

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK ATRİYAL FİBRİLASYON BULUNAN
HASTALARDA KARDİOVERSİYON SONRASI SİNÜS RİTMİNİN
İDAMESİNDE STATİN TEDAVİSİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Kenan DEMİR

Tez Danışmanı

Yrd. Doç.Dr.İlknur CAN

Konya 2007

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR.....	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL –METOD.....	35
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	43
6. ÖZET.....	46
7. SUMMARY.....	48
8. KAYNAKLAR.....	50
9. TEŞEKKÜR.....	61

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin converting enzim

AF: Atriyal fibrilasyon

CK: Creatine kinase

DKMP: Dilate kardiyomiyopati

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati

hsCRP: Yüksek sensitif C reaktif protein

HT: Hipertansiyon

INR: Uluslararası normalize edilmiş oran

KY : Kalp yetmezliği

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MD: Mitral darlığı

ME: Miyokard enfarktüsü

NO: Nitrik oksit

PAF: Paroksismal atriyal fibrilasyon

RAAS: Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi

RKMP: Restriktif kardiyomiyopati

SA: Sol atriyum

SAA: Sol atriyal apendiks

SEK: Spontan eko kontrast

TEE: Transözefagiyal ekokardiyografi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

WPWS: Wolf Parkinson White sendromu

1.GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), 60 yaş üzeri tüm inmelerin 1/3'ünden sorumlu, morbidite ve mortalitesi yüksek olan klinik uygulamada en sık gözlenen aritmidir. Hastaların bir kısmında başlangıçta kendiliğinden sonlanan AF atakları kronik hale gelir ve sinüs ritminin sağlanması için kardiyoversiyon gerekir. Atriyal fibrilasyon, atriyumun elektrofizyolojik, yapısal ve kontraktıl özelliklerini değiştirir ve AF'nin tekrarlaması kolaylaşır. Atriyal fibrilasyon'un oluşmasında etkili diğer faktörler, fokal inflamasyon, endotel/endokard disfonksiyonu, oksidatif stres, iskemi ve otonom sinir sistemi aktivitesidir. Son zamanlarda atriyumdaki yapısal değişiklikleri dolayısıyla AF'nin sürekliliğini kolaylaştırmada inflamasyonun rolü üzerine ilgi artmıştır. İnflamasyonun katkısına dair ilk kanıtlar kardiyak cerrahi sonrası AF sıklığının artması (%25-40) ve AF'nin perikardit ve miyokardit ile ilişkisidir. Chung ve ark., yüksek sensitif C reaktif protein (hsCRP) seviyelerini AF'li hastalarda yüksek, persistan AF'si olanlarda paroksizmal AF'si olanlara göre daha yüksek bulmuştur. Sistemik inflamasyon varlığı (hsCRP seviyesinde yükseklik ile gösterilen), AF'nin sürekliliğiyle ilişkili bulunmuştur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda statinlerin inflamasyon belirteçlerinde azalmaya neden olduğu ve inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin sinüs ritminin devamında etkili oldukları gösterilmiştir. Biz çalışmamızda kronik AF'li hastalarda atorvastatin tedavisinin elektriki kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin idamesinde ve inflamasyon belirteçleri üzerinde etkisi olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atrial Fibrilasyonda Temel Bilgiler

2.1.1. Tanım

Atrial fibrilasyon, düzensiz atriyal aktivasyon ve bunun sonucu olarak atriyumda mekanik fonksiyonlarda bozulma ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. Atrial fibrilasyonda elektrokardiyografik olarak düzenli P dalgalarının yerini büyüklük, şekil ve zamanlama olarak değişken hızlı fibrilasyon dalgaları alır. Atriyovenriküler iletimin normal olması durumunda ventriküler yanıt düzensiz ve sıklıkla hızlıdır. Atrial fibrilasyon'da ventriküler yanıt atriyovenriküler düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine ve ilaçların etkisine bağlı olarak değişir. Atriyovenriküler blokla birlikte idiyovenriküler veya idiyonodal ritm varlığında veya ilaç etkisi ile bazan düzenli RR aralıkları da görülebilir. Hızlı, düzensiz, sürekli ve geniş QRS'li bir taşikardi, dal bloğu ile birlikte AF'yi veya aksesuar yol üzerinden iletimli bir AF'yi akla getirmelidir (1).

2.1.2 Sınıflama

Elektrokardiyografi paternine dayanan epikardiyal yada endokaviter kayıtlara, atriyal elektrik aktivitenin haritalanmasına veya klinik özelliklerine göre AF'nin çeşitli sınıflandırmaları yapılmıştır (2).

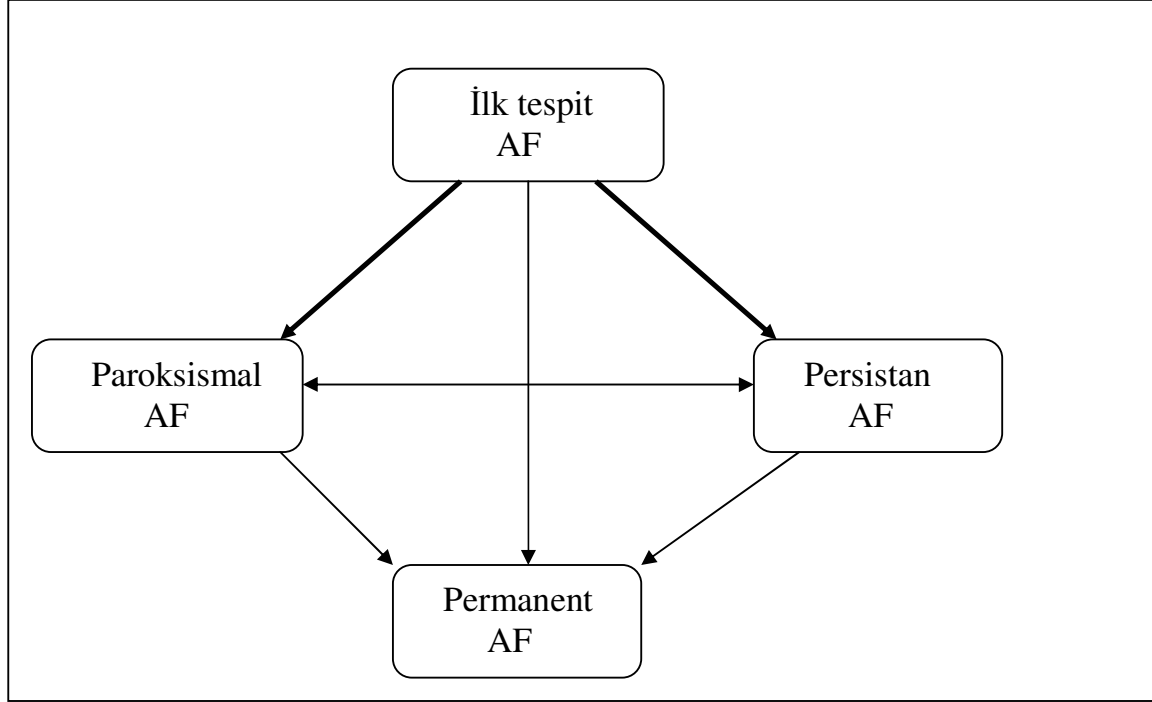
Klinik Sınıflama

- a. *Paroksismal AF (PAF)* : Atrial fibrilasyon, aralıklarla ortaya çıkar ve kendiliğinden sinüs ritmine döner.
- b. *Persistan AF*: Atrial fibrilasyon, kardiyoversiyon ile başarılı şekilde sinüs ritmine döner.
- c. *Permanent AF*: Atrial fibrilasyon, kardiyoversiyona karşı dirençlidir ve sinüs ritmine dönmeden AF olarak devam eder.

Klinisyen ilk tespit edilen AF atağını asemptomatik yada kendini sınırlayıcı olsada dikkatle incelemeli, atağın süresi ve muhtemel daha önceki ataklar hakkında bilgi sahibi olmalıdır (Şekil1). İki yada daha fazla epizod varsa AF “rekürren” olarak düşünülür, eğer AF kendiliğinden sonlanıyorsa “rekürren paroksismal AF” olarak adlandırılır. Atrial fibrilasyon 7 günden uzun sürüyorsa persistan AF olarak adlandırılır. Farmakolojik tedavi yada elektriki kardiyoversiyonla sonlandırılması tanımlamayı değiştirmez. İlk tespit edilen AF paroksismal

yada persistant olabilir. Persistent AF kategorisi, uzun süreli AF'yi içerir (1 yıldan uzun süreli) ve genellikle permanent AF'ye ilerler (2).

Şekil 1. Atriyal Fibrilasyon Çeşitleri



Etiyolojiye göre sınıflama

a. *Birincil (lone) AF*: Lone AF terimi 60 yaşından genç ve kardiyopulmoner hastalıkların klinik yada ekokardiyografik kanıtının olmadığı bireylerdeki AF'dir. Bu hastalar tromboembolizm ve mortalite açısından iyi bir prognoza sahiptirler. Zaman geçtikçe lone AF'li hastalar yaşlanma yada sol atriyum genişlemesi gibi kardiyak bozuklukların gelişmesi nedeniyle bu tanımın dışına çıkarlar, tromboembolizm ve mortalite riskleri artar (2).

b. *İkincil AF*: Akut miyokart enfarktüsü (ME), kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertroidizm, akut akciğer ödemi, pulmoner emboli gibi hastalıklarla birlikte alkol ve çeşitli ilaç kullanımı sonucu oluşan AF'dir. Bu gibi durumlarda AF, primer problem değildir ve altta yatan sorunun giderilmesi genellikle aritmeyi sonlandırır (2).

