminin devamı için antiaritmik ilaçlar (AAİ) kullanılsa da, hastaların önemli bir bölümünün AF’na yeniden döndüğü bilinmektedir (1,2). Genellikle AF nüksünün; ileri yaş, atriyum genişlemesi ve uzun süren aritmiyle ilgili olduğu düşünülür. Aritminin devamlı olmaya eğilimi nedeniyle zamanla tedavisi daha güç bir tıbbi sorun olarak hekimlerin karşısına çıkmaktadır. Giderek artan deliller AF’nun genetiği ve devamında inflamasyonun etkisini düşündürmektedir (7–11). Atriyum fibrilasyonu ile C-reaktif protein (CRP) kullanılarak ölçülen inflamasyonun birlikteliği birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Son yıllarda birçok çalışmada EKV öncesi bazal CRP düzeyleri ile EKV sonrası AF yinelemesi ilişkisi araştırılmıştır. Her ne kadar bu çalışmalardan bazıları bir ilişki olduğuna işaret etse de (12–15) diğerleri böyle bir ilişkiyi doğrulamamıştır (16–18).

Atriyum fibrilasyonunun anormal hemostaz, fibrinoliz, trombositler ve endotel fonksiyonları ile birlikte, protrombotik ve hiperkoagülabil durum oluşturmakla ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır (16–21). Bu protrombotik durum sol atriyumda trombüs ve spontan eko kontrast ile alakalıdır (22). Atriyum fibrilasyonunda görülen hiperkoagülabil durum, tromboemboli için ekokardiyografik ve klinik risk faktörleriyle aditif etkileşebilir (23). Trombogenez ve inflamasyon arasında görünür bir ilişki vardır. Bir çalışmada iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olabilen fibrin D-dimer ve CRP arasında ilişki üzerinde durulmuştur. Atriyum

fibrilasyonu yinelemesini artıran ve inflamasyonu yansıtan CRP'nin artmış düzeylerinin bildirildiği çalışmalar da yayınlanmıştır (11,13).

Atriyum fibrilasyonunda EKV başarısının inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi ve hiperkoagülabil durumun uzun dönemde araştırılması yeni bir konudur. Çalışmamız, CRP ve protrombotik belirteçlerin EKV öncesi ve bir gün, bir ay, 3 ay, 6 ay sonrası yapılan vizitlerde ölçülerek AF yinelemesi ve belirteçler arasındaki ilişkinin araştırılması düşüncesi üzerine yapıldı. Böylece CRP ve AF yinelemesi ilişkisi ile SR'deki bireylere göre EKV öncesi daha yüksek protrombotik belirteçleri olan hastaların EKV sonrası hiperkoagülabil durumlarında ne gibi değişiklikler olduğu öğrenilebilecek ve daha etkili bir AF tedavisi uygulamasına yol gösterebilecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Atriyum Fibrilasyonu Genel Özellikler

#### 2.1.1.Epidemiyoloji

Atriyum fibrilasyonu, eşgüdümsüz atriyal aktivasyon, atriumlarda mekanik işlev bozukluğu ile ayırt edilen bir supraventriküler taşiaritmidir(24). Atriyum fibrilasyonu en yaygın görülen sürekli kardiyak aritmidir. Prevalansı yaşla birlikte artar (25–29). Framingham çalışmasında kronik AF prevalansı 60–69 yaşlarında %2, 70–79 yaşında %5, 80–89 yaşında %9'dur.(24) Bir çalışmada kronik AF prevalansı 60–70 yaşında %5, 71–90 yaşında %13, 91–103 yaşında %2 bulunmuştur (25). Başka bir çalışmada ortalama yaşı 80 olan 1160 erkekte %16, ortalama yaşı 81 olan 2464 kadında %13 sıklıkta kronik AF mevcuttu (26). Kardiyovasküler Health Çalışması'nda 65 yaş ve üzeri 5201 kişide AF prevelansı kadınlarda %5, erkeklerde %6 saptanmıştır (27). Ortalama yaşı 80 olan 1563 kişide kronik AF prevelansı %9 bulunmuştur(28). Kardiyovasküler Health Çalışması'nda AF insidansı yılda binde 19,2'idi (29).

Atriyum fibrilasyonu ile ilgili epidemiyolojik verilerin çoğu kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Dünya genelinde 5 milyon kişide AF mevcut olduğu tahmin edilmektedir (30). AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) çalışmasının verileri değerlendirildiğinde AF'lu Amerikalıların sayısının önümüzdeki 50 yıllık dönemde >5.6 milyon olacağı yani 2.5 kat artacağı görülmektedir (31). Toplumların yaşlanması ile birlikte dünya genelinde de AF prevalansının benzer şekilde artması beklenmektedir. Doğal olarak bu artış sağlık sistemine büyük bir yük getirmekte ve yeni başlayan AF'nun önlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Atriyum fibrilasyonu sıklıkla hipertansiyon (32), valvüler hastalık (33), konjestif kalp yetmezliği (34,35) gibi altta yatan nedeni olan hastalarda görülür. Bu tür hastalarda AF'nun eş zamanlı varlığı kötüye gidişle ilişkilidir (36). Atriyum fibrilasyonu inme ("stroke") gelişme ihtimalini 6 kat artırmaktadır (37-38). Yine kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyi 2 kat artırmaktadır (39–40). Ülkemizde TEKHARF Çalışması'nın 2000 yılı verilerine göre erişkinlerimizde AF sıklığı 1990 yılında binde 3,5 iken 1998'de binde 7,1'e

yükselmiştir. 60 yaş üzerindeki bireylerde ise oran binde 12,2 iken binde 21,6'ya ulaşmıştır (41).

### **2.1.2.Fizyopatoloji**

Atriyum fibrilasyonunda en sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyumda fibrozis ve atriyum kaslarında kitle kaybıdır; ancak AF'na bağlı değişiklikleri kalp hastalığı ile bağlantılı olanlardan ayırt etmek güçtür. Atriyal fibroz AF öncesinde gelişmiş olabilir (42) ve homojen iletim olmamasından, normal atriyal lifler arasında yama tarzında fibroz gelişmesi sorumlu olabilir (43). Apoptoza bağlı interstisiyel fibroz atriyal miyositlerin yerine geçebilir (44) ve miyofibrillerin yok olmasına, glikojen granüllerinin birikmesine, gap junction'larda hücrelerarası bağlantıların bozulmasına (45) ve organel agregatlarına yol açabilir (46) ve bu süreç AF ile bağlantılı bütün kalp hastalığı tiplerinde atriyum dilatasyonu ile tetiklenebilir.

Haissaguerre ilk defa 1998 yılında pulmoner ven kaynaklı ektopik atımların AF'nu başlattığını göstermiştir (47). Kolb ve ark.'nın paroksizmal AF hastalarında 12 derivasyonlu holter ile yaptıkları çalışmada AF'nun, vakaların %93'ünde atriyal erken vurularla, %6,4'ünde ise atriyal flutter atağı ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (48). Çok sayıda veri, AF'un başlamasında, devam etmesinde ve sonlandırılmasında, otonom sinir sisteminin her iki bölümünün de rol aldığı, ancak ağırlıklı olarak parasempatik sistemin rolü olduğunu göstermektedir. Vagal tonusun artması atriyumun etkili refrakter periyodunu (ERP) kısaltır, ERP'un heterojenitesini artırır ve yapısal kalp hastalığının olmadığı durumlarda bile AF'dan sorumlu olabilir. Sempatik aktivitenin artması otomatiziteyi artırır ve geç ard-depolarizasyon ile ilişkili atriyal taşikardiyi ve fokal AF'u kolaylaştırabilir. Sempatik uyarı aynı zamanda atriyal ERP'yi kısaltır ve olası heterojen sempatik denervasyonun ERP heterojenitesinde artışa yol açtığı yapısal kalp hastalığı olan hastalarda AF'un başlamasına neden olabilir (49).

Atriyum fibrilasyonu üzerinden 24 saatten daha kısa süre geçmişse farmakolojik ya da doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon daha başarılıdır (50); daha uzun süreli AF'da ise sinüs ritmini geri getirme ve sürdürme olasılığı daha düşüktür. Bu gözlemler "atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonun yolunu açar" özdeyişini doğurmuştur. Deneysel modelde başlangıçta elektriksel uyarıyla başlatılan

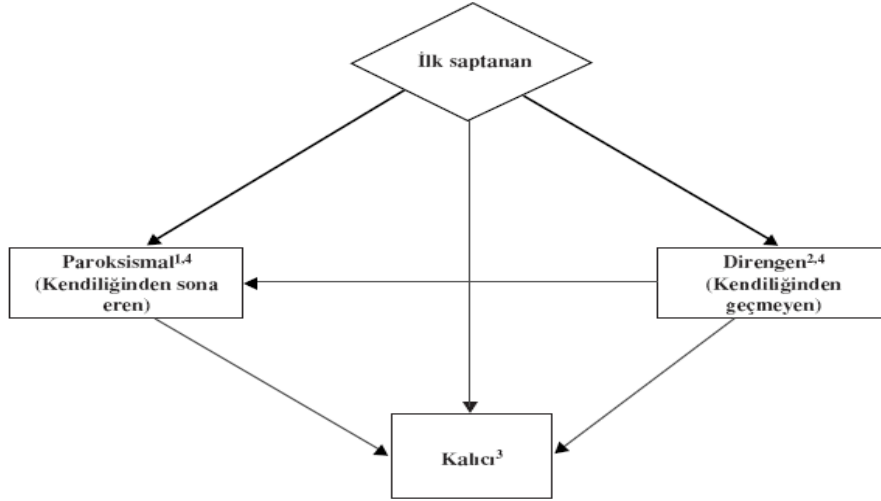
AF kendiliğinden sona ermiştir ancak birkaç indükleme sonrasında atak süreleri giderek uzamış ve sonunda AF yüksek hızda varlığını sürdürmüştür (51).

### **2.1.3.Atriyum Fibrilasyonu Sınıflandırılması**

Atriyum fibrilasyonu için, EKG paternini, epikardiyal ya da endokaviter kayıtları, atriyal elektriksel aktivite dağılımını ya da klinik özellikleri temel alan çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir (52,53).

İki ya da daha fazla ataktan sonra, artık bunun yineleyen AF olduğu kabul edilir. Aritmi kendiliğinden sona ererse, yineleyen AF paroksizmal olarak nitelendirilir; 7 günden uzun sürerse direngen AF olarak isimlendirilir. Atağın farmakolojik tedaviyle ya da doğrudan elektriksel kardiyoversiyonla sonlandırılması bu isimlendirmeyi değiştirmez. Saptanan ilk AF paroksizmal ya da direngen olabilir. Direngen AF kategorisi, genellikle kardiyoversiyonun başarısız olduğu ya da sürdürülmediği, çoğu zaman sonunda kalıcı AF'na dönüşen uzun süreli (örn, 1 yıldan daha uzun) AF vakalarını da kapsamaktadır. Şekil 2.1'de AF sınıflandırma şeması görülmektedir. Bu kategoriler birbirini dışlamaz ve belli bir hasta birkaç paroksizmal AF atağı, zaman zaman da direngen AF geçirebilir ya da tersi olabilir; ancak belli bir hastada en sık görülen tabloyu göz önünde bulundurmak pratik bir yaklaşımdır. Kalıcı AF tanımı çoğu zaman değerlendirilene göre değişir ve süre tanımında hem tek tek atakların süresi, hem de belli bir hastada tanıdan sonra geçen zaman göz önünde bulundurulur. Dolayısıyla, paroksizmal AF bulunan bir hastada, birkaç saniyede sonlanabileceği gibi saatlerce de sürebilen ataklar yıllarca devam edebilir. Bu terminoloji, geri dönüşlü bir nedeni olmaksızın 30 saniyeden daha uzun süren atakları kapsamaktadır. Akut Mİ, kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertiroidi ya da akut pulmoner hastalık koşullarında gelişen ikincil AF ayrı ele alınır. Bu şartlarda, AF birincil sorun değildir ve çoğu zaman eşzamanlı olarak altta yatan bozukluğun tedavisiyle aritmi sona erer. Bunun tersine, AF'nun iyi denetlenen hipotiroidi gibi eşzamanlı bir bozukluk sırasında gelişmesi durumunda, genel aritmi tedavi ilkeleri geçerlidir. Tek başına AF (lone AF) terimi, hipertansiyon da dahil olmak üzere kardiyopulmoner hastalığa ilişkin klinik ya da ekokardiyografik kanıt bulunmayan 60 yaşın altındaki kişileri kapsar (54). Bu hastalarda, tromboemboli ve mortalite açısından prognoz olumludur. Yapılan bir çalışmada Mayo Klinik verilerinden 76 hastalık bir seride Minnesota nüfusuyla yaş ve cinsiyeti benzer olan

grupta ortalama 30 yıllık izlemde sağkalım 15 yılda %92, 30 yılda ise %68 bulunmuştur ve normal nüfusun riskiyle aynıdır (55).



Şekil 2.1. Atriyum fibrilasyonu sınıflandırması. 1: Genellikle 7 gün ya da daha kısa (çoğunluğu 24 saatten kısa süren ataklar); 2: 7 günden daha uzun süren ataklar; 3: Kardiyoversiyon başarısız ya da denenmemiş; 4: Gerek paroksizmal AF, gerekse direngen AF yineleyebilir.

#### 2.1.4. AF Nedenleri

Atriyum fibrilasyonuna neden olan hastalıklar farklı yollarla aritmiye yol açabilmektedir. Tablo 1.1’de AF’na yol açan nedenler görülmektedir. Predispozan faktörlerin araştırılarak tedavi edilmesi AF’na yaklaşımın önemli ilkeleri arasında yer almaktadır. Atriyum fibrilasyonuna sebep olabilecek hastalıklar şunlardır (56,57):

Aşırı alkol alma (“tatil kalbi sendromu”), cerrahi girişim, elektrik çarpması, miyokart infarktüsü (Mİ), perikardit, miyokardit, pulmoner emboli ya da diğer pulmoner hastalıklar, hipertiroidi ve diğer metabolik bozukluklar gibi geçici akut nedenlere bağlı olabilir. Bu gibi durumlarda, çoğu zaman altta yatan sorun başarıyla tedavi edildiğinde AF ortadan kalkar. Akut Mİ sırasında AF gelişmesi prognozun, infarktüs öncesi AF’na ya da SR ne göre daha olumsuz olması anlamına gelmektedir (58,59). Atriyum fibrilasyonunun atriyal flutter, WPW sendromu ya da AV nodal reentran taşikardi ile bağlantılı olması durumunda, birincil aritminin tedavisiyle

yineleyen AF insidansı azalır ya da AF ortadan kalkar (60). Yine AF kardiyak ve torasik cerrahide yaygın bir erken postoperatif komplikasyondur.

Paroksizmal AF vakalarının yaklaşık %30 ile %45'i, direngen AF vakalarının da %20 ile %25'i altta yatan herhangi bir hastalığın gösterilemediği (lone AF), genç hastalardan oluşmaktadır (61). Atriyum fibrilasyonu izole ya da ailesel aritmi tablosuyla da ortaya çıkabilir, ancak bunların bir bölümünde altta yatan neden zaman içinde ortaya çıkar (62). Obezite, AF gelişmesi açısından önemli bir risk faktörü olabilir (63). Klinik risk faktörleri açısından düzeltme yapıldığında, AF riskindeki fazlalığın sol atriyum dilatasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Vücut kitle indeksi, normalden fazla kilolu ve obez kategorilerine doğru ilerledikçe sol atriyum boyutlarında kademeli bir artış olur ve vücut ağırlığı ile sol atriyum genişlemesinin gerilemesi arasında bağlantı kurulmuştur (64). Bu bulgular; obezite, AF ve inme arasında fizyolojik bir bağlantı olabileceğini düşündürmekte ve vücut ağırlığının azalmasının AF ile bağlantılı riski azaltıp azaltmayacağı sorusunu akla getirmektedir.