Atriyal fibrilasyon'un ortaya çıkması kalp kapak hastalıkları, hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati (HKMP ve DKMP), iskemik kalp hastalıkları gibi kronik sebeplerle de ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklar atriyumda inflamasyon ve genişleme gibi yapısal değişikliklere yol açarlar (3). Atriyal fibrilasyon ile ilişkili ilginç bir durum Wolff Parkinson

White sendromudur (WPWS). Çoğu olguda aksesuar yolun ortadan kaldırılması aritminde düzelmesine neden olur (4).

Hasta sinüs sendromlu hastalarda AF gelişimine sıklıkla rastlanır. Uzun sinüs duraklamalarına ve sinüs bradikardisine eşlik eden atriyal refrakterlikteki düzensizlik aritmi başlamasının nedeni olarak kabul edilmiştir (5). İlginç olarak lone AF olarak adlandırılan çoğu hasta AF ataklarını sinüs bradikardisi sırasında gece yaşar, bu durum da benzer mekanizmaları akla getirir. Genç sağlıklı atletlerde görülen AF de benzer şekilde vagal tonusda artışa bağlı olarak meydana gelir (6).

2.1.3 Epidemiyoloji ve Prognoz

Atriyal fibrilasyon, klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmidir. Hastaneye yatırılarak takip edilen kardiyak ritim bozukluklarının 1/3'ünü oluşturur. Kuzey Amerikada 2,3 milyon, Avrupa Birliğinde 4,5 milyon kişinin paroksizmal yada persistent AF'ye sahip oldukları tespit edilmiştir. Son 20 yılda popülasyonun yaşlanması, kronik kalp hastalıklarının yaygınlığının artması ve ambulatuvar cihazların kullanılarak daha sık tanı konulması nedeniyle hastaneye başvuran AF'li hasta sayısı % 66 artmıştır (2).

Prevalans

Atriyal fibrilasyon'un hesaplanan prevalansı genel popülasyonda % 0,4-1 arasındadır, 80 yaş üstündeki hastalarda yaşla birlikte %8'lere ulaşmaktadır. Erkekler arasında yaşa bağlı prevalansdaki artış genel ortalamanın üzerindedir, kadınlarda ise bu artış sabittir. Atriyal fibrilasyon'lu hastaların ortalama yaşı 75'dir. Yetmiş beş yaş altı AF'li kadın ve erkek hastaların sayısı yaklaşık olarak eşitken, 75 yaş üzerinde AF'li hastaların % 60'ı kadın, %40'ı erkektir (2). TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında 40-59 yaş grubunda atriyal fibrilasyon/flutter prevalansı 1990'da %0.63 , 1998'de %0.16, 60 yaş üzerindeki grupta ise prevalans 1990'da %1.2, 1998'de %2.1 bulunmuştur (7). Topluma dayalı çalışmalarda kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan AF'li hastalar tüm vakaların %12'sinden azını oluşturmaktadır (8). Ancak vaka serilerinde lone AF oranı bazen % 30' dan daha fazla rapor edilmiştir (9).

İnsidans

Prospektif çalışmalarda AF insidansı, 40 yaşından gençlerde % 0,1'den azken bu oran 80 yaş üzerindeki kadınlarda % 1.5'in, erkeklerde % 2'nin üzerindedir. Kalp yetmezliği (KY) nedeniyle takip edilen hastalarda 3 yıllık insidans yaklaşık % 10'dur (10).

Prognoz

Atriyal fibrilasyon, inme, KY ve tüm nedenlere bağlı mortalitede uzun dönemde özellikle kadınlarda artmış risk ile ilişkilidir (11). Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda mortalite hızı, normal sinüs ritmindeki hastalara göre ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak 2 kat artmıştır (12). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) gibi büyük çalışmalarda AF'nin mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (13,14). Kalp yetmezliği, AF'yi indüklerken, AF'de KY'yi kötüleştirir ve bu iki durumun birlikte olduğu bireyler kötü prognoza sahiptirler (15).

Non-valvüler AF'li hastalarda iskemik inme hızı her yıl için % 5'dir, ve bu AF'si olmayan kişilere göre 2-7 kat daha fazladır (2). Framingham Kalp Çalışmasında, Romatizmal Kalp Hastalığı ve AF'nin birlikte olduğu hastalarda inme riski, yaşları eşleştirilmiş kontrol grubuna göre 17 kat daha fazla iken, non-romatizmal hastalara göre ise risk 5 kat fazladır. İnme riski yaşla birlikte artmaktadır, 50-59 yaşları arasında yıllık risk AF'li hastalarda % 1.5 ken, 80-89 yaşları arasında bu oran % 23.5'lere çıkmaktadır (16).

2.1.4 Patofizyolojik Mekanizma

A. Atriyal Faktörler

a. Atriyal Fibrilasyon Nedeni Olarak Atriyal Patoloji

Atriyal fibrilasyon'da meydana gelen en sık histopatolojik değişiklik atriyal fibrozis ve atriyal kas kalınlığında kayıptır. Fakat bu durumu eşlik eden kalp hastalığına bağlı olan değişikliklerden ayırd etmek zordur. Atriyal fibrozis, AF başlangıcını tetikleyebilir ve fibröz bantların normal atriyal liflerle yer değiştirmesi iletimdeki homojenite kaybından sorumlu olabilir (17). İnterstisyel fibrozis, atriyal miyositlerin apoptozisine, miyofibrillerin, glikojen granüllerinin ve hücreleri bir arada tutan ve iletişimi sağlayan elektriksel bağlantılarının kaybına bağlıdır. Bu durum AF'ye eşlik eden KY'deki atriyal dilatasyonu tetikleyen neden olabilir (18). Daha hafif fibrozisi olan kapak hastalarında kardiyoversiyon daha başarılı olmaktadır ve bu fibrozisin persistant AF gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (2). Atriyumun dilatasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) dahil birçok moleküler yolu aktive etmektedir. Gerilmeye bağlı olarak Anjiyotensin-2 salınımı artmakta ve atriyal dokudan anjiyotensin converting enzim (ACE) salınımı artmaktadır (19). Anjiyotensin inhibisyonu, fibrozisi azaltarak AF'yi önleyebilir (20). Kalp yetmezliğinde görülen elektriksel sessiz bölgeler (skar dokusu), voltaj azalması, iletim yavaşlaması yaşa bağlı atriyum

değişiklikleriyle benzerdir (21). Atriyal fibrilasyon etiyolojisi ve predispozan faktörler Tablo1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Atriyal Fibrilasyon Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler

Elektrofizyolojik bozukluklar

Artmış otomatisite ve iletim bozuklukları

Atriyal basınç artışı

Kapak hastalıkları

Miyokardiyal hastalıklar

Sistemik veya pulmoner hipertansiyon

İntrakardiyak kitleler

Atriyal iskemi

Koroner arter hastalığı

İnflamatuvar ve infiltratif atriyal hastalıklar

Perikardit, amiloidoz, miyokardit

Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler

İlaçlar

Alkol, kafein

Endokrin bozukluklar

Hipertiroidi, feokromasitoma

Otonomik değişiklikler

Parasempatik aktivite artışı

Sempatik aktivite artışı

Atriyum duvarının primer veya metastatik hastalıkları

Postoperatif

Kalp, akciğer ve özofagus operasyonları

Konjenital kalp hastalıkları

Nörojenik

Subaraknoid kanama

Hemorajik olmayan inme

İdiyopatik (lone AF)

Ailesel AF

b. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları

Mevcut veriler otomatisite veya multipl-reentran dalgaları içeren fokal bir tetik mekanizmasını göstermektedir. Ancak bu mekanizmalar tam olarak birlikte olmayabilir. Atriyal fibrilasyon için kaynak olabilecek bir odağın tanımlanabileceğini ve bu kaynağın ablasyonunun AF'yi durdurabileceğini gösteren gözlemler fokal bir odağın olduğunu desteklemektedir (22). Pulmoner venler bu hızlı atriyal vuruların en sık kaynağı olmakla beraber bu odak superior vena cava, Marshall ligamenti, sol posterior serbest duvar, crista terminalis, koroner sinüsde de bulunabilir (23). Histolojik çalışmalarda elektriksel özellikleri olan kardiyak hücrelerin pulmoner venlerin içine doğru uzandığı ve AF'nin primer olarak bu pulmoner venler tarafından tetiklendiği tespit edilmiştir (24). Atriyal fibrilasyon'lu hastaların pulmoner venlerindeki atriyal doku kontrol grubundaki hastalara göre veya AF'li hastaların atriyumunun kalan kısmına göre daha kısa refraktör periyoda sahiptir. Bu iletimdeki heterojenite reentran ve devamlı AF'yi doğurabilir (25). Multipl dalga hipotezinde herhangi bir zamandaki dalgaların sayısı refraktör periyoda, kitleye ve atriyumun farklı yerlerindeki ileti hızına bağlıdır. Kısa refraktör periyodlu ve gecikmiş iletimi olan büyük bir atriyal doku, dalgaların sayısını artırır ve sürekli AF'ye neden olabilir. Multipl elektrodlerden kaydedilmiş veriler insanlardaki multipl dalga hipotezini desteklemektedir (2).