Atriyum fibrilasyonu ile ilişkili özgül kardiyovasküler durumlar arasında valvüler kalp hastalığı (çoğu zaman mitral kapak hastalığı), KY, koroner arter hastalığı (KAH) ve özellikle sol ventrikül hipertrofiyle (SVH) seyreden hipertansiyon bulunmaktadır. Ayrıca, erişkinlerde AF; hipertrofik, dilate kardiyomiopati ya da doğumsal kalp hastalığı, özellikle de atriyal septal defekt ile ilişkili olabilir. Olası nedenler arasında restriktif kardiyomiopatiler (örneğin; amiloidoz, hemokromatoz ve endomiyokardiyal fibroz), kardiyak tümörler ve konstriktif perikardit de vardır. Mitral yetersizliğin eşlik ettiği ya da etmediği mitral kapak prolapsusu, mitral anulus kalsifikasyonu, kor pulmonale ve idiyopatik sağ atriyum dilatasyonu gibi diğer kalp hastalıkları da AF insidansının fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir. Aritminin başlamasında otonom etkilerin rolü önemlidir. Yapısal açıdan kalbi normal olan bazı hastalarda AF başlangıcından önceki dakikalarda vagal tonusun ağır bastığı, diğer bazı hastalarda ise sempatik tonusun baskın olması yönünde bir kayma olduğu gözlemlenmiştir. Bazı hastalarda vagal ya da adrenerjik AF formlarını ayırt etmek mümkün olabilir, ancak bu vakalar her iki etkinin aşırı uçlarındaki örnekler olabilir (65–67).

Tablo 1.1. AF için yatkınlık oluşturan etmenler.

Yaş	Hipoglisemi
Alkol ve kokain kullanımı	Mitral darlık ve yetmezliği
Aort darlığı ve yetmezliği	Miyokard infarktüsü
Atriyal septal defekt	Miyokardit
Otonomik disfonksiyon	Neoplastik hastalık
Kardiyak ve torasik cerrahi	Obezite
Kardiyomiyopati	Perikardit
Kronik akciğer hastalığı	Pnömoni
Konjenital kalp hastalığı	Pulmoner emboli
Koroner kalp hastalığı	Romatizmal kalp hastalığı
Konjestif kalp yetmezliği	Hasta sinüs sendromu
Sol atriyal genişleme	Sigara
Sol ventrikül hipertrofisi	Sistemik infeksiyon
Sol atriyal genişleme	Wolf –Parkinson-White sendromu
Sol ventrikül disfonksiyon	Hipoksi
Erkek cinsiyet	Hipovolemi
Mitral anüler kalsifikasyon	Hipokalemi
DM	Aşırı kahve alımı
İlaçlar(örn.sempatomimetikler)	HT
Duygusal gerginlik	Hipertiroidi

Genellikle, vagal tonusun aracılık ettiği AF geceleri ya da yemeklerden sonra gelişirken, adrenerjik tonusun yol açtığı AF tipik olarak gündüz gelişir (68). Görece daha yaygın form olan vagal tonusun aracılık ettiği AF hastalarında, adrenerjik blokerler ya da dijital uygulaması bazen semptomların ağırlaşmasına yol açmaktadır. Adrenerjik tipte AF’da ilk tedavi seçeneği blokerlerdir.

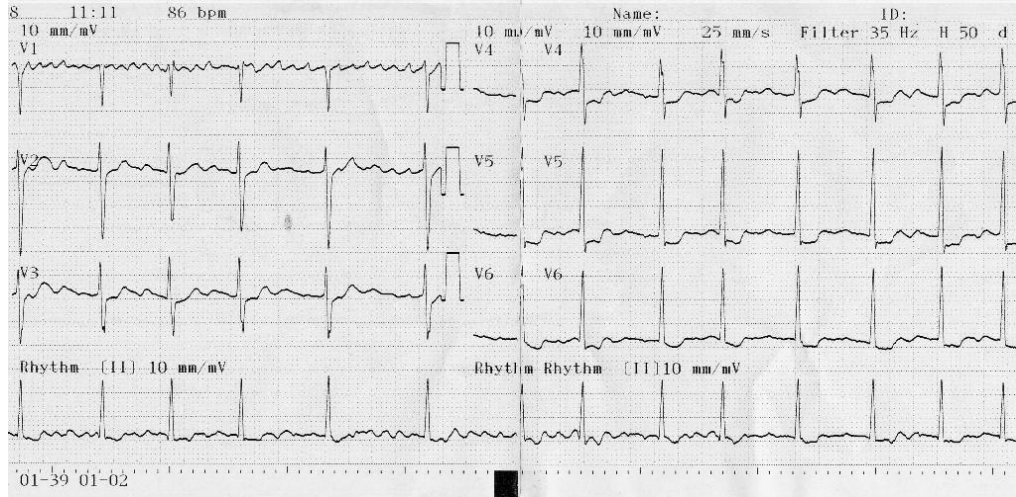
### 2.1.5. Elektrokardiyografi (EKG) ve Teşhis

Atriyum fibrilasyonu görsel olarak organize olmayan, etkili atriyum kontraksiyonu olmaksızın atriyum depolarizasyonu ile karakterizedir. EKG’de sinüs ritmindeki p dalgaları yerini AF’nun f dalgalarına bırakır. Atriyumun elektriksel aktivitesi EKG’de 350 ile 600 vuru /dk hızında, amplitüd ve şekli küçük, bazale göre düzensiz dalgalanmalar şeklindedir. Şekil 2.2’de EKG örneği görülmektedir.



Ventriküler cevap düzensizdir ve normal AV iletili tedavi almayan birinde genellikle 100 ile 160 vuru/dk arasındadır. WPW sendromlu hastalarda, AF sırasında ventriküler hız 300'ü aşabilir ve VF'na dönüşebilir. Fizik muayene birinci sesin şiddetinin hafif değişmesi, juguler venöz nabızda A dalgasının yokluğu ve düzensiz ventriküler ritmi içerir. Hızlı AF'da oskültasyonla ya da apikal palpasyonla hız, radial nabızdan daha hızlı olup buna nabız defisiti denir.

Atriyum fibrilasyonundan şüphelenilirse 12 derivasyonlu EKG ve 1 dakikalık ritim şeridi tanıyı doğrulamak için alınmalıdır. Eğer PAF'dan şüpheleniliyorsa 24 saat ambulatuvar EKG elde edilmelidir (69). Pil ya da defibrilatör implante edilmiş hastalarda, cihazın tanısıl ve bellek kayıtları doğru tanıya ve otomatik saptamaya olanak verebilir (70). Göğüs grafisi daha çok intrensek bir pulmoner patolojiyi saptamada ve pulmoner damarlanmayı değerlendirmede yararlıdır. Değerlendirme sürecinde elektrolitlerinin ölçülmesi ve hemogram yapılması önemlidir (71). Ayrıca, bütün AF hastalarında 2 boyutlu Doppler ekokardiyografiyle sol atriyum ve sol ventrikül boyutları, sol ventrikül duvar kalınlığı ve işlevi değerlendirilmeli ve gizli valvüler ya da perikardiyal hastalık ve HKM dışlanmalıdır. Transözofajiyal ekokardiyografi (TEE) dışında bir yöntemle sol atriyum ya da sol atriyum apendiksinde trombüs çok seyrek saptanır. Valvüler olmayan AF hastalarında tromboemboliyle ilişkili TEE özellikleri arasında trombüs, SEK, SAA akım hızının yavaşlaması ve aortta ateromatöz anormallikler bulunmaktadır (72), ancak ileriye dönük incelemelerde bu TEE bulgularının klinik ve transtorasik ekokardiyografik tromboemboli tahmin göstergeleriyle karşılaştırılması gerekmektedir. İnme ya da sistemik emboli koşullarında SA/SAA'da trombüs saptanması kardiyojenik mekanizmalara işaret eden inandırıcı bir kanıttır (73).



Şekil 2.2.AF elektrokardiyogram örneği.

### 2.1.6.AF ve Kardiyoversiyonda Ekokardiyografinin Yeri

Transtorasik ekokardiyografi AF'lu hastalarda pek çok nedenden dolayı yararlıdır. Aritmiyi doğuran kardiyak anatomiye belirler ve SV duvar kalınlığı, kitle ve işlevini, sol ve sağ atriyum boyutları ve EKV sonrası işlevdeki düzelmeyi değerlendirmeye izin verir. AF'daki global SV işlev azalması görsel olarak değerlendirilir. Her ne kadar SA boyutları başarılı bir şekilde SR devamı olasılığını saptamada kullanılsa da, TE riski ile iyi korele değildir. TTE AF'dan sorumlu nedenler, TE riski ve başarılı EKV olasılığını belirlemede kullanılabilir. SAA'de trombüs varlığı AF'da çok önemlidir ve TEE ile SA trombüsü saptanabilir. SA'da trombüs olanlarda doğrudan EKV sonrası inme riski artar. Apendiks akım hızının < 20 cm /sn olması, SA'da yoğun SEK ve kompleks aortik plak TEE'de görülebilen TE riskini artıran diğer faktörleridir. Şekil 2.3'de TEE'da SEK örneği görülmektedir. Pıhtıyı saptamadaki yüksek duyarlılığı nedeniyle TEE, EKV öncesi sıklıkla kullanılır. Sol atriyum TEE operatörünün doğrudan ilgi alanı olsa da SğA da trombüs açısından değerlendirilmelidir. İşlem öncesi TEE ve geleneksel antikoagülan tedavinin karşılaştırıldığı Assesment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography (ACUTE) çalışması her iki grupta embolik olaylarda benzer oranlar (%0,8 , %0,5) göstermişti. Hemorajik olaylar TEE kolunda önemli derecede azdı ve bu grupta kardiyoversiyon daha kısa sürede oldu ve SR sağlama oranları daha yüksekti. Buna rağmen 8 hafta SR devam etmesi açısından gruplar arasında fark yoktu (74–76).



Şekil.2.3. AF SAA spontan eko kontrast (SEK).

### 2.1.7.Risk Faktörleri

Gage ve arkadaşları (77) risk faktörlerini kullanarak inme riskini belirlemek için CHADS adını verdikleri bir sınıflama geliştirdiler. Bu risk faktörleri konjestif kalp yetmezliği (KKY), HT, yaş, diyabet ve inmedir. Geçirilmiş inme ya da geçici iskemik atak (GİA) inme için en güçlü risk faktörüdür ve bu nedenle 2 puan alırken diğer risk faktörleri 1 puan alır. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği/Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ACC/AHA/ESC) AF tedavi rehberleri risk faktör sınıflamasında CHADS2 skorlamasını kullanırlar (77). ACC/AHA/ESC sistemi risk faktörlerini hafif, orta ve yüksek risk olmak üzere sınıflamıştır. Herhangi bir yüksek ya da birden fazla orta derecede risk faktörü olan hastalar yüksek risklidir (yıllık risk  $>4\%$ ) ve varfarin önerilirken, risk faktörü olmayanlar düşük riskli ( $<2\%$ ) kabul edilirler ve inme için aspirin alırlar (77). Tedavi kararları bireyselleştirilir ve aspirin veya varfarinden biri kullanılabilir (78). Burada CHADS2 skoru 0 ise inme riski yıllık  $1,9\%$  ve eğer CHADS2 6 ise yıllık inme riski  $18,2\%$ 'dir. CHADS2 indeksinin inme riskini diğer iki sınıflandırma şemalarından daha eksiksiz tahmin ettiği gösterilmiştir. İdeal olanı bu risk sınıflandırma şemalarının klinisyenin hastanın inme geliştirme riskini spesifik antikoagülasyon ajanların yarar ve zararlarıyla tartarak tedavi seçeneklerini bireyselleştirmesidir. AF'da hipertansiyon ve inme arasındaki güçlü bağlantıya SAA'dan kaynaklanan emboli aracılık ediyor olabilir (79), ancak AF hastalarında hipertansiyon, kardiyoembolik olmayan inme riskini de artırmaktadır (80). Atriyum fibrilasyonu hastalarında hipertansiyonun denetim altına

alınmasının kardiyembolik inme riskini düşürüp düşürmeyeceği hayati bir sorudur. Atriyum fibrilasyonu hastalarında ilerleyen yaşla birlikte inme riskinin artmasında birden çok faktörün rolü vardır. Yaşlanma, ateroskleroz açısından bir risk faktörüdür ve AF'dan bağımsız olarak aort kavsindeki plaklar inmeyle ilişkilidir (81). Yaş, hipertansiyon ya da kadın olma gibi diğer risk faktörleriyle birlikte var olduğunda daha güçlü bir risk faktörüdür ve özellikle AF gelişen 75 yaşın üzerindeki kadınlarda inme riski daha da fazladır (82). Kalp yetmezliği hikâyesi ya da ekokardiyografik değerlendirmeyle gösterilen SV sistolik işlev bozukluğu, antitrombotik tedavi uygulanmayan AF hastalarında iskemik inme açısından bir tahmin göstergesidir (83), ancak aspirin uygulanan orta derecede risk altındaki hastalarda bu söz konusu değildir (84,85). Atriyum fibrilasyonu hastalarında SV sistolik işlev bozukluğunun hem SA trombüs ile hem de kardiyembolik olmayan inmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

## 2.2 Atriyum Fibrilasyonunda Protrombotik Durum

### 2.2.1.Trombüs Oluşumu

Staz, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagulabil durum (Virchow Triadı), sol atriyum (SA) trombüsü oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir. AF'da trombüs, sıklıkla sol atriyum apendiksinde (SAA) oluşur. AF'da SA/SAA içinde akım yavaşlamıştır, SAA akım hızı azalmıştır. Spontan eko kontrast (SEK), trombüs, embolik olay döngüsü sık görülür. Atriyum fibrilasyonunda trombüs oluşumu için yaklaşık 48 saatlik süre gerekir şeklindeki klasik klinik bilginin tersine, transözöfajiyal ekokardiyografi (TEE) çalışmaları ile 48 saatten daha az bir süre içinde de trombüs oluşabildiği gösterilmiştir (87). Atriyum fibrilasyonunu sinüs ritmine dönüştürme sırasında SA ve SAA'da yapılan seri halinde TEE incelemelerinde, AF sırasında gerçekleşen organize mekanik kontraksiyon kaybı sonucunda SA akım hızlarında bir azalma olduğu gösterilmiştir. İskemik inme bulunan AF hastalarında trombüslere, inme bulunmayan kişilerdekine göre daha sık rastlanmaktadır (88). Başarılı bir kardiyoversiyondan sonra tromboembolik olay riskindeki artıştan SAA'deki *stunning* sorumlu olabilir. Atriyal *stunning* kardiyoversiyondan hemen sonra maksimum düzeydedir; genellikle birkaç gün içinde atriyum transport işlevi giderek düzelir, ancak AF süresine bağlı olarak bazen bu süre 3–4 haftayı bulabilir (89,90). Bu da,

kardiyoversiyondan sonraki tromboembolik olayların %80'in üzerinde bir bölümünün ilk 3 gün içinde ve hepsinin ilk 10 gün içinde gerçekleştiğini gösteren klinik gözlemlerle uyumludur (91). TEE çalışmalarında hastaların çoğunluğunda trombüsün rezolüsyona uğradığı doğrulanmıştır (92). AF'nun ortadan kalkması ardından gelişen SA/SAA işlev bozukluğunun dinamik yapısını ortaya koyan benzeri başka gözlemlerde yapılmıştır ve bu, başarılı bir kardiyoversiyondan önce ve sonra antikoagülasyon uygulaması için mekanik bir gerekçe sağlamaktadır. Gerçi eşlik eden bazı durumlarda ya da AF süresinin kısa olması durumunda stunning daha hafif olabilir, ancak kontrendike olmamak koşuluyla, tek başına AF hastaları da dahil olmak üzere AF süresi 48 saatten uzun olan ya da sürenin bilinmediği bütün hastalarda, kardiyoversiyon sırasında ve daha sonra en az 4 hafta boyunca antikoagülasyon önerilmektedir. AF sırasında SA/SAA'de akımın azalması spontan ekokontrast (SEK), trombüs oluşumu ve embolik olaylarla ilişkilidir (93,94). Özellikle de, düşük akım koşullarında transtorasik ekokardiyografi ya da TEE görüntülemeye SEK ya da değişken yoğunlukta türbülanslı bir pus şeklinde "duman" saptanabilir (95). SEK, AF'ye bağlı staz göstergesi olabilir (96,97), ancak ileriye dönük tromboembolik risk sıralamasında SEK tek başına klinik değerlendirmeden yararlı değildir.