c. Atriyal Elektrisel Yeniden Yapılanma

Farmakolojik ve elektriki kardiyoversiyon, AF süresi 24 saatten kısa ise daha başarılıdır, bununla beraber daha uzun süreli AF'de sinüs ritminin sağlanması daha az olasıdır (26). Elektriksel refraktör süresindeki değişiklikler ve yeniden şekillenmeye ek olarak uzamış AF, atriyal kontraktileti bozar. Dirençli AF periyodu sonrası sinüs ritmi sağlansa bile atriyal kontraksiyonun düzelmesi günler ve haftalar sürebilmektedir ve bu kardiyoversiyon sonrası antikoagülasyon süresi hakkında önemli ipuçları vermektedir (2).

d. Atriyal Fibrilasyon'u Destekleyen Diğer Faktörler

Atriyal fibrilasyon oluşumunda RAAS'ın önemi ile ilgili veriler çoğalmaktadır (27). Amiodorona birlikte irbesartan, yalnızca amiodorona göre kardiyoversiyon sonrası tekrarlayan AF gelişimi açısından daha düşük insidansa sahiptir (28). RAAS inhibisyonu yalnız başına veya diğer tedavilerle kombine olarak AF oluşumunu veya devamını birkaç mekanizmayla önleyebilmektedir (29). Bunlar daha düşük atriyal basınç ve duvar stresi, sol atriyum (SA) ve sol ventrikülde yapısal yeniden şekillenmenin (fibrozis, dilatasyon, hipertrofi) önlenmesi, nörohormonal aktivasyonun inhibisyonu, kan basıncının kontrol altına alınması, KY'nin önlenmesi, hipokalemiye engel olması gibi etkileri sayılabilir. Trandolapril

ile tedavi, akut ME'yi takiben gelişen sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda AF gelişimini azaltmıştır. Ancak bu etkinin atriyumdaki yeniden şekillenmenin geri döndürülmesinden mi, yoksa başka bir sebepten mi kaynaklandığı tam olarak açıklanamamıştır (30).

B.Atriyoventriküler İleti

a. Genel Özellikler

Aksesuar yol ve his-purkinje disfonksiyonu yokluğunda atriyoventriküler düğüm, AF sırasındaki iletiyi sınırlar (31). Atriyoventriküler düğüme giren çok sayıda atriyal impulslardan 2 tanesi baskın olarak görülmektedir; bir tanesi crista terminalis aracılığıyla posteriora yönelmiş olan ve diğeri interatriyal septum vasıtasıyla anteriyora uzanandır. Atriyoventriküler iletimi etkileyen diğer faktörler atriyoventriküler düğümün intrinsek refraktörlüğü, gizli ileti ve anatomik yapısıdır. Gizlenmiş iletim, AF sırasında oluşacak ventrikül yanıtının belirlenmesinde atriyoventriküler düğümün refraktörlüğünü değiştirerek ve atriyal uyarıları bloke ederek veya yavaşlatarak etkin bir rol oynamaktadır. Artmış parasempatik ve azalmış sempatik aktivite, atriyoventriküler düğüm üzerine negatif dromotropik etki yapar. Bunun tersi yani azalmış parasempatik, artmış sempatik aktivite durumunda da sözkonusudur (32). Vagal tonosite aynı zamanda atriyoventriküler düğümdeki gizli iletim üzerine olan negatif kronotropik etkileri artırır (33). Atriyal fibrilasyon sırasında vagal tonusu artırarak ventriküler hızı azaltma etkisi olan digitaler, istirahat sırasındaki AF hızını egzersiz sırasındakine göre daha etkili kontrol eder (2).

b. Preeksitasyon Sendromlarında Atriyoventriküler İleti

Atriyal fibrilasyon sırasında bir aksesuar yol vasıtasıyla olan iletiler tehlikeli ventriküler ritimlere sebep olabilmektedir. Wolf Parkinson White Sendrom'lu hastalardaki AF, atriyoventriküler reentran şekle dönüşürse bu durum ölümcül ventriküler fibrilasyonların oluşumuna neden olabilir (2). Refraktörlüğü uzatan ve atriyoventriküler düğümdeki iletiyi yavaşlatan (digital, verapamil, diltiazem gibi) ilaçlar aksesuar yol üzerindeki iletiyi durduramaz ve ventriküler hızı artırabilirler, bundan dolayı bu ilaçların kullanımı kontrendikedir (34).

C. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik ve Miyokardiyal Sonuçları

Atriyal fibrilasyon sırasında hemodinamik fonksiyonu etkileyen faktörler şunlardır; senkron atriyal mekanik aktivitenin azalması, düzensiz ventriküler yanıt, hızlanmış kalp atımı ve koroner kan akımının azalmasıdır. Atriyal kontraksiyonun azalması kalp debisini belirgin şekilde azaltır, bu durum özellikle mitral darlığı (MD), hipertansiyon (HT), HKMP, restriktif

kardiyomyopati (RKMP) gibi diastolik ventriküler dolumun bozulduğu durumlarda belirgindir. Miyokardiyal kontraktilite siklus uzunluğundaki değişkenlik nedeniyle AF sırasında değişkenlik gösterir (35). Persistan AF'li hastalarda sağ ve sol atriyum ortalama hacimleri zamanla artar, sinüs ritminin sağlanması ve devamı sağlanabilirse bu hacimler azalır (36). Atriyal fibrilasyon'la birlikte olan diğer hemodinamik özelliklerin, sinüs ritmi sağlandıktan sonra düzelebileceği görüşü her zaman doğru değildir (37). Atriyal fibrilasyon sırasında artmış ventriküler hız atriyal fonksiyon üzerine olan etkilerinin yanında mitral yetersizliğini artırabilir ve dilate kardiyomyopatiye neden olabilir (taşikardinin oluşturduğu kardiyomyopati) (2). Taşikardinin oluşturduğu kardiyomyopatiyi açıklamak için farklı hipotezler ileri sürülmüştür, bunlardan bazıları myokardiyal enerji azlığı, iskemi, anormal kalsiyum regülasyonu ve yeniden yapılanmadır, ancak gerçek mekanizma hala açık değildir (38).

D. Tromboembolizm

Atriyal fibrilasyon'da sistemik arteriyel tıkanıklık ve iskemik ataklar SA'dan kaynaklanan tromboembolik olaylara bağlanmasına rağmen, tromboembolizmin patogenezi karışıktır (2). Atriyal fibrilasyon'lu hastada inmenin %25'lik kısmı intrinsek kardiyovasküler hastalıklar, diğer kardiyak emboli kaynakları ve proksimal aortadaki ateromatöz patoloji nedeniyle olmaktadır (39). Atriyal fibrilasyon'lu hastalardaki yıllık inme riski, eşlik eden risk faktörlerine bağlı olmakla birlikte %3-8 arasındadır (16). Atriyal fibrilasyon'lu yaşlı hastaların yaklaşık yarısı serebrovasküler hastalık için major risk faktörü olan HT'na sahiptir ve yaklaşık % 12'sinde karotis arter stenozu gözlenir (2).

a. Trombüs Oluşumunun Patofizyolojisi

Sol atriyal apendiksdeki staz nedeniyle trombüs oluşumu AF'li hastalardaki kardiyembolik iskemik atakların başlıca kaynağı olarak öngörülmektedir. Bu trombüsler transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile görüntülenemeyebilir, transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) ise sol atriyal apendiksin (SAA) değerlendirilmesinde ve trombüs formasyonunun araştırılmasında daha duyarlı ve özgül bir methoddur (40). Atriyal fibrilasyon'dan sinüs ritmine dönüş sürecinde SA ve SAA'ye yönelik yapılan seri TEE çalışmalarında, AF sırasındaki organize mekanik kontraksiyonun azalmasıyla ilişkili olarak SAA'in akım hızlarının azaldığı gösterilmiştir (41). Trombüs iskemik atak geçiren AF'lu hastalarda, iskemik atak geçirmeyenlere göre daha sık bulunmuştur (42). Trombüs formasyonunun klinik olarak değerlendirilebilmesi için AF'nin yaklaşık 48 saattir devam ediyor olması gerekmele beraber, TEE ile daha kısa sürede trombüs tespit edilebilmektedir (43).

Başarılı kardiyoversiyon sonrası (elektriki, farmakolojik yada spontan olmasına bakılmaksızın) SAA'de ki stunning (geçici kasılma bozukluğu) tromboembolik olay riskinde artışa neden olur. Atriyal stunning, kardiyoversiyondan hemen sonra maksimum düzeydedir, genellikle birkaç gün içerisinde hızlı bir şekilde düzelir, ancak bazen AF süresine bağlı olarak bu süre 3-4 haftayı bulabilir (44). Tromboembolik olayların % 80'i kardiyoversiyon sonrası ilk 3 günde ve hemen hemen hepsi ilk 10 günde ortaya çıkar (45). Transözefajiyal ekokardiyografi çalışmaları birçok hastada trombüsün rezolüsyonunu göstermektedir (46). Bazen AF süresinin kısa olduğu durumlar ve bazı belirgin eşlik eden şartlarda stunning daha hafif olabilir. Antikoagülasyon, kardiyoversiyon süresince ve sonrasında 4 hafta boyunca, 48 satten daha uzun süreli yada süresi bilinmeyen AF'lu (lone AF dahil) tüm hastalara kontrendikasyon yoksa uygulanmalıdır. Atriyal fibrilasyon süresince SA ve SAA içine azalmış akım spontan eko kontrast (SEK) , trombüs formasyonu ve embolik olaylarla ilişkili bulunmuştur (47). Özellikle SEK, TTE ve TEE'da azalmış akım durumlarında tespit edilir (48). Spontan eko kontrastın, AF'nin neden olduğu staz belirleyicisi olduğuna dair kanıtlar vardır (49). Fakat SEK'in ileriye dönük tromboembolik risk sınıflamasında kullanımı tartışmalıdır. Sol atriyal apendiks akım hızı atriyal flutterli hastalarda, sinüs ritmindeki hastalardan genellikle daha az, AF'li hastalardan daha yüksektir. Ancak atriyal flutter ile ilişkili sol atriyal trombüs ve tromboembolizmin daha az gözlenmesi ile bu durumun ilişkili olup olmadığı kesin değildir. Atriyal fibrilasyon'da olduğu gibi atriyal flutterde de kardiyoversiyon sonrası azalmış apendiks boşaltıcı akımı nedeniyle potansiyel bir tromboembolizm riski mevcuttur ve benzer şekilde antikoagülasyon tavsiye edilir (50).

b. Klinik Etkileşimler

Atriyal fibrilasyon'da kompleks tromboembolik mekanizmalar mevcuttur. Atriyal fibrilasyon için risk faktörleri olan atriyal staz ve endotelial disfonksiyon, sistemik ve lokal hiperkoagülabiliteye neden olarak tromboembolizme neden olur. Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda HT ve inme arasındaki güçlü ilişki muhtemelen SAA'daki oluşan trombüs kaynaklıdır ancak HT, AF'li hastalarda nonkardiyak emboli riskini de artırmaktadır (51). Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda yaşla birlikte inme riskinde artış gözlenir. Yaşlanma ateroskleroz için bir risk faktörüdür ve AF'den bağımsız olarak aortik arkta oluşan plaklar, inmeye neden olmaktadır (52). Kalp yetmezliği hikayesi yada TTE ile gösterilen sol ventrikül disfonksiyonu, antitrombotik tedavi almayan AF'li hastalarda iskemik inme riskinin tahminini sağlar (53). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, AF'li hastalarda sol atriyal trombüs ve nonkardiyak inme ile ilişkili bulunmuştur (54).

2.1.5.Nedenler, İlişkili Durumlar, Klinik Göstergeleri ve Yaşam Kalitesi

A. Nedenleri ve İlişkili Durumlar

a. Atriyal Fibrilasyon'un Geri Dönüşümlü Nedenleri

Atriyal fibrilasyon, bazen akut geçici nedenlerle ilişkili olabilir, bunlar alkol alımı, cerrahi, ME, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli veya diğer akciğer hastalıkları, hipertroidizm ve diğer metabolik bozukluklardır. Bu durumlarda altta yatan nedenin başarılı tedavisi sıklıkla AF'yi ortadan kaldırır. Akut ME sırasında oluşan AF, enfarktüs öncesi yada sinüs ritmindeki ME'ye göre daha kötü prognozludur (55). Eğer AF, atriyal flutter, WPWS yada atriyoventriküler nodal reentren taşikardi ile ilişkili ise altta yatan primer aritminin tedavisi, rekürren AF insidansını azaltır yada ortadan kaldırır. Yine AF, kardiyak ve torasik cerrahi sonrasında sık görülen erken bir komplikasyonudur (2).

b. Kalp Hastalığı ile İlişkili Olmayan Atriyal Fibrilasyon

Paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastaların yaklaşık %30-45'i, persistent AF'li hastaların %20-25'i belirgin bir neden olmadan genç hastalarda ortaya çıkar (lone AF) (9). Atriyal fibrilasyon, genellikle bir nedenle ortaya çıksada, izole veya ailesel olarak da görülebilir (56).

c. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Tıbbi Durumlar

Obezite, AF gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Klinik risk faktörlerine uyarladıktan sonra AF riskindeki artış sol atriyum dilatasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Vücut kitle indeksi arttıkça sol atriyum çapı artar. Bu bulgular obezite, AF ve inme arasında fizyolojik bir ilişki olduğunu göstermiştir (57).

d. Kalp Hastalığı ile İlişkili Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon ile ilişkili spesifik kardiyovasküler hastalıklar; valvüler kalp hastalıkları (mitral kapak hastalığı), KY, koroner arter hastalığı (KAH), HT'dur. Ek olarak AF, HKMP, DKMP veya atriyal septal defekt gibi konjenital hastalıklarla ilişkili olabilir. Potansiyel olarak RKMP (amiloidoz, hemokromatozis, endomyokardiyal fibrozis), kardiyak tümörler, konstriktif perikardit, mitral yetmezliği (MY) ile birlikte veya izole mitral kapak prolapsusu ve anülüs kalsifikasyonu, korpulmonale, idiyopatik sağ atriyum dilatasyonu, uyku apne sendromu gibi durumlarla birliktelik görülebilir (2).

e. Ailesel Atriyal Fibrilasyon

Ailesel AF, bir ailedeki sık lone AF'yi tanımlar, ancak ailesel kardiyomyopati gibi diğer genetik hastalıklara sekonder AF'den ayırt edilmelidir. Bu yatkınlık ailesel aritmi hassasiyetine dayanmaktadır, ancak ailesel geçiş mekanizması açık değildir. Ayrıca bu geçiş ailesel HT, DM ve KY öyküsü olanlarda da izlenmektedir (58). Ailesel AF'den sorumlu moleküler defekt tam olarak bilinmemektedir, bazı ailelerde AF ile ilişkili spesifik kromozomal lokuslar belirgin genetik mutasyonları düşündürmektedir (59).

f. Atriyal Fibrilasyon Başlangıcında Otonomik Etkiler

Atriyal fibrilasyon başlangıcında otonomik etkiler önemli bir rol oynamaktadır. Genel olarak vagal AF gece yada yemek sonrası ortaya çıkar, adrenerjik AF ise tipik olarak tüm gün boyunca ortaya çıkabilir (60). Daha yaygın formu olan vagal AF'li hastalarda adrenerjik bloke edici ilaçlar yada digitaler semptomları ağırlaştırabilir. Adrenerjik tip AF'de ise β blokerler ilk tedavi seçeneğidir (2).

B.Klinik Göstergeleri

Atriyal fibrilasyon, çarpıntı hissine neden olabilir, belirgin hemodinamik ve tromboembolik sonuçlar ortaya çıkarabilir yada bilinmeyen bir süre asemptomatik seyredebilir. Ambulatuvar EKG kayıtları, AF süresince bireylerin semptomatik-aseptomatik süreçler yaşayabileceğini göstermiştir (61). Bazı hastalar semptomları yalnızca PAF süresince yaşarlar. Eğer semptom varsa bu semptomlar ventriküler cevabın hızı ve düzeni, hastanın fonksiyonel kapasitesi, AF'nin süresi ve kişisel faktörlere bağlı olarak değişir (62). Atriyal fibrilasyon'un ilk ortaya çıkışı embolik komplikasyonlarla yada KY'nin şiddetlenmesi ile olabilir. Fakat pek çok hasta çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, yorgunluk, bayılma şikayetleri ile başvururlar. Atriyal fibrilasyon başlangıç ve sonlanma epizodlarında atriya salınan atriyal natriüretik peptite bağlı olarak poliüri ortaya çıkabilir. Özellikle aritmiden haberdar olmayan hastalarda sürekli ve hızlı ventriküler yanıt taşikardiye neden olabilir. Senkop yaygın olmayan bir komplikasyondur, fakat sinüs düğüm disfonksiyonu olan hastalarda kardiyoversiyon sonrasında yada HKMP ve aort darlığı olan hastalarda hızlı ventriküler yanıtla bağlı olarak ortaya çıkabilir (2).

C. Yaşam Kalitesi

Atriyal fibrilasyon'lu hastalarla, benzer yaş grubundaki kontrol gruplarının karşılaştırılmasında yaşam kalitesinde belirgin azalmayı gösteren veriler mevcuttur. Sinüs

ritminin sağlanması ve sürdürülmesinin yaşam kalitesini iyileştirdiği ve daha iyi egzersiz performansı sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (63).