### **2.2.2.Atriyum Fibrilasyonunda İnflamatuvar ve Protrombotik Durum**

Atriyum fibrilasyonu devamında ve yinelemesinde altta yatan elektrofizyolojik ve yapısal substratı oluşturan patofizyolojik işleyiş (durum) atriyal yeniden biçimlenme olarak adlandırılır (98). Günümüzde AF'nun patofizyolojisinde inflamasyon ve oksidatif stres üzerine olan artan bir ilgi vardır (7–11, 99). Hatta bu olayların birbiriyle ilişkili olduğu ve atriyal yeniden biçimlenmeye katkıda bulunduğu speküle edilir (7–10, 99). Atriyum fibrilasyonunu inflamatuvar duruma bağlayan delillerde artış vardır. İnflamatuvar indekslerden özellikle CRP, gelecekte AF gelişimi, EKV sonrası yinelemeler ve ilgili protrombotik durumla ilişkilendirilmiştir (9,10). Bundan başka AF'nun yinelemesi inflamasyonun derecesi ile ilişkiliydi (100). Hatta pek çok kanal blokajı yapmayan ilaçların pleiotropik etkileri antiinflamatuvar etkilere ve AF'da olumlu etkilere aracılık ederler. Bunlar arasında RAAS (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi) ilaçları, statinler, diyetel antioksidanlar, kortikosteroidler, n-3 yağ asitleri ve diğer bazıları vardır (100).

Dernellis ve Panaretou (101) direngen AF’da kortikosteroidlerin etkisine ve daha da ilginç olanı birinci ayda kortikosteroidler ile CRP seviyelerinde belirgin azalmaya işaret etmekteydi (99,102). Bahsedilen kanıtlara rağmen inflamasyonun AF’nun nedeni mi, sonucu mu olduğu henüz açık değildir. Böyle olsa da her iki olayın birbirini beslemesi ve bir kısır döngüye yol açması mümkündür. Devam eden inflamasyonun atriyumda “*remodeling*” i artırdığı ve AF’nun devamını sağladığı varsayılabilir (13). Bu varsayımlar kardiyak cerrahi sonrası postop AF gelişiminde inflamatuvar belirteçlerdeki (CRP, beyaz küreler, kompleman) geçici yükselmelerle desteklenmektedir (103,104). CRP artışlarının AF başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde olması, inflamasyonun AF’nun devamını sağladığını önerebilir (105). Çok yakınlarda akut Mİ’lü hastalarda artan CRP düzeyleri ve yeni başlayan AF arasında pozitif ilişkinin var gibi olduğu ortaya konmuştur (106). Bazı araştırmacılara göre inflamatuvar durum diğer komorbid durumlarla ilişkilidir, en azından bir parçasıdır. Birlikteliğe veya geçici ilişkiye bakmaksızın CRP bazal seviyeleri ve EKV sonrası değişimlerinin izlenmesi sinüs ritminin devamı ile ilgili önemli prognoza yönelik bilgiler sağlayacaktır (99,107). CRP pek çok kardiyovasküler hastalıkta sistemik inflamasyonun belirlenmesinde güvenilir bir belirteçtir (11,108).

Hiç kuşkusuz EKV öncesi alınan tek bazal CRP düzeyi baştan sona bütün inflamatuvar durumu yansıtmayacaktır. Bugüne kadar az sayıda çalışmada EKV sonrası inflamatuvar indekslerin zamanla değişimi incelendi. Bu çalışmalardan birinde, CRP, BK ve fibrinojen seri ölçümleri EK sonrası 1. 3. ve 7. günlerde yapıldı. Tekrar AF’na dönenlerde fibrinojen düzeyleri artarken dönmeyenlerde sabit kaldı. CRP değerleri düşme eğiliminde iken, BK seviyeleri bazal düzeyle karşılaştırıldığında 7. günde önemli derecede düşüktü (99). AF hastalarında antiinflamatuvar tedavinin etkinliğini monitörize edebilecek basit indekslerin başarılı ölçümleri klinik olarak yararlı olabilir (99). İki yakın çalışmada CRP seviyeleri EKV sonrası sadece bir kere saptandı. Congrave ve ark., bazal ve EKV sonrası 8. haftada ölçtükleri CRP seviyelerinde AF’na girenlerle SR’de kalanlar arasında fark bulamadılar (109). Yine bazal ve EKV sonrası 1.ayda CRP’nin ölçüldüğü Buob ve ark.’nın çalışmasında da benzer sonuçlar elde edildi (110). Liu ve ark. (111) 7 adet 420 hastayı içeren gözlemsel çalışmanın metaanalizinde çalışmalar arasında önemli

heterojenite olmasına rağmen AF nüksü ve CRP seviyelerinde artış arasında önemli bir ilişkiye işaret etmektedir.

Yakın zamanlarda yapılan pek çok çalışmada inflamatuvar durum ile AF'da protrombotik durum ile ilgili veriler gelmeye başlamıştır. AF'da CRP, IL-6, TNF gibi inflamatuvar belirteçler yüksek bulunmuştur. Veriler ışığında inflamasyonun AF'nun başlangıcında rol aldığı, AF sonucu inflamasyon göstergeleri olan inflamatuvar belirteçlerin (CRP, IL-6, TNF) yükseldiği, bu inflamatuvar durumun da protrombotik duruma katkıda bulunduğu sonuçları çıkmıştır (112). Thambidorai ve ekibinin çalışmasında (SPAF); CRP ile klinik ve transözofajiyal ekokardiyografik risk faktörleri arası ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmadan çıkan bir sonuç da CRP'nin doku faktörünü artırarak sol atriyumdaki trombotik durumda direk rol oynadığıdır (113). Conway ve ekibinin çalışmasında IL-6 düzeyi ile felç ve ölüm arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada klinik sonuçları CRP ile ilişkilendirilmemiştir (114). Roldan ve ekibinin çalışmasında ise AF'da inflamasyon varlığı ile endotel aktivasyonu ve trombojeniz arasında bağlantı tespit edilmişti (115). Birkaç genetik AF'da sistemik ve atriyal vWF, sistemik fibrinojen, fibrin D-dimer, tromboglobulin, plazma doku faktör, PF-4 (trombosit faktör-4), P-selektin düzeyleri artmıştır, bu durum hiperkoagülabilitateye yatkınlık olduğunu göstermektedir (116). Trombosit aktivasyonundaki artışı nispeten önleyebilen antitrombotik ilaçlar, koagülasyon sistemindeki aktivasyon artışını engelleyemedikleri için tromboembolik olaylardan korumada yetersiz kalmaktadırlar. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda sistemik hiperkoagülabil durumun yanı sıra, SA'dan alınan kan örneklerinde de fibrinopeptid-A, trombin/antitrombin-III kompleksi ve protrombin parça F 1,2' de artış bulunmuş, koagülasyon sisteminde bölgesel aktivasyonun da olabileceği gösterilmiştir. Kan akım hızı, serum proteinleri (fibrinojen gibi) ve hematokrit düzeyi SEK ile yakın ilişkilidir. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda SEK'in bağımsız belirleyicileri SA çapı, SAA kan akım hızı, sol ventrikül (SV) disfonksiyonu, serum fibrinojen ve kan hematokrit düzeyi ile aort aterosklerozudur (116).

### **2.2.3.CRP (C-reaktif protein)**

CRP ilk olarak akut inflamasyonlu hastaların serumunda pnömokokların C polisakkariti ile reaksiyona giren bir madde olarak 1930'da Tillet ve Francis tarafından keşfedildi. Proteinlerin pentraksin ailesine dahil, karaciğer ve adipozitler tarafından üretilen plazma ve akut faz proteindir. Vücuttaki inflamatuvar durumla ilişkili olarak seviyesi dramatik olarak artar. Bu artış temel olarak makrofaj ve adipozitler tarafından üretilen IL-6'nın plazma seviyesindeki artışa bağlıdır. CRP akut inflamasyon durumunda 6 saat içinde normal seviyelerin üzerine çıkar 48 saatte tepe yapar (117). Son araştırmalar yükselmiş bazal CRP düzeylerinin artmış diyabet (DM), hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalık (KH) riskiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (118,119). Bir yangı belirteci olarak CRP, protrombotik belirteçler, altta yatan yandaş hastalıklar ve vasküler hastalıklar ötesinde AF'daki klinik çeşitliliği açıklayabilir (120).

### **2.2.4.Fibrinojen**

Kan pıhtılaşmasında kilit görevi üstlenen fibrinojen karaciğerde hepatositler ve megakaryositler tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Framingham çalışmasında her iki cinsiyette de yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), sigara, DM, TK, HDL kolesterol ve TG ile fibrinojen arasında doğrusal bir risk faktör eğilimi olduğu doğrulandı. Fibrinojen diğer risk faktörlerinin trombojenik etkilerine aracılık etmektedir. Fibrinojen seviyeleri içilen sigara sayısı ile artar ve bırakmayı takiben hızla düşer. Kilo verilmesi de fibrinojen azalmasıyla ilişkilidir. Diyabetiklerdeki hiperreaktif trombositler artmış fibrinojenin sonucu olabilir (121).

### **2.2.5.D- dimer**

Fibrinin dolaşımdaki belirteci olan bir fibrin yıkım ürünüdür ve her türlü tromboembolik olayda plazma seviyesi yükselebilir. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi hastalıkları önceden tahmin etmede kullanılır ve klinik olarak hastalık olasılıklarına göre saptayıcı özelliği değişebilir. Yüksek düzeyler kesin tanı koydurmaz ama normal düzeyler hastalık olasılığıyla ilişkili olarak hastalığı ekarte ettirebilir.



### 2.2.6.Sedimentasyon

Klinikte akut faz cevabını değerlendirmede en yaygın kullanılan testlerden biridir. Sedimentasyonun birinci fazında eritrositler tüp içinde kendi ağırlıklarıyla dibe çökerler. İkinci fazda eritrositler hızla agregat oluştururlar ve çökme hızlanır.

Eritrosit sedimentasyon hızı fibrinojen, immünglobulinler ve benzeri akut faz proteinleri aracılı eritrosit agregasyon derecesini ölçer, zaman bağımlıdır, basit ve ucuz, ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür. Travma, yangısal durumlar, bağıksal durumlar ve habis hastalıklarda artar.

### 2.2.7.Antitrombin-3

Antitrombin karaciğer tarafından sentezlenen ve pıhtılaşma yolağının pek çok enzimini inhibe eden bir proteindir. AT-1, AT-2, AT-3, AT-4 gibi alt tipleri vardır ancak AT-1 ve AT-3 klinik olarak önemlidir. AT hedefi intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma yolağındaki proteinlerdir ve aktif proteazları inaktive ederler. Edinilmiş ve doğuştan AT eksiklikleri vardır ve pulmoner emboli ve venöz trombozdan sorumlu olabilir (122-124).

### 2.2.8.Kardiyolipinler

Antikardiyolipin antikorları (AKA), sıklıkla direk olarak kardiyolipinlere karşı antikorlardır ve sifiliz, AFAS, livedo retikularis, vertebroziller yetmezlik, SLE ve Behçet Sendromu gibi hastalıklarla birlikte bulunabilir. İki gruba ayrılırlar; 1) IgM, IgG, IgA 2) Beta-2 glikoprotein bağımlı olan ve bağımlı olmayan (125,126). Mİ geçiren gençlerde yapılan iki çalışmada AKA ile ilişkiye ve hatta gelecekteki artmış kardiyovasküler riske dikkat çekilmiş (127). SLE olmayan 87 mitral veya aort yetmezliği olan hastanın 26'sında artmış AKA IgG ve IgM bulunmuş ve koroner arter bypas greftlemesi yapılan hastalarda erken değil fakat geç dönemde greft reoklüzyonu olanların IgG veya IgM AKA seviyeleri artmıştı (128). Başka bir çalışmada ise IgM AKA, anjiyoplasti sonrası reoklüzyondan sorumlu olmasıyla ilişkilendirilmişti (129-131). Bir çalışmada da inme geçiren ve kalp kapak hastalığı bulunanlarda normal kimselere göre daha yüksek IgG AKA titreleri bulunmuştur (132).

## 2.3.Atriyum Fibrilasyonunda Tedavi

### 2.3.1.Tedavinin Amacı

AF hastalarının tedavisinde 3 hedef vardır; kalp hızı denetimi, tromboembolinin önlenmesi ve ritim bozukluğunun düzeltilmesi. Başlangıçtaki tedavi kararında esas olarak kalp hızı denetimi ya da kalp ritmi denetimi yolu temel alınır. Kalp hızı denetimi yönteminde, sinüs ritmine geri dönüş ya da sinüs ritminin sürdürülmesi üzerinde durulmaksızın ventrikül hızı denetim altına alınır. Kalp ritmi denetimi yolunda ise sinüs ritmine geri dönülmesine ya da sinüs ritminin sürdürülmesine çalışılır. Son yolda kalp hızı denetimine de dikkat edilmesi gereklidir. Hastanın seyrine göre, ilk seçilen yol başarısız olabilir ve diğer yola geçilir. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi yolu benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi üzerinde durulmalıdır.

### 2.3.2.Tromboembolinin Önlenmesi

Atriyum fibrilasyonunda organize atriyal kasılma kaybı sonucunda kanın akışkanlığı azalır ve bu yavaşlama sonunda özellikle SAA' de olmak üzere trombüs oluşumu ve emboli görülür. İnme AF' da en sık görülen tromboembolik olaydır ve 80–89 yaşlarında olan inmelerin yaklaşık %36' sından sorumludur (133). Bundan başka AF olan hastalarda gelişen inmenin şiddeti daha fazladır (134). İnme için yüksek risk altında olan hastalarda varfarin güncel antikoagülan tedavidir. Antikoagülasyonun amacı önemli kanamaya yol açmadan AF ile ilişkili tromboembolik olayları önlemektir. Kanıtlar varfarinin olması gerekenden daha az kullanıldığını göstermektedir (135). Tedavinin başka bir amacı da varfarin kullanımının uygun hastalarda daha çok yaygınlaşmasıdır. Son çalışmalardan elde edilen veriler ışığında inme için yüksek risk taşıyan, antiaritmik tedavi alıp sinüs ritmini devam ettiren hastalarda da varfarinin gerekliliği görülmüştür. Bu hastalar sinüs ritminde olsalar da muhtemelen klinik olarak bilinmeyen AF atakları nedeniyle halen inme için risk altındadırlar. CHADS2 ( Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Doubled]: Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş, Diyabet, inme [Çifte] ) bu şemaların birçoğuna ait öğeleri kapsamaktadır. Bu çalışmada inme ya da GİA öyküsüne 2 puan, 75 ve daha ileri yaş ve hipertansiyon, diyabet ya da yakın zamanda gelişmiş kalp yetmezliği öyküsüne 1 puan verilmesini

temel alan bir puanlama sistemi kullanılmıştır (136). Bu skor sisteminin tahmin değeri valvüler olmayan AF bulunan ve hastaneden taburcu olma sırasında varfarin verilmeyen, 65 ve 95 yaş arasındaki 1733 Medicare hastası üzerinde değerlendirilmiştir. Yaşlılardan oluşan bu kohortta yüksek skorlar inme sıklığında artışla bağlantılı olsa da, 5 ya da daha yüksek ya da 0 skoru olan hasta sayısı düşüktür (tablo 2.3.1). Bu inme riski sınıflandırma şemalarıyla antikoagülyasyondan en fazla ve en az yararlanan hastaları saptamak mümkün olmakla birlikte, antikoagülyasyon uygulama eşiği konusu tartışılmalıdır. Özellikle orta derecede risk altındaki (yıllık inme sıklığı %3 ile %5 arasında olan) hastalarda antikoagülyasyon konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bazı uzmanlar bu yayılım aralığındaki hastalarda rutin olarak antikoagülyasyon uygulanmasını savunurken, diğer bazıları orta derecede risk altındaki hastalarda selektif antikoagülyasyonu savunmakta ve bireysel kanama riskine ve hasta tercihlerine ağırlık verilmektedir (137).

1989 ile 1992 arasında yayımlanan geniş kapsamlı rastgele yöntemli 5 çalışmada valvüler olmayan AF hastalarında esas olarak birincil tromboemboli korunmasını hedefleyen oral antikoagülyasyon değerlendirilmiştir (138,139). Altıncı çalışmada işlevsel yetersizliğe yol açmayan inme ya da serebral GİA (geçici iskemik atak) sonrası sağ kalan hastalarda ikincil korunma üzerinde durulmuştur (140). Tedavi yönelimli meta-analizde, doz ayarı yapılarak uygulanan oral antikoagülyasyonun bütün inme tiplerinin (iskemik ve hemorajik) önlenmesinde yüksek düzeyde etkin olduğu, plasebo ile karşılaştırıldığında %61 (%95 GA %47 - %71) risk azalması sağladığı gösterilmiştir (141). İzlem süresi genellikle 1 ya da 2 yıl, en uzun süre de 2,2 yıldır; oysa klinik uygulamada AF hastalarında antitrombotik tedavi gereksinimi tipik olarak çok daha uzun bir süreye yayılmaktadır. Antikoagülyasyon yoğunluğu belirlenirken, iskemik inmenin önlenmesi ile hemorajik komplikasyonlardan kaçınılması arasında bir denge oluşturulması hedeflenmelidir. Özellikle yaşlı AF hastalarında, yeterli en düşük antikoagülyasyon yoğunluğunu benimseyerek kanama riskini minimum düzeye indirmek önemlidir. İskemik inmeden maksimum korunma sağlayacak INR yayılım aralığı 2,0 ile 3,0 arasında olabilir (142). Daha yaşlı AF hastalarında antikoagülyasyona rağmen, intraserebral hemoraji oranları geçmişe göre çok daha düşüktür ve güncel bildirimlerde tipik olarak %0,1 ile %0,6 arasında değişmektedir. Bu durum antikoagülyasyon yoğunluğunun

daha düşük olmasına, dozun daha dikkatli düzenlenmesine ya da hipertansiyonun daha iyi denetim altına alınmasına bağlı olabilir (143,144).

Tablo2.3.1 Antikoagülan tedavi uygulanmamış valvüler olmayan AF hastalarında CHADS2 indeksine göre inme riski.

Hastalar (N=1733)	Düzeltilmiş inme oranı	
CHADS2 skoru	(%/ yıl)" (%95 GA)	
120	1,9 (1,2 ile 3,0)	0
463	2,8 (2,0 ile 3,8)	1
523	4,0 (3,1 ile 5,1)	2
337	5,9 (4,6 ile 7,3)	3
220	8,5 (6,3 ile 11,1)	4
65	12,5 (8,2 ile 17,5)	5
5	18,2 ( 10,5 ile 27,4)	6

Düzeltilmiş inme oranı aspirin kullanılmadığı varsayılarak çok değişkenli analizden alınmıştır. Veri kaynağı: van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, ve ark.(136).

AF hastalarında aspirin inmeye karşı yalnızca sınırlı bir korunma sağlamaktadır (138,140,145,146). Rastgele yöntemli beş çalışmanın metaanalizinde inme oranında %19 azalma sağlandığı gösterilmiştir (141). Aspirin hipertansiyon ya da diyabet bulunan AF hastalarında kardiyembolik olmayan inme sıklığının azaltılmasında, kardiyembolik iskemik inmeye göre daha etkin olabilir (147). Kardiyembolik inmeler, genellikle kardiyembolik olmayan inmelerden daha fazla işlevsel yetersizliğe yol açar. Aspirinin işlevsel yetersizliğe yol açmayan inmeleri önlemede, yetersizliğe yol açan inmeleri önlemesine göre daha etkili olduğu düşünülmektedir (141). Dolayısıyla, AF hastalarından oluşan bir toplulukta işlevsel yetersizliğe yol açan kardiyembolik inme riski ne denli yüksekse, aspirinle sağlanan korunma da o denli az olacaktır (148). Tablo 2.3.2’de inme ve sistemik emboli için risk faktörleri sıralanmıştır.

Antikoagülan ve trombosit inhibitörü ile kombinasyon tedavisi, tek başına dozu ayarlanmış antikoagülasyonla karşılaştırıldığında, oral antikoagülan artı

antitrombotik ilaç kombinasyonlarıyla kanama riskinin azaltılması ya da etkinliğin artırılması genellikle mümkün olmamaktadır. Aspirin ve daha yüksek düzeyde oral antikoagülan kombinasyonunda ise, özellikle yaşlı AF hastalarında intrakraniyal hemoraji olasılığı artabilir (149).

Atriyum fibrilasyonu hastalarında fraksiyonlanmamış heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmasında, esas olarak venöz tromboembolik hastalık vakalarındaki uygulamalardan çıkarsama yapılmakta ve az sayıda gözlem çalışması temel alınmaktadır (150).

Tablo.2.3.2. Valvüler olmayan atriyum fibrilasyonu hastalarında iskemik inme ve sistemik emboli risk faktörleri.

<b>Risk faktörleri</b>	<b>Görece risk</b>
Daha önce geçirilmiş inme ya da GİA	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Hipertansiyon öyküsü	1,6
Kalp yetersizliği	1,4
ileri yaş (sürekli, onar yıllık dilimler)	1,4

### **2.3.3. Taşikardinin Oluşturduğu Kardiyomiyopati**

Tedavi edilmemiş AF sıklıkla 120/dk üzerinde ventrikül hızıyla ilişkilidir. Deneysel çalışmalarda yüksek ventrikül hızında ventrikül işlevindeki bozulma 24 saat gibi kısa bir sürede başlayıp, bozulma 3- 5 hafta devam etmektedir. Pil uyarısı kesildikten 48 saat içinde düzelme başlamakta ve 1-2 hafta devam etmektedir (151). Bir çalışmada tıbbi tedaviye dirençli hızlı AF nedeniyle AV nod ablasyonu uygulanmış ve kalıcı kalp pili (KKP) yerleştirilmiş 282 hastanın 105 (%37)'inde EF %40 ve daha aşağı olup böyle hastalardaki yüksek KMP prevalansına işaret etmektedir (152). Ventrikül hızının erken kontrol edilmesi ister hız, ister ritim kontrolü olsun KMP gelişimini önleyebilir. Eğer hastanın başvurusunda taşikardinin oluşturduğu KMP varsa, ivedi olarak yapılması gereken, bozulmayı tersine döndürmek için yoğun hız kontrolü uygulamak veya SR'e çevirmektir. Çünkü böyle hastalarda uzun süren hızlı ventrikül cevabı SV yetmezliğinin çabuk gelişebilmesi ve ani ölümlerle ilişkili olması nedeniyle önemlidir.

### 2.3.4.Kalp Hızı Denetimi ve Ritim Denetimi

Kalp hızı kontrolüyle yeterli semptomatik rahatlama sağlanamazsa, uzun dönemde sinüs ritminin geri getirilmesinin hedeflenmesi gerekmektedir. Atriyum fibrilasyonu, hipotansiyon ya da kalp yetersizliğinin ağırlaşmasına neden olursa, erken evrede kardiyoversiyon gerekli olabilir. Bunun tersine, yaşlı hastalarda kalp hızı kontrolüyle belrtlerin düzelmesi durumunda, hekim sinüs ritmini geri getirme çabalarından uzak durmayı tercih edebilir. Atriyum fibrilasyonunu başlatan fizyopatolojinin geri dönüşlü olduğu bazı vakalarda, örneğin tirotoksikozda ya da kalp cerrahisi ardından, uzun süreli tedavi uygulanması gerekli olmayabilir. AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, Atriyal Fibrilasyonda Ritim Tedavisi İzleme Değerlendirmesi) çalışmasında bu yollardan birinin uygulandığı hastalarda mortalite ya da inme oranı açısından herhangi bir fark olmadığı belirlenmiştir. RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation, direngen atriyum fibrilasyonunda kalp hızı kontrolü ve elektriksel kardiyoversiyon karşılaştırması) çalışmasında ölüm ve morbiditenin önlenmesi açısından kalp hızı kontrolünün kalp ritmi kontrolünden daha az etkili olmadığı belirlenmiştir. Ne AFFIRM, RACE, PIAF ( Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Giriflim) çalışmalarında ne de STAF ( Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri) çalışmasında yaşam kalitesi açısından kalp ritmi kontrolüyle kalp hızı kontrolü arasında fark saptanamamıştır. PIAF ve HOT CAFE ( How to Treat Chronic Atrial Fibrillation, Kronik Atriyal Fibrilasyon Tedavisi ) çalışmalarında kalp ritmi kontrolüyle sağlanan egzersiz toleransı kalp hızı kontrolüne göre daha yüksektir, ancak bu fark yaşam kalitesinde düzelmeye yansımamıştır (153).

Belirtilere bağlı olarak, hipertansiyon ya da kalp hastalığı olan direngen AF'lu yaşlı hastalarda, ilk tedavi olarak kalp hızı kontrolü akla uygun olabilir. Daha genç bireylerde, özellikle tek başına paroksizmal AF bulunanlarda, ilk tedavi yaklaşımı olarak kalp ritmi kontrolü daha iyi olabilir. Çoğu zaman hem antiaritmik etki sağlanması hem de hızın kontrol altına alınması gerekir. Antiaritmik ilaç tedavisine cevap vermeyen seçilmiş bazı hastalarda sinüs ritmini sürdürmek için kateterle ablasyon üzerinde durulmalıdır (154). Kalp hızı kontrolünde ölçütler hasta yaşına göre değişmektedir, ancak genellikle dinlenme sırasında dakikada 60 ile 80 vuru, orta

derecede egzersiz sırasında ise dakikada 90 ile 115 vuru arasında ventrikül hızlarına ulaşılması hedeflenmektedir. Bu aritmi sırasında yüksek ventrikül hızları olan semptomatik hastalara derhal ilaç tedavisi uygulanmalı ve semptomatik hipotansiyon, angina ya da KY varsa kardiyoversiyon üzerinde durulmalıdır. Kontrol altına alınmamış uzun süreli taşikardi, ventrikül işlev bozukluğuna (taşikardiyle ilişkili KMP) yol açabilir ve bu durum yeterli kalp hızı kontrolüyle düzelebilir. Taşikardiye bağlı KMP genellikle 6 aylık kalp hızı ya da kalp ritmi kontrolüyle ortadan kalkar; taşikardi yinelerse, SV ejeksiyon fraksiyonu düşer, kısa sürede KY gelişir ve bu tabloda prognoz oldukça kötüdür (155).

### **2.3.5.Farmakolojik Hız Denetimi**

Atriyum fibrilasyonunda AV nodun işlevsel refrakter dönemi ventrikül hızıyla ters orantılıdır ve genellikle refrakter dönemi uzatan ilaçlarla kalp hızı kontrolünde etkili sonuç alınır. Farmakolojik kalp hızı denetiminin sol ventrikül üzerinde istenmeyen etki yaptığına ilişkin herhangi bir kanıt yoktur, ancak özellikle paroksizmal AF bulunan yaşlı hastalarda, beta blokerler (BB), amiodaron, dijital ya da dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal antagonistlerinin istenmeyen etkisi olarak bradikardi ve kalp bloğu gelişebilir. AF'a ventrikül cevabının hızla kontrol altına alınmasını gerektiren ya da oral ilaç uygulamasının mümkün olmadığı koşullarda, ilaç tedavisi intravenöz yoldan uygulanabilir. Öte yandan, AF'a ventrikül cevabının hızlı olduğu hemodinamik açıdan stabil hastalarda, oral yoldan negatif kronotropik ilaçlar uygulanabilir. Gerek akut, gerekse kronik durumlarda kalp hızı kontrolü sağlamak için kombinasyon tedavisi gerekli olabilir. Bazı hastalarda kalıcı pacing gerektiren semptomatik bradikardi gelişmektedir. Farmakolojik önlemlerin başarısız olduğu durumlarda farmakolojik olmayan tedaviler üzerinde durulmalıdır.

WPW sendromu ve ventrikül preeksitasyonu ile ilişkili taşikardi bulunan hastalarda AV nodda iletiyi yavaşlatan BB, dijital, adenozin, lidokain ve dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin intravenöz yoldan uygulanması kontrendikedir; bu ilaçlar AF sırasında aksesuar yolda antegrad iletiyi kolaylaştırabilmekte ve ventrikül hızının artmasına, hipotansiyona ya da ventriküler fibrilasyona neden olabilmektedir (156). Ancak aritmiye hemodinamik durumda bozulma eşlik ediyorsa, erken evrede doğrudan elektriksel kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Preeksitasyon bulunan hemodinamik açıdan sabit hastalarda,

intravenöz yoldan tip I antiaritmik ilaçlar ya da amiodaron uygulanabilir. Oral idame tedavisinde BB ve kalsiyum kanal blokerleri mantıklıdır ( 157 ).

### **2.3.6.AV Nod Ablasyonu**

Atriyum fibrilasyonu bulunan bazı hastalarda kalıcı pil implantasyonu ile birlikte AV nod ablasyonu, kalp hızının çok etkili bir biçimde denetim altına alınmasını sağlar ve belirtileri iyileştirir. Genelde, bu yoldan yararlanma olasılığı en fazla olan hastalar belirtileri olan ya da AF sırasında antiaritmik ya da negatif kronotropik ilaçlarla denetim altına alınamayan yüksek ventrikül hızıyla ilişkili taşikardiye bağlı kardiyomyopati bulunan hastalardır. 1989 ve 1998 arasında yayımlanan ve toplam 1181 hastayı kapsayan 21 çalışmanın metaanalizinde, ilaç tedavisine cevap vermeyen semptomatik AF hastalarında AV nod ablasyonu ve kalıcı pil konulması ile kardiyak belirtileri, yaşam kalitesi ve sağlık hizmeti kullanımı açılarından anlamlı düzelme sağlandığı belirlenmiştir (158). AV nod ablasyonu ile sağlanan semptomatik yararlar açık olmakla birlikte, bu yaklaşımı sınırlandıran noktalar arasında uzun süreli antikoagülasyon gereksinimi, AV eşgüdüm kaybı ve yaşam boyu pil bağımlılığı sayılabilir. Öte yandan, az olmakla birlikte, torsades de pointes ya da ventriküler fibrilasyon sonucunda ani ölüm riski de bulunmaktadır (159). Taşikardiye bağlı olmayan SV işlev bozukluğu bulunan hastalara, defibrilatör özelliği olan ya da olmayan biventriküler pacemaker yerleştirilmesi üzerinde durulmalıdır. KY ve sağ ventriküler uyarı sistemi bulunan ve AV nod ablasyonu uygulanan hastalarda biventriküler cihaza geçilmesi üzerinde düşünülmelidir (160).