2.1.6. Klinik Değerlendirme

A. Atriyal Fibrilasyon'lu Hastaların Temel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

a. Klinik Öykü ve Fizik Muayene

Atriyal fibrilasyon'un ilk değerlendirilmesi sırasında, aritminin karakteri, nedeni, ilişkili kardiyak ve kardiyak dışı faktörler saptanmalıdır. Düzensiz nabız, düzensiz jugüler venöz pulsasyon, birinci kalp sesinin şiddetindeki değişiklikler, daha önce tespit edilen S4'ün kaybolması AF tanısını düşündüren fizik muayene bulgularıdır. Ritmin bazen düzenli olması, jugüler nabızda hızlı değişikliklerin gözlenmesi dışında atriyal flutter daki bulgular AF ile benzerdir (2).

b. Sorgulama

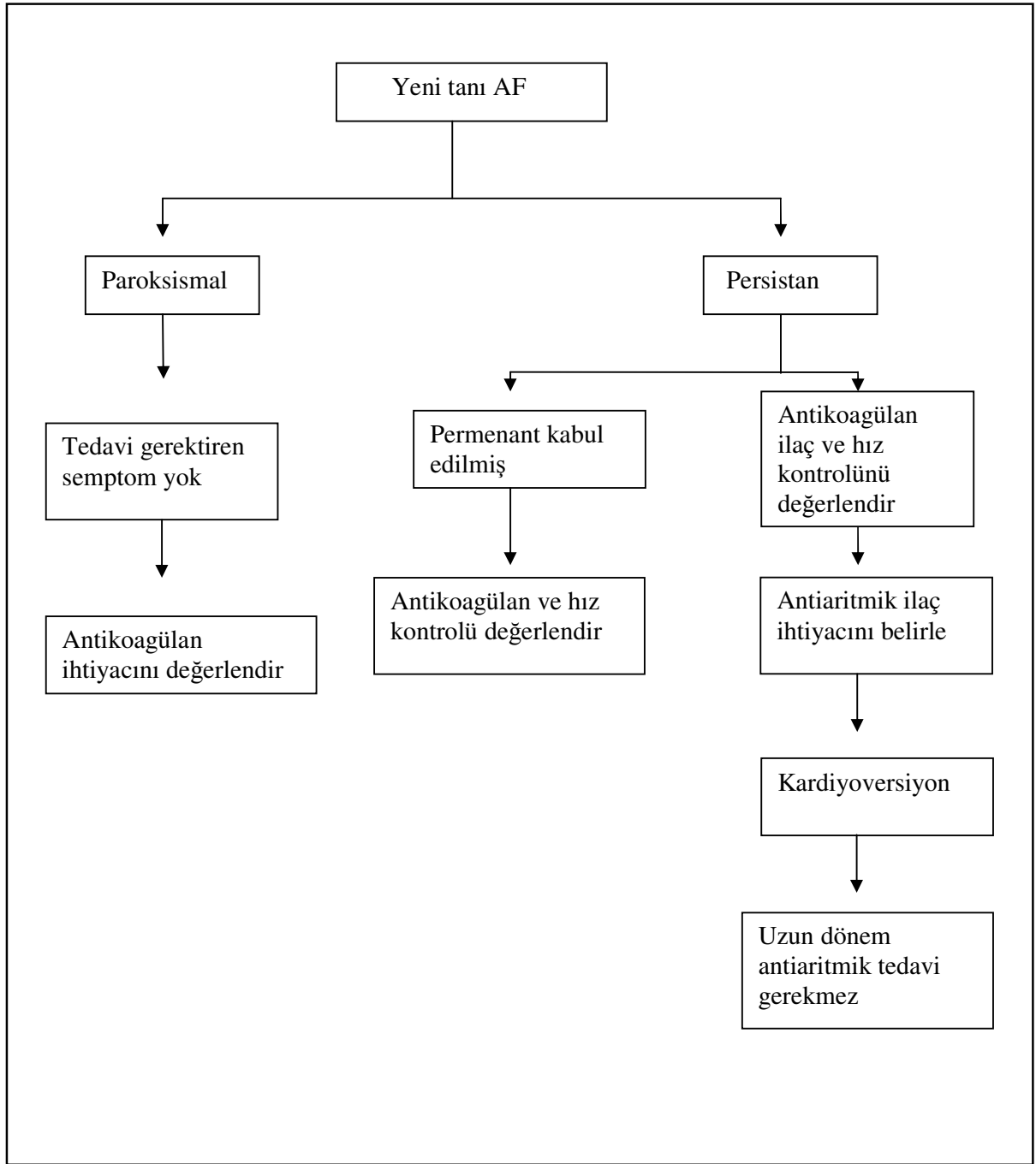
Atriyal fibrilasyon tanısı, EKG kaydında en az bir derivasyonda gösterilmesini gerektirir. Pacemaker yada defibrilatör takılı hastalarda cihazın hafıza fonksiyonu otomatik ve kesin tanı konmasını sağlayabilir (64). Akciğer filmi pulmoner patoloji ve pulmoner vaskülariteyi değerlendirmeyi sağladığından faydalıdır. Tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, serum elektrolitleri ve tam kan sayımı en az bir kez ölçülmelidir. Tüm AF'li hastalarda sol atriyum ve sol ventrikül boyutlarının değerlendirilmesi, sol ventrikül duvar kalınlığının ölçülmesi, gizli kapak patolojilerinin, perikarditin ve HKMP'nin gösterilmesi açısından iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır (65). Sol atriyum ve SAA'daki trombüsler TEE yapılmadan nadiren tespit edilir. Non-valvüler AF'li hastalarda tromboembolizm ile ilişkili TEE bulguları, trombüs, SEK, SAA akım hızının azalması, ve aortik ateromatöz değişikliklerin bulunmasıdır (66).

2.1.7. Tedavi

A. Tedavi Hedefleri

Atriyal fibrilasyon'lu hastaların tedavisinde 3 ana hedef vardır; hız kontrolü, tromboembolinin önlenmesi, ritim kontrolünün sağlanmasıdır. İlk müdahale öncelikli olarak hız kontrolünün sağlanmasıdır. Hız kontrolünde hedef ventrikül hızının kontrolüdür. Ritim kontrol stratejisi ise sinüs ritminin sağlanması veya sinüs ritminin sürdürülmesidir. Hız ve ritim kontrolünün sağlanıp sağlanmadığına bakılmaksızın tromboembolinin önlenmesi için antitrombotik tedavi uygulanmalıdır (2). (Şekil 2)

Şekil 2. Yeni Tanı Atriyal Fibrilasyon'da Farmakolojik Tedavi Stratejisi



AF: Atriyal fibrilasyon

B. Farmakolojik ve Non-Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

İlaçlar ve ablasyon, hız ve ritim kontrolünde etkilidir. Bazı özel durumlarda cerrahi tedavi tercih edilebilir. İnme riskinin azaltılması için antikoagülan tedaviye ihtiyaç vardır. Ritim kontrolü için ilaçlar ilk tercihtir. Bazı hastalarda, özellikle uzun süre ilaç tedavisi almış semptomatik AF'li genç hastalarda radyofrekans ablasyon tedavisi tercih edilebilir. Kapak onarım cerrahisi yada koroner bypass cerrahisi uygulanacak hastalarda sol atriyum ablasyonu, postoperatif rekürren AF gelişiminin önlenmesinde etkilidir. Sol atriyal apendiks, tespit edilebilen trombüslerin % 95'inin lokalizasyonu olduğundan, bu yapı kardiyovasküler cerrahi sonrası postoperatif AF gelişim riski olan hastalarda genellikle çıkartılmaktadır. Fakat bunun inme riskini önlediği gösterilememiştir (67).

a. Hız Kontrolü mü?, Ritim Kontrolü mü?

Haftalar süren semptomatik AF'li hastalar için başlangıç tedavisi antikoagülasyon ve hız kontrol tedavisi iken, uzun dönemde hedef sinüs ritminin sağlanmasıdır. Hız kontrolü ile yeterli semptomatik iyileşme sağlanamaz ise uzun dönemde sinüs ritminin sağlanması açık hedef haline gelir. Bunun aksine yaşlı hastalarda hız kontrolü ile semptomların düzelmesi klinisyeni sinüs ritmini sağlama girişimlerinden uzaklaştırabilir. Atriyal fibrilasyon'lu hastalardaki ritim ve hız kontrolünü karşılaştıran çeşitli randomize çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında mortalite ve inme oranlarında hastalar arasında fark bulunamamıştır. RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) çalışmasında mortalite ve morbiditenin önlenmesinde hız kontrolünün, ritim kontrolünden daha başarısız olmadığı gösterilmiştir. Antiaritmik ilaçlarla tedavi edilen asemptomatik hastalarda klinik olarak sessiz AF rekürrensleri antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonra görülen tromboembolik olaylardan sorumlu olabilir. Bununla beraber inme açısından yüksek riskli hastalar gerek hız, gerekse ritim kontrolü seçilmiş olsun antikoagülan tedavi gerektirirler (2).