### **2.3.7. Atriyum Fibrilasyonunda Kardiyoversiyon**

Direnge AF hastalarında sinüs ritmini geri getirmek için elektif olarak kardiyoversiyon uygulanabilir. Bu aritminin KAH hastasında akut KY, hipotansiyon ya da angina pektorisin artmasından sorumlu başlıca faktör olması durumunda, kardiyoversiyonun hemen uygulanması gerekebilir. Bununla birlikte, girişimden önce antikoagülasyon profilaksisi başlatılmaması durumunda, kardiyoversiyon tromboemboli riskiyle bağlantılıdır ve aritminin 48 saatten daha uzun bir süre devam etmesi durumunda bu risk en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Kardiyoversiyon ilaçla ya da elektriksel şoklarla sağlanabilir. Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonun



standart girişim olmasından önce, genellikle ilaçlar kullanılmıştır. Yeni ilaçların geliştirilmesiyle farmakolojik kardiyoversiyonun popülaritesi artmaktadır, ancak önemli bir dezavantaj ilaca bağlı *torsades de pointes* ya da benzeri diğer ciddi aritmi riskidir. Kaldı ki, farmakolojik kardiyoversiyon bifazik şokların kullanıldığı doğrudan elektriksel kardiyoversiyon kadar etkili değildir. Elektriksel kardiyoversiyonun dezavantajı şuurlu sedasyon ya da anestezi gerektirmesi, oysa farmakolojik kardiyoversiyonda bunun gerekmemesidir. Farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyon yöntemleri arasında tromboemboli ya da inme riski açısından herhangi bir fark olduğunu gösteren kanıt yoktur. Dolayısıyla, iki yöntemde antikoagülasyon konusundaki öneriler birbirinin aynıdır. Farmakolojik ve doğrudan elektriksel kardiyoversiyon, karşılaştırılmamış olmakla birlikte, eldeki bulgular farmakolojik yaklaşımların daha basit ama daha az etkili olduğunu düşündürmektedir. Başlıca risk antiaritmik ilaçların toksisitesiyle ilişkilidir. Farmakolojik kardiyoversiyonla en etkili sonucun, AF atağını izleyen 7 gün içinde başlatılması durumunda elde edildiği düşünülmektedir (161,162). Bu hastaların çoğunda AF atağı ilk kez belgelenmiştir ya da tedavi sırasında AF süreci bilinmemektedir. Hastaların büyük bir bölümünde yeni başlayan AF'de 24 ile 48 saat içinde kendiliğinden kardiyoversiyon gerçekleşir (163). Yedi günden daha uzun süreli AF bulunan kişilerde kendiliğinden sinüs ritmine geri dönüş daha seyrek ve bu hastalarda farmakolojik kardiyoversiyonun etkinliği de belirgin bir düşüş gösterir. Farmakolojik kardiyoversiyon AF'nin yeni başladığı hastalarda sinüs ritmine geri dönüşü sağlayabilir, ancak 24 ile 48 saatten sonra plaseboya üstünlüğü pek azdır; direngen AF bulunan hastalarda ise ilaç tedavisi çok daha etkisizdir. Bazı ilaçların etkisi geç başlar ve sinüs ritmine geri dönüş tedavinin başlatılmasından birkaç gün sonraya kadar gerçekleşmeyebilir (164). Bazı çalışmalarda ilaç tedavisi 24 saat sonra sinüs ritminde kalan hasta oranını etkilemeksizin kardiyoversiyona kadar geçen süreyi plaseboya göre kısaltmıştır (165).

### **2.3.8.Sinüs Ritmini Sürdürmeye Yönelik İlaçlar**

Yapısal kalp hastalığı olmayan tek başına AF hastalarında, ayakta tedaviyle IC sınıfı ilaçlar başlatılabilir. Sinüs ya da AV nod işlev bozukluğu, dal bloğu, QT-aralığı uzaması, Brugada sendromu ya da yapısal kalp hastalığı bulunmayan seçilmiş diğer bazı hastalarda, hastane uygulamalarının güvenli olduğunun kanıtlanması ardından, görece güvenli (organ toksisitesi yok ve tahmini proaritmi insidansı düşük) bir yaklaşım olan propafenon ve flekainid tedavisinin hastane dışında “cep hapi” olarak uygulanması da giderek bir seçenek olarak kabul edilmektedir (166–168). Bununla birlikte, atriyal flutter gelişmesi durumunda hızlı AV iletimi önlemek için, bu ilaçların başlatılmasından önce genellikle bir beta-bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti önerilmektedir (169,170). AV nodda iletimin bozuk olmaması koşuluyla, akut AF atağını sona erdirmek üzere IC tipi antiaritmik ilaçların uygulanmasından en az 30 dakika önce kısa etkili bir beta-bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti verilmeli ya da arka planda sürekli tedavi olarak AV nodu bloke eden ilaçlar uygulanmalıdır.

Amiodaron, minimal düzeyde miyokardiyal işlev bozukluğuna yol açtığı ve proaritmik potansiyeli düşük olduğu için, bu ilacın direngen AF bulunan hastalarda bile ayakta uygulanması genellikle güvenlidir (171). Ancak KY ya da AF ile ilişkili diğer hemodinamik bozukluk biçimleri bulunan hastalarda sinüs ritminin erken geri getirilebilmesi için yüklemenin hastanede yapılması gerekli olabilir. Yükleme rejimi olarak genellikle 4 hafta boyunca günde 600 mg ya da 1 hafta boyunca günde 1 g (172), ardından da daha düşük idame dozları uygulanır. Amiodaron, IA ya da IC sınıfından ilaçlar ve sotalol bazı hastalarda kalıcı pacemaker implantasyonu gerektiren bradikardiye yol açabilir (173).

### **2.3.9.Atriyum Fibrilasyonunda Elektriksel Kardiyoversiyon**

Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonda, EKG'deki R dalgasının algılanması yoluyla elektriksel uyarının kalp çevriminin duyarlı fazına rastlamadığı güvence altına alınarak, kalbe intrensek aktivitesiyle eşzamanlı senkronize elektriksel şok verilir (174). Doğrudan elektriksel kardiyoversiyon ventrikül fibrilasyonu dışındaki bütün anormal kalp ritimlerinin normalleştirilmesinde kullanılır. “Defibrilasyon” terimi deşarjın eşzamanlı olmadığını düşündürmektedir; vücut yüzeyinden uygulanan doğrudan EKV ve içeriden miyokarda uygulanan (internal) EKV arasında yineleme

sıklığı açısından fark yoktur (175,176). Kardiyoversiyon aç karnına ve yeterli genel anesteziyle uygulanmalıdır. Girişimden sonra hastanın hızla ayılması için kısa etkili anestezikler ya da bilinçli sedasyon sağlayan ilaçlar tercih edilmektedir; hastanın geceyi hastanede geçirmesi genellikle gerekmez (177). Elektrik şoku QRS ile senkronize edilmeli, atriyal aktivasyonu açıkça göstererek sonucun değerlendirilmesini kolaylaştıran uygun bir EKG derivasyonunda R dalgası izlenerek tetiklenmelidir. Rastgele yöntemle başlangıçta 100, 200 ya da 360 J monofazik dalga enerjisi uygulanan 64 hastada, başlangıçta yüksek enerji uygulanmasının düşük enerji düzeylerinden anlamlı ölçüde daha etkili olduğu (anında başarı oranı 100 J'da %14, 200 J'da %39, 360 J'da ise %95 olmuştur), böylece başlangıçta 360 J uygulandığında şok sayısı ve kümülatif enerji miktarı azalmıştır (178). Bu veriler AF'da doğrudan elektriksel kardiyoversiyon için genellikle başlangıç şoku olarak monofazik dalgayla 100 J'ün çok düşük bir düzey olduğunu göstermektedir; dolayısıyla, başlangıçta 200 J ya da daha yüksek bir enerji önerilmektedir. Özellikle uzun süreli AF hastalarında kardiyoversiyon uygulanırken bifazik dalgalarda da 200 J ile başlanması önerilmektedir (179). Literatürde doğrudan elektriksel kardiyoversiyonda anında başarı oranlarının %70 ile %99 arasında değişmesi (178,180–182) kısmen hastaların özellikleri ve kullanılan dalgalar arasındaki farklılıklarla açıklanabilir; bununla birlikte, sonuç değerlendirmesi yapılan zaman aralığı birkaç dakikadan birkaç güne kadar değiştiği için, bu farklar başarı tanımına da bağlıdır. Genellikle, hastaların önemli bir bölümünde doğrudan EKV ile sinüs ritmi geri getirilebilmektedir, ancak eşzamanlı antiaritmik ilaç tedavisi uygulanmaması durumunda yineleme oranı yüksektir. Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonla birlikte uygulandığında, antiaritmik ilaç tedavisinde birincil hedef (örn., kardiyoversiyon eşliğini düşürerek) başarı olasılığını artırmak ve AF yinelemesini önlemektir.

### **2.3.10.Kardiyoversiyon Uygulanan Atriyum Fibrilasyonlu Hastalarda Tromboembolinin Önlenmesi**

Transözofajiyal EKO ile SAA'de trombüs saptanan AF ya da atriyal flutter hastalarında tromboemboli riski yüksektir ve bu hastalara farmakolojik ya da doğrudan elektriksel kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta, sonra da en az 4 hafta antikoagülasyon uygulanmalıdır. Çok merkezli bir çalışmada, ya 2 günden uzun

süren AF bulunan ya da atriyal flutter bulunan ve daha önce AF geçirmiş olan (183), 1222 hastaya rastgele yöntemle TEE kılavuzluğunda girişim ya da geleneksel girişim yolu uygulanmıştır. TEE uygulanan grupta, trombüs saptanırsa kardiyoversiyon ertelenmiş ve 3 hafta boyunca varfarin uygulaması ardından TEE tekrarlanarak trombüsün eridiği doğrulanmıştır. Kardiyoversiyondan önce kısa bir süre için heparinle, kardiyoversiyondan sonra da 4 hafta boyunca varfarinle antikoagülasyon uygulanmıştır. Diğer gruba arada TEE yapılmaksızın, kardiyoversiyondan önce 3 hafta, sonrada 4 hafta boyunca antikoagülasyon uygulanmıştır. Sekiz haftadan sonra her iki yaklaşımda da inme riskinin düşük ve benzer düzeyde olduğu, (TEE yaklaşımında %0.81, geleneksel yaklaşımda ise %0.50), kardiyoversiyonun başarılı olduğu hasta oranları arasında fark olmadığı ve majör kanama riski açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Hastalar

Bu çalışma Aralık 2005 – Aralık 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ( ESOGÜTF ) Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma için ESOGÜTF etik kurulundan izin alınmıştır (Onay tarih ve sayısı:13.03.2008/6). Çalışmada uygulanacak tedavi, yapılacak testler hakkında hastalara bilgi verilip yararları ve riskleri anlatıldı ve rızası olanlar araştırmaya dahil edildi

Çalışmaya 139 hasta dahil edildi. Elektriksel kardiyoversiyon için endikasyon konan 89 atriyum fibrilasyonu olan vakaya işlem uygulanıp altı ay boyunca takip edildi. Elektriksel kardiyoversiyon için bifazik ve monofazik özellikte kullanılabilen Nihon Kohden defibrilatör cihazı kullanıldı. Kontrol grubu olarak sinüs ritminde 50 vaka seçildi. Elektriksel kardiyoversiyon uygulanacak hastalara SAA'deki trombüsü ekarte etmek için 5,0 Mhz TEE probu ile yeterli açıklığı ve lokal anesteziyi takiben TEE yapıldı veya TEE'yu kabul ya da tolere edemeyen hastalar EKV' dan 3–4 hafta önceden INR 2,5–3 olacak şekilde varfarin ile antikoagüle edildi. TEE 74 hastaya yapıldı ve SAA akım hızları cm/sn olarak ölçüldü. TEE sonrası SAA'de trombüs saptanmayan hastalara EKV midazolam anestezisi altında 0,05 mg/kg bolus dozuyla antidotu flumazenil varlığında 200, 300, 360, 360 Joule monofazik dalga şokunun başarılı enerji seviyeleri ile yapıldı. EKV işleminden en az on gün önceden yükleme dozunda amiodaron tedavisi başlandı. Yükleme dozu olarak dört gün günde 1200 mg (3x400 mg), üç gün günde 600 mg (3x200 mg) amiodaron kullanıldı. EKV erken yapılacak olgularda amiodaron 24 saat İV 1200 mg / gün yüklendi ve 1x 200 mg devam edildi. EKV sonrasında hiçbir hastada göğüste yanık izi de dahil olmak üzere herhangi bir komplikasyon gelişmedi. TEE yapılan hastalara işlem sonrası en az üç hafta daha sinüs ritmine dönsün veya dönmesin varfarin ile antikoagülasyona devam ettiler. Risk faktörleri gözetilerek bazı hastalar kanama ve intolerans yoksa asetilsalisilik asit de aldılar. Akut koroner sendrom, kollajen doku hastalığı, kronik enfeksiyonu ve ateşi olan olgular dahil edilmedi. Hastaların değerlendirilmesinde hikâye, fizik muayene, elektrokardiyografi, tiroid fonksiyon testleri ve rutin laboratuvar kan tetkiklerinin yanında, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, antitrombin–3 (AT3), D-dimer, fibrinojen, antikardiyolipin antikorları çalışıldı. Birinci, üçüncü ve

altıncı aylarda kan tetkiklerine ek olarak EKG ve EKO ile mitral E dalgası bakılarak ritim değerlendirildi. Atriyum fibrilasyonuna dönen hastalar çalışmayı tamamlamış kabul edildi. Sinüs ritmindeki hastalar için takibe devam edildi. D-dimer için immüno-türbidimetri yöntemiyle, CRP serumdan nefelometrik yöntem ile AT3 plazmadan immüno- kimyasal yöntemle, fibrinojen “clotting” yöntemiyle, antikardiyolipin IgG ve M ise Enzyme-Linked İmmunSorben Assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. CRP düzeylerini etkileyebilecek ateş, enfeksiyon, malignite ve yeni cerrahi girişim yapılma, kollajen doku hastalığı gibi durumları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yüksek CRP düzeyleri saptanan (> 5mg/dl) hastalar başka bir hastalık varlığı için araştırıldıktan sonra tetkik tekrarlandı. Sol atriyum çapı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diğer EKO bulgularını değerlendiren transtorasik EKO için Acuson (Sequia Siemens) cihazı ve 3.75 MHz probu kullanıldı. İncelemeler 3,75 Mhz çevireç ile sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Birliği tavsiyelerine göre yapıldı. Parasternal uzun ekseninde ‘M Mode’ EKO ile sol ventrikül duvar kalınlıkları, sistol sonu ve diyastol sonu çapları ve yine parasternal uzun ekseninde sol atriyum çapı ‘mm’ olarak ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu “teicholtz” yöntemiyle ve segmental kasılma kusuru olanlarda modifiye Simpson ve “area length” yöntemleriyle ayrı ayrı ölçüldü. Doppler EKO ölçümleri, apikal dört boşlukta örnek hacim mitral kapak uçlarına konularak yapıldı. Transmitral erken ve geç diyastolik hızlar cm/sn olarak olarak ölçüldü mmHg olarak yazıldı. Hastalar bir gün, bir ay, üç ay ve altıncı ay ziyaretlerinde EKG ve kan örnekleriyle ve yapılabilenlere EKO’da mitral A dalgası bakılarak AF nüksü değerlendirildi.

### 3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 13,0 kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerden normal dağılımlar parametrik, normal dağılmayanlar parametrik olmayan testlerle incelendi. Ortalama standart sapma  $\pm$  ( SD ) olarak verildi. Normal dağılım değişkenler için parametrik, normal dağılmayanlar için ise nonparametrik testlerden yararlanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Hastaların Demografik, Klinik ve Kan Tetkiki Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 89 AF ve 50 sinüs ritmindeki kontrol grubu hastalarının 57'si ( %41) erkek, 82' si ( % 59) kadın olup, ortalama yaşları AF'da  $63,33 \pm 9.14$ , kontrol grubunda  $62,50 \pm 5.54$  idi. Yaş ve cinsiyet açısından her iki toplulukta anlamlı fark bulunmadı. Bu iki grupta Hb, Htc, BK, trombosit sayısına ek olarak sedimentasyon, fibrinojen, CRP, D-dimer, antitrombin-3, antikardiyolipin antikoru IgG-M düzeyleri ölçüldü. Diğer risk faktörlerine göre iki grup karşılaştırıldığında diyabet, KAH, aile öyküsü, sigara kullanımı açısından her iki grup arasında fark yok iken, HT, dislipidemi ve toplam risk AF grubunda anlamlı daha fazla idi. AF grubundaki 89 hastanın tümüne elektriksel kardiyversiyon uygulandı. 66 hastada ( % 74,1) elektriksel kardiyoversiyon sonrası SR sağlandı. 23 hastada başarısız oldu. 36 hastada ( %54,5) AF altı ay içinde tekrarladı. Çalışmada 7 hastanın takipte ex olduğu öğrenildi ve bu olgulardan 6'sı nöks görülen gruptaydı. Bu hastaların 4'ü evinde, 3'ünün ise nefes darlığı olup götürüldükleri hastanelerde ex oldukları öğrenildi.

Tablo 4.1. AF ( EKV'dan önce ) ve kontrol grubunda ölçülen değişkenler, T testi.

	<b>AF</b> <b>n= 89</b>	<b>Kontrol</b> <b>n= 50</b>	<b>P</b>
<b>Hemoglobin</b> <b>(g/dl)</b>	13,76 ± 1,61	13,95 ± 1,17	> 0,05
<b>Hematokrit (%)</b>	40,76 ± 4,53	41,29 ± 3,30	> 0,05
<b>Antitrombin-3</b> <b>(mg/dl)</b>	27,43 ± 7,03	29,98 ± 4,95	<b>&lt; 0,05</b>

Tablo 4.2. AF ve Kontrol grubunda ölçülen değişkenler, Mann Whitney U testi.

		Persentil			P
		Median	25	75	
<b>Beyaz küre</b> (ul)	<b>AF</b>	8000	6375	10225	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>Kontrol</b>	6700	4975	8700	
<b>Trombosit</b> (ul)	<b>AF</b>	230500	196500	285000	> 0,05
	<b>Kontrol</b>	209500	189500	238000	
<b>INR</b>	<b>AF</b>	1,20	1,12	1,50	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>Kontrol</b>	1,02	0,95	1,13	
<b>Sedim</b> (mm/saat)	<b>AF</b>	15,50	7,75	21,25	> 0,05
	<b>Kontrol</b>	11,00	6,00	20,25	
<b>Fibrinojen</b> (mg/dl)	<b>AF</b>	406,50	341,00	466,00	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>Kontrol</b>	371,00	322,75	423,50	
<b>D-dimer</b> (mg/dl)	<b>AF</b>	0,43	0,18	0,85	< 0,05
	<b>Kontrol</b>	0,16	0,10	0,23	
<b>CRP</b> (mg/dl)	<b>AF</b>	0,58	0,32	0,90	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>Kontrol</b>	0,32	0,10	0,54	
<b>AKA IgG</b> (GPL)	<b>AF</b>	8,25	6,30	10,62	> 0,05
	<b>Kontrol</b>	7,60	6,65	9,00	
<b>AKA IgM</b> (MPL)	<b>AF</b>	6,75	5,30	8,52	> 0,05
	<b>Kontrol</b>	5,95	4,90	6,85	



Tablo 4.3. AF ve kontrol grubu; yaş, boy, kilo ve risk faktörlerine göre dağılım;  
Mann Whitney testi.

		Persentil			P
		Median	25	75	
Yaş (yıl)	AF	65,00	59,50	70,00	> 0,05
	Kontrol	66,00	58,75	66,00	
Boy (cm)	AF	165,00	160,00	170,00	> 0,05
	Kontrol	165,00	160,00	170,00	
Kilo (kg)	AF	72,00	64,50	85,00	> 0,05
	Kontrol	70,50	65,00	79,25	

Tablo 4.4.AF tipi açısından olguların sınıflandırılması.

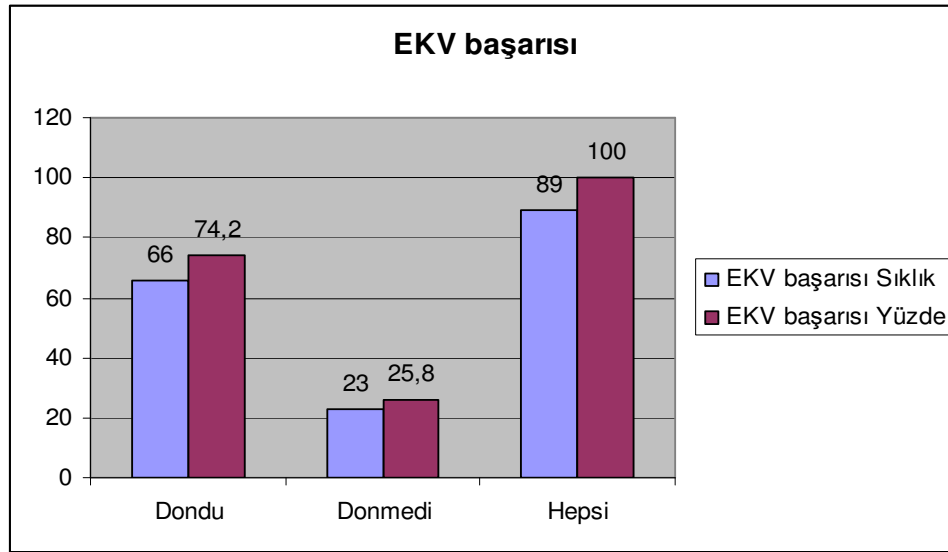
AF Tipi	Sayı
Persistent	74
Permanent	15

Tablo 4.5.AF yaşı açısından EKV uygulanan olgular.

AF Yaşı	Olgu Sayısı
< 1 ay	2 (%2,2)
< 3 ay	13 (%14,6)
< 6 ay	7 (%7,9)
> 6 ay	67 (%75,3)

Tablo 4.6.AF Etiyolojisi.

AF Etiyolojisi	Olgu Sayısı
HT	33 (%37,1)
Kapak Hastalığı	21 (%23,5)
Kardiyomyopati	16 (%18)
İskemik kalp hastalığı	9 (%10,1)
Lone AF	10 (%11,2)



Şekil 4.1.Elektriksel kardiyoversiyon başarısı.

Tablo 4.7. Değişkenlerin EKV başarısına etkisi, T-testi.

EKV Başarısı ve SR'e dönme		n	Ortalama	SD	p
SolA (mm)	Başarılı	66	45,68	6,1	
	Başarısız	19	49,50	6,53	< 0,05
FS (cm)	Başarılı	57	0,29	0,1	
	Başarısız	18	0,31	0,1	> 0,05

Tablo 4.8. Değişkenlerin EKV başarısına etkisi, Mann Whitney U testi.

	Persentil			p
	Median	25	75	
<b>DİÇ(mm)</b>				
<b>Başarılı</b>	50,00	46,5	53,00	> 0,05
<b>Başarısız</b>	50,00	47,0	57,00	
<b>SİÇ(mm)</b>	35,00	29,25	40,00	
	34,00	31,00	43,00	> 0,05
<b>EF(%)</b>	0,57	0,45	0,66	
	0,61	0,45	0,68	> 0,05
<b>MKA(Doppler)</b>	250,00	250,00	250,00	
	196,50	146,75	276,00	> 0,05
<b>ME(mmHg)</b>	3,10	2,10	4,70	
	5,45	2,30	8,75	> 0,05
<b>MM(mmHg)</b>	1,40	0,90	2,00	
	2,00	1,30	4,23	> 0,05
<b>Aort Gradient</b>	7,1	5,5	9,4	
<b>(mmHg)</b>	4,2	7,0	9,4	> 0,05

Tablo 4.9. Segmental kasılma kusuru, EKV başarısı ilişkisi, Chi- Kare Testi.

		EKV Başarısı		Toplam	p
		(+)	(-)		
<b>Segmental Kasılma</b>	<b>Var</b>	42	12	54	> 0,05
<b>Kusuru</b>	<b>Yok</b>	21	6	27	

Tablo 4.10. TEE'da SolA trombüs ve EKV başarısı ilişkisi, Chi- Kare Testi.

		EKV Başarısı		Toplam	p
		(+)	(-)		
TEE SA Trombüs	Var	55	18	73	> 0,05
	Yok	2	2	4	
Toplam		57	20	77	

Tablo 4.11. TEE'da SA SEK ve EKV ilişkisi, Chi- Kare Testi.

		EKV Başarısı		Toplam	p
		(+)	(-)		
TEE SA SEK	Var	14	4	73	> 0,05
	Yok	43	18	4	
Toplam		57	22	77	

Tablo 4.12. 6 ay sonra SR ve AF olan olgularda, TEE'da SolAA akım hızı ilişkisi.

		n	Persentil			p
			Median	25	75	
TEE SAA Akım hızı (cm/sn)	SR	24	28,15	20,00	34,25	>0,05
	AF	45	25,00	17,20	32,50	
Toplam		69				

Tablo 4.13. EKV uygulanan TEE yapılan AF'lu olgularda değişkenler.

	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>
<b>Yaş</b>	74	64,61	10,22
<b>Fibrinojen</b>	74	412	105,11
<b>D-dimer</b>	74	0,66	0,75
<b>CRP</b>	74	0,97	1,49
<b>Antitrombin-3</b>	67	27,06	6,87
<b>AKA IgG</b>	51	8,80	4,46
<b>SA</b>	71	46,8	6,52
<b>EF</b>	71	0,56	0,13
<b>SolAAakım hızı</b>	74	27,10	11,25

Tablo 4.14. TEE yapılan olgularda SAA akım hızı,T-Testi.

	<b>SolAA akım hızı &lt; 21 (cm/sn) n= 28</b>	<b>SolAA akım hızı &gt; 21 n= 46</b>	<b>P</b>
<b>Antitrombin-3(mg/dl)</b>	26,54 ± 7,5	27,40 ± 6,5	> 0,05
<b>SA(mm)</b>	47,37 ± 7,34	46,45 ± 6,01	> 0,05
<b>EF(%)</b>	0,54 ± 0,14	0,57 ± 0,13	> 0,05

Tablo 4.15. TEE yapılan olgularda SAA akım hızı, Mann -Whitney U Testi.

SAA akım hızı	Persentil			P
	Median	25	75	
< 21				
> 21				
<b>Fibrinojen &lt; 21</b>	403,00	362,5	459,00	
<b>&gt; 21</b>	395,00	337,00	476,00	> 0,05
<b>CRP(mg/dl)</b>	0,55	0,23	0,88	
	0,46	0,28	1,1	> 0,05
<b>AKA IgG(GPL)</b>	7,10	5,35	8,45	
	9,10	6,80	11,10	< 0,05
<b>AKA IgM(MPL)</b>	6,55	5,38	8,80	
	6,90	5,80	7,40	> 0,05
<b>D-dimer(mg/dl)</b>	0,66	0,26	1,42	
	0,31	0,13	0,56	> 0,05

Tablo 4.16. TEE akım hızı ve SA ilişkisi, T-testi.

	SolAA akım hızı < 21 N= 27	SolAA akım hızı > 21 n= 44	P
<b>Sol Atriyum (mm)</b>	47,37 ± 7,34	46,45 ± 6,01	> 0,05

Tablo 4.17. TEE SEK yoğunluğu ve protrombotik belirteçler (AT-3) ilişkisi, T-Testi.

TEE yoğunluğu	SEK Hafif n= 26	Şiddetli n= 5	P
<b>Antitrombin-3 (mg/dl)</b>	26,24 ± 7,80	29,00 ± 5,41	> 0,05

Tablo 4.18. TEE SEK yoğunluğu ve protrombotik belirteçler ve CRP Mann – Whitney U Testi.

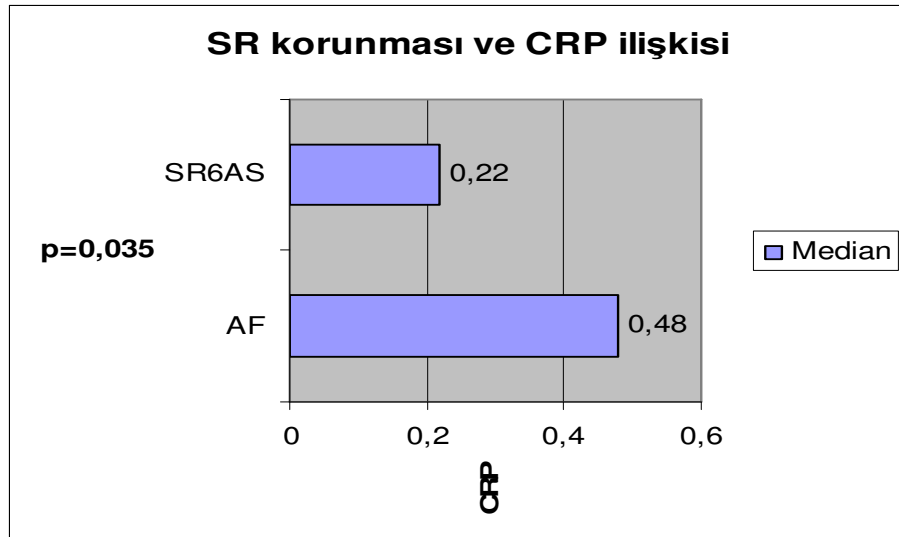
TEE SEK yoğunluğu		Persentil			P
		Median	25	75	
Yok-Hafif	n = 46				
Orta-Şid.	n = 31				
CRP(mg/dl)		0,37	0,20	0,61	
		0,80	0,35	1,80	> 0,05
AKA IgG(GPL)		8,50	6,77	11,10	
		7,95	5,85	9,77	> 0,05
AKA IgM(MPL)		7,00	6,35	8,75	
		6,25	5,23	7,48	> 0,05
D-dimer (mg/dl)		0,29	0,14	0,49	
		0,84	0,40	1,51	= 0,093
Fibrinojen (mg/dl)		391,50	334,50	432,25	
		480,00	364,75	487,00	> 0,05

Tablo 4.19. EKV'dan 6 ay sonra SR devam eden olgularla, EKV sonrası SR sağlanıp tekrar AF'a dönen ve EKV sonrası hiç dönmeyen AF olgularında protrombotik belirteçler ve SA boyutları ilişkisi.

	SR	AF	p
Ritim 6 ay sonra	n= 30	n= 52	
Sol Atriyum (mm)	44,31 ± 6,2	48,23 ± 6,3	< 0,05

Tablo 4.20. EKV'dan 6 ay sonra SR devam eden olgularla, EKV sonrası SR sağlanıp tekrar AF'a dönen ve EKV sonrası hiç dönmeyen AF olgularında CRP ilişkisi.

	SR n=30 AF n=52	Persentil			p
		Median	25	75	
CRP(mg/dl)	SR	0,22	0,11	0,56	p = 0,035 p < 0,05
	AF	0,48	0,23	0,88	

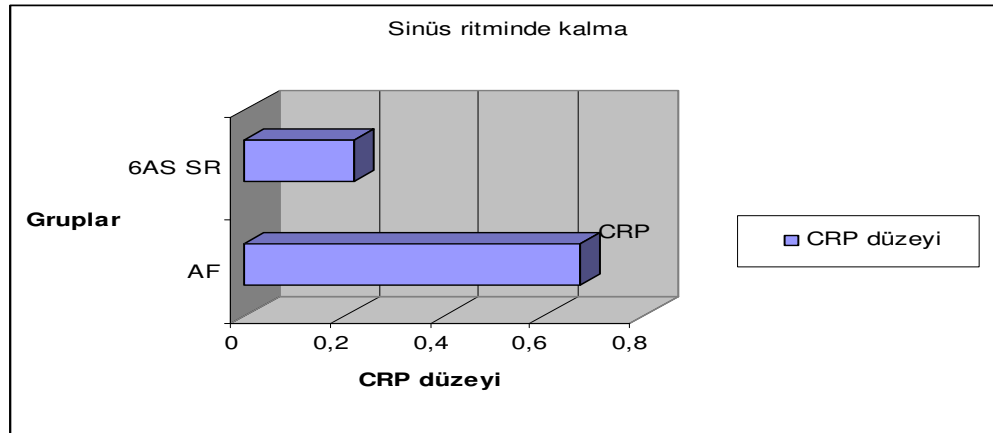


Şekil 4.2. EKV sonrası altıncı ayda SR korunan ve korunamayan AF'lu olgularda CRP düzeyleri.



Tablo 4.21. EKV başarısız olan AF olan olgular ile, EKV başarılı olup 6 ay sonra SR korunan hastalarda CRP düzeyleri, Mann – Whitney U Testi.