Hız kontrolü ve ritim kontrolü tedavi seçeneklerinin yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkındaki bilgiler büyük çalışma sonuçlarından öğrenilebilir (63). AFFIRM, RACE, PIAF (Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation) ve STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) çalışmaları, hız kontrolü ve ritim kontrolü açısından karşılaştırıldığında yaşam kalitesi açısından hiçbirinde fark bulunamamıştır. PIAF ve HOT CAFE (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation) çalışmalarında ritim kontrolü, hız kontrolüne göre daha iyi egzersiz toleransı ile sonuçlanmıştır (68). AF'li hastalarda maze prosedüründen sonra

semptomatik iyileşme bildirilmiştir (69). Semptomlara bağlı olarak hız kontrolü, kalp hastalığı veya HT'nu olan persistan AF'li yaşlı hastalarda başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir. Genç bireyler için ise özellikle paroksizmal lone AF'li hastalarda ritim kontrolü başlangıç yaklaşımı olarak daha iyi olabilir (2). Antiaritmik ilaç tedavisine yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda sinüs ritminin sağlanması amacıyla kateter ablasyonu düşünülebilir (70).

Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda ventriküler hız, istirahat halindeyken kontrol altında olmasına rağmen egzersizde aşırı şekilde hızlanabilir. Hız kontrolü kriteri hastanın yaşıyla değişebilmektedir ve genellikle istirahatte 60-80 atım/dk arasında, hafif egzersizde ise 90-115 atım/dk arasındaki kalp hızlarını amaçlamaktadır (2).

Atriyal fibrilasyon sırasında hızlı ventriküler yanıtı sahip semptomatik hastalarda hızlı medikal değerlendirme yapılmalı ve eğer semptomatik hipotansiyon, angina veya KY varsa kardiyoversiyon düşünülmelidir. Devam eden kontrolsüz taşikardi, ventriküler fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir, bu durum hız ve ritim kontrolüyle 6 ay içinde düzelme eğilimindedir. Taşikardi tekrarladığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalır ve KY kısa sürede tekrar ortaya çıkar ve bu durum relatif olarak kötü prognozudur (71).

a.1. Atriyal Fibrilasyon Sırasında Farmakolojik Hız Kontrolü

Atriyovenriküler düğümün fonksiyonel refraktör periyodu AF sırasında ortaya çıkan ventriküler hız ile ters korelasyon gösterir ve refraktör periyodu uzatan ilaçlar hız kontrolünde etkilidir. Farmakolojik tedavi sırasında bradikardi ve kalp bloğu, β blokerler, amiodaron, digital glikozidleri ve non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin istenmeyen bir etkisi olarak ortaya çıkabilmekte ve bu durum özellikle PAF'lı yaşlı hastalarda görülebilmektedir. Atriyal fibrilasyona hızlı ventrikül yanıtı hemodinamik olarak stabil hastalarda negatif konotropik ilaçlar uygulanabilir (Tablo 7). Akut ve kronik durumların ikisinde de hız kontrolü amacıyla kombinasyon tedavileri gerekebilmektedir. Semptomatik bradikardi gelişen hastalar için geçici pil ihtiyacı olabilir (2).

Özel Durumlar

Intravenöz uygulanan β blokerler, digitaler, adenozin, lidokain ve non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (tümü atriyovenriküler düğümdeki iletici baskılar) WPWS ve taşikardiyle ilişkili ventriküler preeksitasyonlu hastalarda kontrendikedir. Bu ilaçlar, AF sırasında aksesuar yol aracılığıyla olan antegrad ileticiyi kolaylaştırırlar ve bu durum da artmış

ventrikül hız, hipotansiyon ve VF ile sonuçlanabilir.(34). Eğer aritmi hemodinamik bozulmaya sebep oluyorsa erken elektriki kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

Atriyal Fibrilasyon ve Atrital Flutter'li Hastalarda Kalp Hızını Kontrol Etmede Farmakolojik Tedavi

Atriyal fibrilasyon'un atriyoventriküler düğümü bloke eden ilaçlarla tedavisi sırasında şayet atriyal flutter gelişirse, ventrikül hızında artma veya azalma gözlenebilir. Bu durum aynı zamanda rekürren AF'yi önlemek için kullanılan propofenon ve flekainid tedavisi sırasında da görülebilir. Bu ilaçlar atriyal flutter sırasında atriyoventriküler ileti olasılığını artırarak, çok hızlı ventriküler yanıtı sebep olabilir. Bu yüzden propofenon ve flekainid gibi ilaçlar rekürren PAF veya atriyal fluttera karşı profilaksi olarak verildiğinde atriyoventriküler nodu bloke edici ilaçlarla kombine edilmelidir (2).

a.2. Atriyoventriküler nod ablasyonu

Atriyal Fibrilasyon'lu seçilmiş hastalarda geçici pacemaker implantasyonu ile beraber atriyoventriküler düğüm ablasyonu, kalp hızını oldukça etkili şekilde kontrol altına alır ve semptomlarda düzelme sağlar (72). Genellikle bu stratejiden fayda görecektir olan hastalar antiaritmik ve negatif kronotropik ilaçlarla ventrikül hızının kontrol altına alınmadığı taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gelişen hastalardır. Atriyoventriküler düğüm ablasyonunun tam kalp bloğuna neden olabilmesi, atriyoventriküler senkronun kaybı ve uzun süre pile bağımlı olma gibi kısıtlamaları mevcuttur (2). Hipertrofik kardiyomiyopati ve hipertansif kalp hastalığı gibi kardiyak debinin atriyoventriküler senkroniye önemli ölçüde bağımlı olduğu durumlarda atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve pil implantasyonu sonrası atriyoventriküler senkroni bozularak dirençli semptomlar gelişebilmektedir. Yapılan işlemler geri dönüşümsüz olduğundan hastalar iyi değerlendirilmelidir. Normal sol ventrikül fonksiyonu yada geri dönüşümlü sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ise, atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve pil implantasyonu daha iyi tolere edilebilmekte ve bu hastalar tedaviden daha fazla faydalanabilmektedirler (73).

b. Tromboembolizmin Önlenmesi

b.1. Risk Sınıflaması

Olmsted County, Minesotada yapılan küçük retrospektif bir çalışmada 3 dekat boyunca lone AF'li hastalarda inme hızı % 1,3 olarak bulunmuştur (G). SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III) çalışmasında aspirin tedavisi alan paroksizmal ve persistan AF'li hastalarda iskemik inme hızı benzer olarak bulunmuştur (sırasıyla %3.2 ve

%3.3) (74). Daha önce inme yada geçici iskemik atak geçiren hastalarda aspirin tedavisi altında yıllık inme riski % 10-12 bulunmuş ve bunlar uygun doz antikoagülan tedaviden fayda görmüşlerdir (75). Non-valvüler AF'li hastalarda KY, HT, ileri yaş, DM, kadın cinsiyet iskemik inme açısından bağımsız risk faktörleridir. Non-valvüler AF'li hastalarda önceki inme ve geçirilmiş iskemik atak öyküsünün, inmenin güçlü prediktörleri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İnme ve geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda kontrendikasyon yoksa antikoagülan verilmelidir. Yaşlı hastalarda kanama riski açısından antikoagülan tedavi dikkatli verilmelidir (2).

Atriyal Fibrilasyonlu hastalarda iskemik inme riskinin sınıflandırılması için bir çok şema öne sürülmüş olup antikoagülan tedaviden fayda görme eşiği hastaya göre değişiklik gösterir (2). (Tablo 2,3 ve 4.)

Tablo 2. Non-valvüler Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli İçin Risk Faktörleri

Risk faktörleri	Relatif risk
Daha önceden geçirilmiş inme veya GİA	2.5
DM	1.7
HT öyküsü	1.6
Kalp Yetersizliği	1.4
İleri Yaş	1.4

GİA: Geçici iskemik atak, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

Atriyal flutterli hastalarda tromboembolizm riski AF'li hastalarda olduğu kadar ortaya konamamıştır. Ancak bu risk genel olarak sinüs ritmindekilere göre yüksek, AF'lu hastalara göre düşüktür. Her ne kadar atriyal flutterli hastalardaki tromboembolizm riski genel olarak daha az hesaplanmış olsa da, daha ikna edici veriler elde edilene kadar her iki aritmi için benzer risk sınıflaması yapmanın doğru olacağı gözükmektedir (76).