6 ay sonra	SR	n= 30	Persentil			p
			Medyan	25	75	
EKV başarısız	AF	n= 23				
	SR		0,22	0,11	0,55	
CRP (mg/dl)	AF		0,67	0,28	0,98	< 0,05



Şekil 4.3. EKV' dan 6 ay sonra SR devam eden ve EKV başarısız AF'lu olgularda CRP düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.22. Başarılı EKV sonrası SR korunan olgularda, başlangıç ve altı ay sonra protrombotik belirteçler. Eşleştirilmiş T-testi.

	Median	25	75	p
D-dimer (mg/dl)	0,175	0,1325	0,6125	< 0,05
D-dimer 6.ay	0,29	0,255	0,345	
Antikardiyolipin IgG (GPL)	9,2	5,675	12,425	> 0,05
AKIgG 6.ay	5,2	3,25	7,35	
Antikardiyolipin IGM (MPL)	6,4	5,425	7,45	> 0,05
AKIgM 6.A	6,005	2,15	8,605	

Tablo 4.23. Başarılı EKV sonrası SR korunan olgularda, başlangıç ve altı ay sonra protrombotik belirteçler.

	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	<b>30</b>	413,13	113,51	
<b>Fibrinojen 6.ay</b>		392,37	98,05	0,62
<b>Antitrombin-3 (mg/dl)</b>	<b>24</b>	28,79	5,7	
<b>Antitrombin-3 6.ay</b>		30,08	5,8	

Tablo 4.24. Altı ay içinde nükseden 30 hasta ile altı ay sonra SR korunan 30 hastanın CRP açısından karşılaştırılması. Mann-Whitney testi.

	<b>n</b>	<b>Medyan</b>	<b>25</b>	<b>75</b>	<b>p</b>
<b>SR-CRP 6.ay (mg/dl)</b>	<b>30</b>	0,22	0,11	0,55	
<b>AF nüksedenler</b>	<b>30</b>	0,40	0,19	0,95	0,62

Tabo 4.25. Altı ay sonra SR korunan 30 hastanın bazal ve altıncı ay CRP düzeyleri. Eşleştirilmiş T-testi.

	<b>n</b>	<b>Medyan</b>	<b>25</b>	<b>75</b>	<b>p</b>
<b>SR-CRP bazal</b>	<b>30</b>	0,54	0,39	0,81	
<b>(mg/dl)</b>					0,018
<b>SR-CRP 6.ay</b>	<b>30</b>	0,22	0,11	0,56	

## 5.TARTIŞMA

Atriyum fibrilasyonu (AF), prevalansı yaşla artan ve ciddi klinik problemlere yol açan bir aritmidir. Atriyum fibrilasyonuna bağlı kronik semptomlar, genel iyilik hali ve yaşam kalitesini azaltmakta, ayrıca bu hastalarda sistemik emboli, konjestif kalp yetersizliğine kadar giden hemodinamik fonksiyon bozukluğu, kardiyomiopati gibi önemli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesi amacıyla yapılacak tedaviler uzun süreli ve yüksek maliyetlidir. Antiaritmik ilaçlar her hastada etkili olmamakta veya yan etkileri nedeniyle bazı durumlarda kullanılamamaktadır. Belirli merkezlerde uygulanabilen ablasyon ve özel “pacing” teknikleri gibi yeni tedavi yöntemleri ile araştırmalar devam etmekte ve seçilmiş hasta gruplarında başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bazı hastalarda ilaç ve ilaç dışı tedavilerin birlikte kullanılması gerekmektedir. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda en uygun tedavinin seçilebilmesi için özellikle son yıllarda çeşitli kılavuzlar ve algoritmalara dayalı tedavi önerileri yayınlanmıştır. Ancak kompleks bir aritmi olan AF’da tüm hastalar için genel bir yaklaşım yapılamayacağı açıktır. Ayrıca AF’un ilaç ve ilaç dışı tedavisiyle ilgili birçok yeni çalışma yayınlanmakta, bu da bilgilerin çok sık gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda tedavi yaklaşımı olarak ritim denetimi yolu ve EKV seçilip uygun şekilde yapıldığında aritmi süresi, sol atriyum çapı ve AF’nun altta yatan nedeni gibi EKV başarısını etkileyen bilinen nedenlerin de etkisi olmakla birlikte % 70–90 hastada SR sağlanabilir. Başarılı kardiyoversiyondan sonra takip eden aylarda bu hastaların yaklaşık %53’ünde AF yineler ve ancak 5 yılda %23 hastada uygun antiaritmik tedaviye rağmen SR korunabilmektedir. Çalışmamızda EKV sonrası SR sağlama başarısı %74,8 idi. Sadece 23 hastada (% 25,2) SR sağlanamadı. 36 hastada (%54,5) altı ay içinde AF yineledi. Altı ay sonunda SR korunan olgular ise sadece 30 hasta (yaklaşık %33) idi. Sonuçların pek yüz güldürücü olmamasının bilinen nedenleri; elektriksel ve yapısal yeniden biçimlenme (“*remodeling*”) dir. Bu durumlar ilerleyici SA genişleme ve atriyal fibroze, hız uyumunun kaybı ve atriyal iletimin hızlanmasına neden olmaktadır. Bu değişimlerin de atriyumda aritminin devamını sağladığı artık kabul edilen görüştür. Atriyum fibrilasyonu başlaması ve devamında inflamasyonun etkisinin olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Ancak yapılan çalışmalarla elde edilen veriler bu patolojik yolda

inflamasyonun önemli olduğunu düşündürmüştür. Conway Dwayne ve ark.(120)'nın çalışmasında persistan atriyum fibrilasyonu olan olgularda elektriksel kardiyoversiyon ile SR sağlanmasında inflamasyonun ve koagülasyon sisteminin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada AF süresi en az altı hafta olan ilk defa EKV yapılacak 54 hasta çalışmaya alınmış ve iki ay süreyle takip edilmiş. Normal sağlıklı gönüllülerden oluşan 41 kişilik bir normotansif ve sinüs ritminde grup seçilmiş. SR olan hastalar hemostaz belirteçlerinin yaklaşık normal değerlerinin AF olan grupla karşılaştırılması için seçilmiş. Bizim çalışmamızda CRP'nin EKV başarısına etkisi araştırılırken bu çalışmada ilave olarak trombosit aktivasyonu (solubl P-selektin düzeyleri), endotel hasar ve disfonksiyonu (von Willbrand faktör düzeyleri), koagülasyon durumu (doku faktörü ve fibrinojen) incelenmiş. Bu nispeten az sayıda hastayla yapılan çalışmada koagülasyon sistemi, endotel fonksiyonu, trombosit aktivasyonu ile EKV uygulanırken ve iki ay sonra bir ilişki saptanamazken, medyan değerlerin üzerindeki sensitif CRP (hsCRP) düzeyleri daha düşük EKV başarısıyla ilişkili olup, multivaryant analizde EKV başarısının bağımsız bir belirteci olarak saptanmıştır (120). Bu çalışmada sağlıklı grupla karşılaştırıldığında CRP düzeyleri AF olanlarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0,0039$ ) ancak diğer protrombotik belirteçler fark göstermemiştir. Bizim çalışmamızda da CRP bazal düzeyleri AF olan grupta SR olanlara göre önemli derece fazla bulunup ( $p< 0,001$ ), ilave olarak D-dimer, fibrinojen, antitrombin-3 gibi protrombotik belirteçlerin medyan değerleri de AF'lu olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızda 89 olgudan EKV işlemi başarılı olan 66 olgu ile başarısız olan 23 olgu karşılaştırıldığında CRP medyan değerleri sırasıyla 0,53 mg/dl ve 0,67 mg/dl saptandı ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0,542$ ). Altı ay içinde nükseden 30 olgunun bazal CRP'leri ve SR korunan olguların CRP'si karşılaştırıldı ve AF yineleyenlerde düzey biraz yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda hsCRP çalışılmadı ve SA çapı EKV başarısız olanlarda anlamlı derecede yüksekti. CRP nefelometrik yöntemle çalışıldı. Duyarlılığı yüksek CRP (hsCRP) çalışılması daha hassas sonuçlar verebilirdi görüşündeyiz. Ayrıca sol atriyum çapları arasındaki farkın da EKV başarısını etkilediğini bilmekteyiz. Çalışmada bütün değişkenler için normal dağılımlar  $\pm$  SD olarak normal dağılmayan değişkenler ise nonparametrik testler kullanılarak hesaplandı. AF için risk faktörleri ki-kare testi kullanılarak SR olan grupla karşılaştırıldı. Cinsiyet, diyabet (DM), sigara kullanımı, heredite açısından her iki grupta fark yokken HT ve dislipidemi AF

grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Toplam risk sayısı AF'da anlamlı olarak fazlaydı ( $p<0,01$ ). Sol atriyumda spontan eko kontrast (SEK) ile sol atriyal apendiks akım hızı ile EKV arasında ilişki bulunmadı. SEK yoğunluğu ile protrombotik belirteçler arasında ilişki saptanmadı.

Atriyum fibrilasyonunda sistemik inflamasyon belirteci olan CRP'nin dolaşımdaki düzeyinin artmasının nedeni kesin olarak anlaşılamamış olmakla birlikte bu aritmide inflamasyonun AF için bir risk etkeni ya da bu patogeneze katkıda bulunan bir durum olup olmadığı da açık değildir. Basitçe direngen (persistan) AF sırasında oluşan atriyal yeniden biçimlenmenin sonucu olarak CRP düzeylerinin arttığı da düşünülmektedir (184,185). Yakınlarda yayımlanan bir metaanalize göre Liu ve ark. (111), çalışmalar arasında önemli heterojenite olsa da artmış CRP seviyelerinin başarılı EKV (elektriksel kardiyoversiyon) sonrası artmış AF nüksü ile ilişkili olduğunu ortaya koydular. Bu tezin amacı daha önce birçok çalışma ile ortaya konmuş olan atriyum fibrilasyonunun EKV ile SR'e çevrildikten sonra yinelemelerin zaten bilinen nedenlerini yeni bir çalışma ile ortaya koymak değildi. SA büyümesi, atriyum fibrilasyonu süresi, antiaritmik ilaç kullanmama, kontrol edilmemiş hipertiroidi gibi EKV sonrası nedenler zaten bilinmektedir. Oysa sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan CRP'nin atriyum fibrilasyonunda EKV başarısına etkisi ve işlem sonrasında yinelemelerle olan ilişkisi yeni ve tam aydınlatılmamış bir konudur. İnflamasyon ve AF arasındaki neden sonuç ilişkisi üzerine farklı hipotezler öne sürülmüş ve literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Keza atriyum fibrilasyonunda protrombotik durum ve tromboemboliye yatkınlık olduğu bilinen ve çok sayıda çalışma ile ortaya konmuş bir gerçektir. Sinüs ritmi sağlanmasıyla protrombotik durumun devam edip etmediği de birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Antikoagülan kullanan ve kullanmayan hastalarla yapılan çalışmalar vardır ve kullanan hastalarda protrombotik durumun vücuttaki bir göstergesi olan fibrin D-dimer daha düşük bulunmaktadır. Uzun süre SR korunmasıyla da mevcut protrombotik durumda gerileme olup olmadığı ya da SR sağlanmasına rağmen protrombotik durumun devam edip etmeyeceği sorusu ilgi çekmektedir. Her ne kadar temel amaçlarımız bunlar olsa da ekokardiyografik bulgular ile SR olan kontrol grubu ve AF'lu olgular da karşılaştırıldı. 89 AF'lu hastanın çoğu (%75,3) altı aydan daha uzun süredir AF olan olgulardı. EKV sonrası SR sağlama başarısı %74,8 idi. Sadece 23 hastada (% 25,2) SR sağlanamadı. Altı ay sonunda SR korunan olgular ise sadece 30 hasta (yaklaşık %30) idi. Bizim

çalışmamızda altı ay sonunda SR korunan olgularda CRP medyan değeri 0,22 mg/dl iken AF'ye nükseden grupta medyan değer 0,40 mg/dl olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,06$ ). İki yakın çalışmada Tveit ve ark. daha düşük bazal CRP seviyesine sahip hastaların EKV sonrası daha fazla kısa ve uzun dönem sinus ritmi devamıyla ilişkili saptadılar (171). Ancak çalışmada Tveit ve ark. (186), altı ay boyunca sinus ritmi devamıyla inflamatuvar belirteçler olan CRP ve IL-6 seviyelerinde düşme saptamadılar. Bu sonuç AF'li hastalardaki inflamatuvar durumun EKV ile SR sağlanmasından etkilenmediğini düşündürmektedir. Bu çalışmadaki sonucun aksine Climent ve ark.(187)'nin yaptıkları çalışmada EKV sonrası SR bir ay sonra devam eden hastalarda pre-EKV değerleri ile karşılaştırıldığına göre anlamlı azalma sağlanmıştır ( $p=0,03$ ). Bizim bulgularımız da Climent ve ark.(187) sonuçlarıyla uyumludur. Sinüs ritmi korunan olgulardaki CRP medyan değeri başlangıçta 0,54 mg/dl iken, 0,22 mg/dl'ye gerilemiştir. Tveit ve ark.'nin metaanalizinin aksine bu durum da bu hastalarda AF ya da komorbid etkenlerin inflamatuvar durumu oluşturduğu ve sinus ritminin EKV ile sağlanıp sürdürülmesiyle inflamasyonun düzeldiğini düşündürmektedir (187). Çalışmamızda kontrol grubu olan sinus ritminde olan hastalarda CRP medyan değeri 0,32 mg/dl, AF ayağında ise EKV öncesi bakılan CRP düzeyi 0,58 mg/dl saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Altı ay sonunda SR korunan hastalarda CRP medyan değeri 0,22 mg/dl iken başlangıçta EKV başarısız olan ve başarılı olup AF'ye dönen hastalarda CRP medyan değeri 0,48 bulundu ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Yine çalışmamızdaki SR korunan hastalardaki CRP medyan değeri 0,22 mg/dl iken EKV başarısız olan hastalarda CRP medyan değeri 0,67 mg/dl bulunması ( $p<0,05$ ) SR sağlanması ve korunmasıyla inflamasyonun azalabileceğini düşündürmektedir.

Çok sayıda çalışmada atriyum fibrilasyonunda tromboemboli oluşumuna katkı yapabilecek eşlik eden hiperkoagülabil durumun olasılığı araştırılmıştır. Bir çalışmada plazma protrombin fragmanı, trombin-antritrombin-3 düzeyleri mitral darlıklı AF hastalarında, MD olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştu (188,189). Elektriksel kardiyoversiyonun protrombotik durumu artırabileceği hipotezi üzerine yapılan bir çalışmada (Jacob K. ve ark.(190)) herhangi bir zamanda plazma medyan D-dimer ve protein C düzeylerinde fark bulunmaz iken, EKV sonrası erken dönemde plazma fibrinojen ve antitrombin-3 düzeylerinde önemli derecede azalma gösterdiler ve bu

durum trombin oluşumunu göstermekteydi. Bu çalışma kardiyoversiyon ile indüklenen trombogenezde hemostatik değişikliklerin olduğunu hastalar varfarin almasına rağmen düşündürmektedir (190). Atriyum fibrilasyonunun elektriksel kardiyoversiyon ile sinus ritmine döndürülmesiyle hiperkoagülabil durum oluşur ve plazma fibrin D-dimer seviyelerinde oluşan değişimler pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Bu açıdan bakıldığında kandaki pıhtılaşma durumunu öngörmeye protrombotik belirteçler yararlıdır ve genellikle EKV'dan hemen önce ve sonraki saatler ve günler içinde değişimler oluşur. Elektriksel kardiyoversiyon öncesi 24 saat içinde heparin verilen 7 hasta (grup 1) ve önceden etkin antikoagülasyon verilmiş 12 hastanın ( grup 2) iki gruba ayrılıp EKV öncesi ve sonrası 3,7 ve 14. günlerde D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin ölçüldüğü Lip GY ve ark.(191)'nın yaptığı çalışmada her iki grup arasında fibrinojen düzeylerinde fark bulunmayıp, D-dimer düzeyleri EKV öncesine göre grup 1'de 14. güne kadar azalırken, grup iki muhtemel antikoagülan etkisiyle fark göstermeyip bazal D-dimer seviyeleri daha düşük bulunmuş. Bizim çalışmamızda protrombotik belirteçler saatler ve günler içinde değil EKV öncesi ve başarılı EKV sonrası 6. ayda ölçülerek değişimlerin saptanması amaçlandı. Sinüs ritminde olan kontrol grubuna göre AF olan olgularda fibrinojen ve D-dimer düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ ;  $< 0,05$ ). Başarılı EKV uygulanıp SR korunan hastaların EKV öncesi ve altı ay sonraki D-dimer medyan değeri  $0,175 \text{ ug/ dl}$ ' den  $0,29 \text{ ug/ dl}$ 'ye yükseldi ve bu durum SR korunsa dahi trombotik sürecin devamını düşündürmektedir. Ancak benzer bir durum, fibrinojen, antitrombin-3, antikardiyolipinlerde gözlenmeyip, istatistiksel anlamlı olmayan değişimler izlendi.