Tablo 3. Atriyal Fibrilasyon’lu Hastalarda Tromboemboli İçin Risk Sınıflandırması

Düşük RF	Orta RF	Yüksek RF
Kadın cinsiyet	Yaş ≥75	Geçirilmiş inme, GİA veya emboli
65 ≥Yaş ≤74	HT	
KAH	KKY	Mitral darlığı
Tirotoksikoz	DM	
	SV EF ≤ %35	Prostetik kalp kapakları

DM: Diyabetes mellitus, GİA: Geçirilmiş iskemik atak, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, RF: Risk faktörleri, SV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo 4. Atriyal Fibrilasyon’lu Hastalarda Antirombotik Tedavi

Risk kategorisi	Tedavi
RF yok	Aspirin, 81-325 mg/gün
Bir orta RF	Aspirin, 81-325 mg/gün, veya warfarin (INR: 2.0-3.0)
Bir yüksek RF veya birden fazla orta RF	Warfarin (INR: 2.0-3.0)

INR: Uluslararası normalize edilmiş oran, RF: Risk faktörü

b.2 İskemik İnme ve Sistemik Embolizmi Önlemek İçin Antitrombotik Strateji

1990’lara kadar AF’li hastalarda iskemik inme ve sistemik embolinin önlenmesi için antitrombotik tedavi sadece prostetik kapak ve romatizmal kalp hastaları ile sınırlıydı (16). Yapılan çalışmaların metaanalizlerinde, antikoagülan tedavinin plaseboya göre iskemik inmenin önlenmesinde etkili olduğu ve % 65 risk azalması sağladığı gösterilmiştir (2). Antikoagülan tedavinin en korkulan yan etkisi kanamadır. Kanamalar major ve minör olmak üzere ikiye ayrılır. Major kanama, hemoglobinde 2 gr/dl düşme veya 2 üniteden daha fazla transfüzyon ihtiyacı, büyük eklemler içine kanama, retroperitoneal kanama ve intrakraniyal

kanamadır. Bunun dışındaki kanamalar minör kanama olarak adlandırılır (77). Major kanamanın en güçlü prediktörleri; Hasta yaşı ve antikoagülan tedavinin yoğunluğudur (78). Antikoagülan tedavinin yoğunluğunda hedef özellikle yaşlı hastalarda, iskemik inmenin önlenmesi ve hemorajik komplikasyonlardan kaçınma arasında denge kurmak şeklinde olmalıdır. İskemik inmeden korunma için INR (uluslararası normalize edilmiş oran) düzeyinin 2,0 - 3,0 arası olması gerekir (79). Antikoagülan tedavi alan yaşlı AF'li hastalarda intraserebral hemoraji oranı yılda % 0,1- 0,6 arasındadır. Antikoagülan tedavi dozunun daha kontrollü ayarlanması ve HT'nin daha başarılı tedavisiyle bu hemorajik inme oranları geçmişe göre belirgin olarak azalmıştır (80).

Aspirin, AF'lu hastalarda tromboemboliye karşı orta düzeyde bir koruma sağlamaktadır. Çeşitli çalışmaların metaanalizi incelendiğinde aspirin ile inme riskinde % 19 düzeyinde azalma saptanmıştır (81). Aspirinin tromboemboliye karşı koruyucu etkisi hipertansif ve diyabetik hastalarda daha belirgindir (39). Kalp kaynaklı inme, kalp kaynaklı olmayan inmeye göre daha kötü prognoza sahip olup bu hastalarda aspirinin koruyuculuğu daha azdır (51).

Aspirin ve oral antikoagülan tedavi kombinasyonu, özellikle yaşlı AF'lu hastalarda intrakraniyal hemoraji riskini artırabilir. Stabil KAH'ı olan birçok AF'li hastada warfarin ile antikoagülasyon (INR 2,0-3,0) serebral ve myokardiyal iskemik olayları önleme açısından yeterli antitrombotik profilaksi sağlamaktadır. Kronik antikoagülan tedavi almakta olan ve anjioplasti uygulanan hastalarda trombosit inhibe edici ajanların kullanımı hakkında yeterli çalışma yoktur. Ancak çoğunluğun görüşü bu hastalarda koronerlerin ve stent açıklığının devam etmesi açısından tedaviye klopidogrel ve aspirin eklenmesinin kanama riskini artırdığı yönündedir. Anjioplasti işlemi sırasında periferik arteriyal giriş yerinden kanamanın önlenmesi için antikoagülan tedaviye ara verilebilir yada doz azaltılabilir, bu dönemde geçici olarak aspirin verilebilir. Uzun dönem tedavide 75 mg/gün klopidogrel ile warfarin (INR 2,0-3,0) 9-12 ay için kombine edilebilir, eğer koroner olay tekrarlamazsa tedaviye warfarin ile monoterapi şeklinde devam edilir (2).

Genel olarak düşük molekül ağırlıklı heparinin standart heparine göre, daha uzun yarılanma ömrü, biyoyararlanımının daha iyi olması (s.c. enjeksiyon sonrası % 90), atılımının tahmin edilebilmesi, vücut ağırlığına göre antitrombotik etkinin tahmin edilebilmesi böylece obezite, böbrek yetmezliği ve gebelik dışında laboratuvar takibi gerektirmemesi gibi bir çok farmakolojik avantajları vardır (82). Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin bu özellikleri, akut

durumlarda AF'nin tedavisini kolaylaştırmakta, antikoagölan tedavisinin başlangıç sürecinde hastaneye yatış süresini kısaltmakta yada ortadan kaldırmaktadır (2).

Elektif cerrahi işlemler için bazen antikoagölan tedaviye ara verilebilmektedir. Mekanik prostetik kapağı olan hastalar için, fraksiyone olmayan heparin yada düşük moleköl ağırlıklı heparin trombotik olayları önlemek için oral antikoagölan tedavinin yerine kullanılabilir (83). Non-valvüler AF'li hastalarda, kanama riski olan cerrahi işlemlerde yaygın görüş 1 hafta oral antikoagölan tedavinin kesilebileceği şeklindeydir (heparin eklenmeksizin). Yüksek riskli hastalarda (inme, geçici iskemik atak ve sistemik emboli öyküsü) yada daha uzun süreli antikoagölasyonun kesilmesini gerektirecek cerrahi işlemler sırasında fraksiyone olmayan yada düşük moleköl ağırlıklı heparin uygulanabilir (2).

c. Atrial Fibrilasyon'da kardiyoversiyon

Persistan AF'li hastalarda kardiyoversiyon elektif olarak uygulanabilir. Eğer aritmi, KY'den, hipotansiyondan yada KAH'da anginanın şiddetlenmesinden sorumlu ise kardiyoversiyon acilen yapılmalıdır. Ancak kardiyoversiyon öncesi antikoagölasyon uygulanmayan hastalarda tromboemboli riski mevcuttur ve bu risk, aritminin 48 saatten uzun sürdüğu hastalarda daha fazladır. Kardiyoversiyon ilaçla yada elektriksel olarak yapılabilir. Elektriksel kardiyoversiyon öncesi farmakolojik yaklaşım standart prosedür olmuştur. Yeni ilaçların kullanıma girmesi farmakolojik kardiyoversiyonun popölaritesini artırmıştır. Elektriksel kardiyoversiyonun dezavantajı ise sedasyon ve anestezi gerektirmesidir. Elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyon arasında tromboemboli yada inme riski ağıısından fark gözlenmemiştir. Bu nedenle her iki işlem sırasında da önerilen antikoagölasyon metodu aynıdır (2).

c.1 Farmakolojik kardiyoversiyon

Farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyon direkt olarak karşılaştırılmamış sada farmakolojik kardiyoversiyon, daha kolay fakat daha az etkilidir. Major risk kullanılan ilaçların toksisitesidir. Plasebo kontrollü bir çalışmada farmakolojik kardiyoversiyon, AF epizodunun başlangıcından 7 gün içinde uygulandığında daha etkili gözükmetedir (2). Spontan kardiyoversiyon, özellikle 24-48 saatlik AF epizodlarında görölmektedir (84). Yedi günden uzun süren AF'li hastalarda, spontan ve farmakolojik kardiyoversiyon etkinliği azalmıştır. Bazı ilaçların etkisinin başlangıcı için geçen süre uzundur ve kardiyoversiyon, tedavi başlangıcından uzun bir süre sonra elde edilebilir (85). Antiaritmik ilaçların vitamin K antagonisti oral antikoagölan ilaçlar ile etkileşme riski olduğundan bu ilaçların kullanımı

sırasında antikoagulan dozu daha dikkatli ayarlanmalıdır (2). Antiaritmik ilaçlar Tablo.5 de sınıflandırılmıştır.

Tablo 5. Antiaritmik İlaçların Sınıflandırması

Sınıf IA

Disopramid
Prokainamid
Kinidin

Sınıf IB

Lidokain
Meksiletin

Sınıf IC

Flekainid
Propafenon

Sınıf II

β - Blokerler

Sınıf III

Amiodarone
Dofetilide, Bretilyum, İbutilide
Sotalol

Sınıf IV

Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri

Farmakolojik kardiyoversiyonda pek çok ilaçtan yararlanılabilmektedir. Bunlardan kinidin en eski kullanımı olan ilaçlardan biridir. İdame doz tedavi ile AF'li olguların yaklaşık % 10-15'inde sinüs ritmi elde edilebilmekte, doz artışıyla başarı şansı artmaktadır. Yüksek dozlarda farmakolojik kardiyoversiyon başarı şansı % 80'lere ulaşabilmektedir. Fakat yüksek dozlarda proaritmik olaylar ve diğer yan etkiler artmaktadır. Ülkemizde kullanımı olmayan bir antiaritmik olan prokainamidin sinüs ritmi elde etmedeki başarısının % 20-60 dolaylarında olduğu bildirilmektedir ve özellikle akut AF'li vakalarda önerilmektedir (86). Class IC antiaritmiklerden propafenon ve flecainid farmakolojik kardiyoversiyonda oldukça yararlıdır. Flekainidin AF'nin akut olarak düzeltilmesinde % 65'in üzerinde bir başarı sağladığı, prokainamid, sotalol, propafenon ve amiodaronun daha etkili olduğu gösterilmiştir (87). Amiodaronun kardiyoversiyondaki başarısı sınıf IA yada sınıf IC kadar yüksek değildir, ancak sinüs ritmi elde edilmiş olgularda AF nüksünün önlenmesinde oldukça etkilidir. İntravenöz sotalol kullanımı farmakolojik kardiyoversiyonda bir diğer seçenektir. İntravenöz

flekainid yada ibutilid kadar etkili olmamakla beraber proaritmik riski nispeten daha azdır. Tek preparat şekli olarak intravenöz formu bulunan ibutilid, sadece akut olarak AF'nin sinüs ritmine döndürülmesinde kullanılmaktadır, fakat torsade de pointes türü ciddi ventriküler aritmilere neden olabilmektedir. Beta blokerlerin sempatik aktivasyonla indüklenen AF'yi tedavide ve önlemede yararlı olabileceği yönünde görüşler olmakla beraber kardiyoversiyonda tek başına kullanımından ziyade özellikle sınıf I antiaritmiklerle kullanımı daha çok kabul görmektedir (2).