## 6.SONUÇLAR

Atriyum fibrilasyonu en yaygın görülen, atriyumların anormal kontraksiyonuyla birlikte giden bir aritmidir. Sinüs ritmine (SR) göre mortalite, inme ve koroner olayların artmış insidansı ile birlikte. Son dekatta hız kontrolüne karşı ritim kontrolü çalışmaları ile ortaya çıkan sonuçlar yayınlanmış ve günlük pratiğimizi etkilemiştir. Atriyum fibrilasyonunda mortalite ve morbiditeyi düzeltmekte en az ritim kontrolü kadar hız kontrolü de etkilidir. Sinüs ritminin sağlanması amaçlanmışsa bunun en etkili yolu elektriksel kardiyoversiyondur. Uygun koşullarda uygulanırsa % 90'a varan kardiyoversiyon başarısı bildirilmiştir ve ilaçla yapılan kardiyoversiyona göre daha etkilidir. Hangi yolla yapılırsa yapılsın SR korunması hala sorundur. Sinüs ritmi elde edilmesi ve sağlandıktan sonra korunması AF süresi, altta yatan kalp hastalığı, sol atriyum çapı, kapak hastalığı, inflamasyon, akciğer hastalıkları ve diğer çok sayıda durum tarafından etkilenir.

Son zamanlarda inflamasyon, trombotik durum ve AF arasında neden sonuç ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin by-pass sonrası AF'nun en sık görüldüğü 48-72. saatlerde CRP düzeylerinin de zirve yaptığının saptanması AF'nun inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda bazal CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmemekle birlikte SR korunan hastalarda daha düşük bulundu. Yine altı ay sonunda SR korunan hastalarda CRP düzeyinin, EKV başarısız olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunması ve SR korunan hastalarda bazal CRP düzeyine göre düşüş gözlenmesi, CRP düzeyi düşük olanlarda AF nüksünün daha az olduğunu düşündürülebilir. Sinüs ritmi sağlanmasıyla CRP düzeylerindeki düşüş de inflamasyonun azaldığını telkin eder. Dolayısıyla çalışma sonucunda, inflamasyon atriyum fibrilasyonunun sebebi değil sonucudur, çıkarımı yapılabilir. Ancak eşlik eden başka hastalıklar AF'nun oluşmasını ve yinelemesini etkilemektedir.

Trombotik durum AF ile birlikte ve tromboembolik olaylardan sorumludur ve çalışmamızda altı ay sonra SR korunan olgularda D-dimer düzeyinin artması protrombotik durumun ve embolik olay riskinin devam ettiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda SR korunan olgularda antikoagülan kullanımı açısından bir grup oluşturulmadığı için antikoagülan kullananlarda protrombotik belirteçlerdeki değişim



verileri elde edilememiştir. Elektriksel kardiyoversiyon başarısı açısından incelendiğinde EKV başarılı olan 66 hasta ve başarısız olan 23 hastada CRP bazal düzeyleri arasında EKV başarılı grup lehine olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı düzeye erişmemiştir. Çalışmada yüksek duyarlı CRP (hsCRP) ölçümlerinin kullanılmamış olması ve EKV başarılı ve başarısız olan grupta sol atriyum çaplarındaki farklılığın bu duruma neden olabileceğini düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

1. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
2. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Goudevenos JA, Siogas K. Errors and pitfalls in the non-invasive management of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;104:125-30.
3. Van Gelder IC, Hemels MEW. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;8:943-9.
4. Chung MK. Randomized trials of rate vs rhythm control for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:43-53.
5. Hongo RH, Themistoklakis S, Raviele A, et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:864-8.
6. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Papathanasiou A, et al. Propafenone added to ibutilide increases conversion rates of persistent atrial fibrillation. *Heart* 2006;92:631-4.
7. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003;9:RA225-9.
8. Liu T, Li G. Is atrial fibrillation an inflammatory disease? *Med Hypotheses* 2005;64:1237-8.
9. Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083-92.
10. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136-49.
11. Madrid AH. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for a new target. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:94-8.

12. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91:1303–5.
13. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1284 –7.
14. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2006;108:346 –53.
15. Zarauza J, Rodriguez Lera MJ, Farinas Alvarez C, et al. Relationship between C-reactive protein level and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:125–9.
16. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1994;346:1313–4.
17. Roldán V, Marián F, Marco P, et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;136:956–60.
18. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, et al. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:377–80.
19. Marián F, Roldán V, Monmeneu JV, et al. Prothrombotic state and elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in mitral stenosis with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:862–4.
20. Sohara H, Amitani S, Kurose M, et al. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:106–12.
21. Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A, et al. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996;131:724–30.

22. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM et al. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407–11.
23. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in non valvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1080–7.
24. Lip GYH, DiMarco JP: Crawford kardiyoloji 2. cilt 2003;4: 10–1.
25. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*.1991;22: 983–988.
26. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence of atrial fibrillation and association of atrial fibrillation with prior and new thromboembolic stroke in older patients. *J Am Geriatr Soc*.1996;44: 521–523.
27. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence and incidence of cardiovascular disease in 1,160 older men and 2,464 older women in a long-term health care facility. *J Gerontol Med Sci*. 2002;57A: M45-M46.
28. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects ( the Cardiovascular Health Study ). *Am J Cardiol*. 1994;74: 236–241.
29. Mendelson G, Aronow WS. Underutilization of warfarin in older persons with chronic nonvalvular atrial fibrillation at high risk for developing stroke. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46:1423–1424.
30. Feinberg WM, Blackshear J L, Laupacis A, Kronmal K, Hart RG. Prevalence, age distribution and gender of patients atrial fibrillation. *Arch Int Med* 1995;155:469–73.
31. Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rtytm manegement and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.

32. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002; 347: 1825-33.
33. Probst P, Goldschlager N, Selzer A. Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. *Circulation* 1973; 48: 1282-7.
34. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 2D-8D.
35. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-63.
36. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death : The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
37. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE JR et al: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-7
38. Connolly SJ, Laupaucis A, Gent M et al: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55
39. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
40. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al: The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
41. Adalet K, Onat A, Keleş İ, Sansoy V. Türk erişkinlerinde elektrokardiyografik bulgularla aritmilerin prevalansı: Sekiz yıllık takip sonuçları. *Türk Kard Dern Arş* 2000; 28: 560 – 7.
42. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press, 1992:15–39.

43. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
44. Aïme-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577–86.
45. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883–91.
46. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;52:188–99.
47. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66.
48. Kolb C, Nürnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schomig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *Am J Cardiol*. 2001 Oct 15;88(8):853-7.
49. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:109-116.
50. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815–6.
51. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
52. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.

53. Allessie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RW, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. Armonk, NY: Futura, 1994:37–49.
54. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
55. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow up study. *Circulation* 2007;115: 3050-3056.
56. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation: Is one epidemic feeding the other? *JAMA* 2004;292:2519–20.
57. 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.
58. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969–74.
59. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
60. Prystowsky EN. Tachycardia-induced-tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. *Atrial Arrhythmias: State of the Art* Armonk, NY: Futura, 1995.
61. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99:3028–35.
62. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905–11.

63. 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.
64. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–7.
65. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:743–9.
66. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82:869–74.
67. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press, 1992:109–25.
68. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1269–70.
69. Ellis K, Ziada KM, Vivekananthan D, et al. Transthoracic echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus. *Am J Cardiol*. 2006; 97:421-425.
70. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369–82.
71. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156:2221–4.
72. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1622–6.



73. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155:2193–8.
74. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344: 1411–1420.
75. Labovitz AJ, Bransford TL. Evolving role of echocardiography in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;141: 518–527.
76. Leung DY, Black IW, Cranney GB, et al. Thromboembolic risk of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. *Am J Cardiol* 1997;79: 626–629.
77. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864–70.
78. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European Heart Rhythm Association. Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006,114(7):e257–354.
79. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic Stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to Stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;43:32–6.

80. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.
81. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999;30:834–40.
82. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic Stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687–91.
83. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic Stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;56:61–70.
84. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic Stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223–9.
85. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998;128:630–8.
86. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997; 58:163–9.
87. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452–9.
88. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous Stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993;24:1015–9.
89. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787–94.

90. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;121:1-3.
91. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545-7, A8.
92. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;92:160-3.
93. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961-9.
94. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:451-7.
95. Yang Y, Grosset DG, Li Q, et al. Identification of echocardiographic 'smoke' in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000;31:907-14.
96. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001;77:63-8.
97. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000;17:373-82.
98. Shiroshita-Takeshita A, Bianca BJM, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13:181-193.
99. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation *Int J Cardiol* 2007;115:135-143

100. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation *Circulation* 2001;104:2886–2891.
101. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation *Eur Heart J* 2004;25:1100–1107.
102. Liu T, Li GP, Huang TG. Anti-inflammatory therapies in atrial fibrillation *Int J Cardiol* 2005;104:359–360.
103. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia *Circulation* 1997;96:3542–3548.
104. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation *Am J Cardiol* 2004;93:1176–1178.
105. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–2891.
106. Suleiman M, Boulos M, Hammerman H, et al. Elevated levels of C-reactive protein are associated with new onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction *Eur Heart J* 2006;27(Suppl):44(abstr).
107. Patane S, Saviolo R, Patane F, Marte F, Pugliatti P. Inflammation, atrial fibrillation, and acute myocardial infarction *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl): 47(abstr).
108. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439–493.
109. Cosgrave J, Foley JB, Bahadur K, Bennett K, Crean P, Walsh MJ. Inflammatory markers are not associated with outcomes following elective external cardioversion *Int J Cardiol* 2006;110:373–377.

110. Buob A, Jung J, Siaplaouras S, Neuberger HR, Mewis C. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:559–563.
111. Liu T, Li G, , Li L, and Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49:1642–1648.
112. Boss CJ, Lip GYH. The role of inflammation in atrial fibrillation. *Int J Clin Practice*. 2005;59(8):870–872.
113. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349:1429–1435.
114. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relation of IL-6 and CRP to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-83.
115. Roldan V, Marin F, Blan AD. IL-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 24(2003),pp.1377-1380.
116. Özerkan F. Atrial fibrilasyon: Antikoagülasyon ve antikoagülan tedavide yenilikler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Ağustos 2002; Cilt 2,Sayı 4:510-517*.
117. Pepys MB, Hirschfield GM. C reactive protein a critical update. *J. Clin. Invest.*2003 111 (12): 1805–12.
118. Pradhan AD. C reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001; 286: 327–334.
119. Dehghan A. "Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes". *Diabetes*, 2007; 56: 872.
120. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:508–510.
121. Kannel WB. *Lipids* 2005 Dec; 40(12):1215-1220.

122. Olson ST, Bjork I. Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. *Sem. Thromb. Hemost.* 1994; 20 (4): 373–409.
123. Ogston D, Murray J. and Crawford GP. Inhibition of the activated C1s subunit of the first component of complement by antithrombin III in the presence of heparin. *Thromb. Res.* 1976; 9 (3): 217–222.
124. Van Boven HH and Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin. Hematol.* 1997;34 (3): 188–204.
125. Hughes GRV, Khamashta MA. The antiphospholipid syndrome *J R Coll Physic Lond* 1994; 28:301-4.
126. Mueller JF, Ratnoff OD, Heinle RW. Observation on the characteristic of unusual circulating anticoagulant. *J Lab Clin Med* 1951;38:254
127. Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M, et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors in myocard infarction: An association in recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986;i:113-15
128. Barbut D, Borer JS, Gharavi AE, et al. Prevalence of anticardiolipin antibody in mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. *Am J Cardiol* 1992;70:901-5
129. Eber B, Schumacher M, AuerGrumbach P, Toplak H, Klein W. Increased IgM anticardiolipin antibodies in patient with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty . *Am J Cardiol* 1992;69:1255- 8
130. Tsakiris DA, Marbet GA, Burkart F, Duckert F. Anticardiolipin antibodies and coronary heart disease. *Eur Heart J* 1992;13:1645-8
131. Eber B, Kronberger, Schaffer E, Brusee H, et al. Anticardiolipin antibodies are no marker of survived myocardial infarction. *Klin Woch* 1990;68:594- 6
132. Muir KW. Anticardiolipin antibodies and cardiovascular disease. *J R Soc. Med.* 1995 August;88 (8): 433- 36
133. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8): 983- 8

134. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-4.
135. Stafford R S, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156(22): 2537-41
136. van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for Stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936–43.
137. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of Stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;279:1273–7.
138. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–9.
139. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349–55.
140. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–62.
141. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent Stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
142. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on Stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
143. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588–93.

144. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–6.
145. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
146. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999;159:1322–8.
147. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic Stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to Stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993;43:32–6.
148. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.
149. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:215–7.
150. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;109:997–1003.
151. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia – induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(4):709- 15
152. Ozcan C, Jahangir A, Freidman PA, et al. Significant effects of AV nod ablation and long term survival in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2003;92(1):33- 7
153. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the



- PolishHow to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–86.
154. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934–41.
  155. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247–52.
  156. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:1262–77.
  157. Petri H, Kafka W, Rudolph W. Discrepant effects of oral and intravenous verapamil on A-V conduction in patients with ventricular preexcitation and atrial fibrillation. *Herz* 1983; 8:144–52.
  158. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138–44.
  159. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991; 84:1924–37.
  160. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:125–63.
  161. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1722–7.
  162. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63:925–9.

163. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649–54.
164. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:58–61.
165. Capucci A, Boriani G, Rubino I, et al. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994;43:305–13.
166. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:548–53.
167. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1345–7.
168. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542–7.
169. Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? *Circulation* 1990;82:2248–50.
170. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern [published erratum appears in *Circulation* 1991;83:1124]. *Circulation* 1990;82:1718–23.
171. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;267:3289–93.
172. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, et al. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;20:337–40.

173. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, et al. Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2003;91:1437–41.
174. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182:548–55.
175. Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750–5.
176. Levy S, Ricard P, Gueunoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997;96:253–9.
177. Lesser MF. Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;66:1267–8.
178. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348–50.
179. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J, et al. Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:764–8.
180. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41–6.
181. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53–9.
182. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, et al. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004;93:1495–9.

183. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–20.
184. Malouf J, Kanagala R, Al Atawi FO, et al. High sensitivity C-reactive protein-A novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1284-7.
185. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos D. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95: 764-7
186. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1544-8.
187. Vicente Climent, Francisco Marin, Luise Mainar, Vanessa Roldan, Amaya Garcia, Juan Gabriel Martinez, Gregory Y.H.Lip. Influence of electrical cardioversion on inflammation and indexes of structural remodelling in persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;11.044.(published online 31 Jan. 2008).
188. Asakura H, Hifumi S, Jokji H et al. Prothrombin fragment F1+2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation. *Blood Coag Fibrin* 1992; 3: 469–73.
189. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990; 21: 47–51.
190. Jacoba K., Talwarb S, Coppleshon A, Gilbert TJ, Haywood GA. Activation of coagulation occurs after electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation despite optimal anticoagulation with warfarin. *International Journal of Cardiology* 2004; 95: 83– 88.

191. Lip GY, Rumley A, Dunn FG, Lowe GD. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer in patients with atrial fibrillation: effects of cardioversion to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1995 Oct;51(3):245-51.