c.2. Elektriksel kardiyoversiyon

Elektriksel kardiyoversiyon, EKG de R dalgasını dikkate alarak elektriksel şok vermeyi kapsar, tüm anormal kardiyak ritimlerin (VF hariç) sinüs ritmine döndürülmesini sağlayabilir. Atriyal fibrilasyonun başarılı kardiyoversiyonu altta yatan kalp hastalığına ve atriyal miyokardiyuma ulaşan akımın yoğunluğuna bağlıdır. Akım internal yada eksternal verilebilir. Obstrüktif akciğer hastalarında ve obez hastalarda internal kardiyoversiyon, eksternale kardiyoversiyona göre daha başarılıdır. Kardiyoversiyon aç durumunda genel anestezi şartları altında uygulanmalıdır (2).

Altmış dört hastanın alındığı randomize bir çalışmada hastalara 100, 200 ve 360 joule enerji uygulanmış, sonuç olarak yüksek monofazik enerjinin daha efektif olduğu tespit edilmiştir. Özellikle uzun süreli AF'li hastalarda eğer bifazik dalga kullanılacaksa 200 joule ile kardiyoversiyon önerilmektedir (88). Elektriksel kardiyoversiyonun en önemli komplikasyonu tromboemboli olmakla birlikte, ventriküler aritmiler, sinüs bradikardisi, hipotansiyon, akciğer ödemi, cilt yanıkları, geçici ST segment ve T dalga düzensizlikleri diğer görülebilen komplikasyonlardır (2).

Sinüs ritmi sağlandıktan sonra dakikalar ve günler içinde AF, tekrar edebilir. Rekürrens, sıklıkla ilk 1 hafta içinde olmaktadır (89). Atriyal fibrilasyon nedeniyle elektriksel kardiyoversiyon uygulanan hastalarda işlemin başarısızlık yada hızlı rekürrens oranı, yaklaşık olarak vakaların % 25 kadardır (2). Bir yıl ve daha uzun süreli AF'da sinüs ritminin sağlanma ve sürdürülme oranı kısa süreli AF'ye göre daha azdır. Literatüre göre farklı hasta gruplarında kardiyoversiyon işlemi sırasındaki başarı oranı, %70-99 oranında bildirilmiştir (90). Elektriksel kardiyoversiyon ile birlikte antiaritmik ilaç kullanımında amaç başarı yüzdesinin artırılması ve rekürrens riskinin azaltılmasıdır. Lone AF'li ve kısa süreli AF'si olan hastalarda rekürrens riski yapısal kalp hastalığı olanlar ve uzun süreli AF'li hastalara göre daha düşüktür, bu yüzden uzun süreli AF'si olan hastalarda antiaritmik medikasyon daha fazla yarar sağlamaktadır (2).

Atrial fibrilasyon ve atriyal flutterli hastalarda antitrombotik tedavi almadan kardiyoversiyon yapılan randomize çalışmalar yoktur, ancak vaka-kontrol serilerinde tromboemboli riski % 1-5 arasındadır (91). Bu risk kardiyoversiyon işlemi öncesinde ve sonrasında 3-4 hafta boyunca antikoagülan tedavi alan (INR:2,0-3,0) hastalarda yok denecek kadar azdır (34). Kırk sekiz saatten uzun süreli AF'si olan hastalarda kardiyoversiyon öncesi antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Spontan, farmakolojik yada elektriksel kardiyoversiyon sonrası SA ve SAA'da geçici mekanik disfonksiyon (stunning) ortaya çıkar. Mekanik disfonksiyonun süresi kardiyoversiyon öncesi AF'nin süresine bağlı olarak uzayabilir. Bu durum kardiyoversiyon öncesi TEE'de trombüs gösterilemeyen hastalarda ortaya çıkan tromboembolik olayların nedenini açıklamaktadır (92). Trombüs muhtemelen stunning periyodunda oluşmakta, mekanik fonksiyonların geri dönmesi ile emboliye neden olmaktadır. Bu durum tromboembolik olayların daha çok kardiyoversiyon sonrası ilk 10 gün içinde olmasına da neden olmaktadır (45). Akut AF, hemodinamik instabilite, angina, ME, kardiyojenik şok, pulmoner ödeme neden olmuşsa yeterli antikoagülasyon düzeyi elde edilmesi için işlem geciktirilmemelidir. Elektrik kardiyoversiyon yada antiaritmik ilaç başlamadan önce bu durumdaki hastalara heparin verilmelidir. Kardiyoversiyon yapılan hastaların takibinde uzun dönem antikoagülasyon tedavi stratejisi, rekürrens ve tromboembolizm riski değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir (2).

d. Sinüs ritminin devamı

Sık rekürren paroksizmal AF (ayda bir epizoddan fazla) için risk faktörleri, kadın cinsiyet, HT, yaşın 55'in üzerinde olması, geniş SA, altta yatan kalp hastalığının bulunması ve AF'nin 3 aydan uzun süreli olmasıdır (2). Persistan AF'li hastalarda yapılan bir çalışmada profilaktik ilaç kullanılmadan yapılan kardiyoversiyon ile 4 yıllık aritmisiz yaşam oranı % 10'un altında bulunmuştur (93). Kardiyoversiyon sonrası çeşitli benign aritmiler, özellikle ventriküler ve supraventriküler erken atımlar, bradikardi ve kısa süreli sinüs arresti gelişebilir genellikle de kendiliğinden düzelirler. Daha ciddi aritmiler olan ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon daha çok hipopotasemi, digital intoksikasyonu ve yanlış senkronizasyona bağlıdır. Serum potasyum seviyeleri güvenli kardiyoversiyon için normal sınırlarda olmalıdır. Uzun süreli AF'si olan hastalarda kardiyoversiyon, sinüs düğüm disfonksiyonunu açığa çıkarabilir hasta bu açıdan iyi değerlendirilmeli ve gerekirse profilaktik transkütan pil takılmalıdır (2).

Uygun antiaritmik ajan seçimi güvenlik, altta yatan kalp hastalığı ve AF epizodlarının sayısına bağlı olarak yapılmalıdır (94). Lone AF'li hastalarda β blokerler ilk tercih olmakla

birlikte, flekainid, propafenon ve sotalol da etkili ajanlardır. Vagal olarak indüklenen AF'de antikolinergik aktivite ve uzun süreli etkisi nedeniyle disopramid etkili bir ajandır. Adrenerjik aktivite nedeni AF'de ise beta blokerler, sotalol ve amiodorone tercih edilebilir. Tekli antiaritmik ajanlar başarısız olduğunda kombinasyon tedavisi denenebilir. Kullanışlı kombinasyonlar arasında β bloker-sotalol, amiodorone-Class IC antiaritmik ajanlar (flekainid, propafenon) yer alabilmektedir. Antiaritmik tedavinin optimal monitörizasyonu ajana ve hastayla ilgili faktörlere bağlı olarak değişir. Class IC ajanlarla QRS intervalindeki uzama % 50'yi geçmemelidir. Yüksek kalp hızında ortaya çıkan QRS genişlemelerini tespit etmek için egzersiz testi faydalıdır. Class IA ve Class III ajan kullananlarda sinüs ritmindeki düzeltilmiş QT intervali 520 milisaniyenin altında tutulmalıdır. Takip sırasında plazma potasyum ve magnezyum seviyeleri ile böbrek fonksiyonlarına dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği, ilaç birikimine neden olarak proaritmie sebep olabilir (2).

Kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler proaritmie etkilerinden dolayı antiaritmik ilaç seçimi son derece önemlidir. Yapılan randomize çalışmalarda amiodorone ve dofetilide'in KY olan hastalarda sinüs ritminin sağlanması ve devamında güvenilirliği gösterilmiştir (95). Sol ventrikül disfonksiyonu ve persistan AF varlığında, β blokerler, ACE-I ve AT II reseptör blokerleri, kalp hızı kontrolünde, sol ventrikül fonksiyonlarının düzeltilmesinde ve yaşamın uzamasında etkilidirler (96).

Stabil KAH'da β blokerler ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Sotalol uzun dönem toksisitesi amiodorone göre daha az olan bir β bloker ajan olup iskemik kalp hastalıklı AF'li hastalarda ilk tercih olarak düşünülebilir. Amiodorone daha önceden ME geçiren yaşlı AF'li hastalarda kalıcı pacemaker implantasyonu gerektiren bradiaritmilere neden olabilir. Flekainid ve propafenon KAH'da tercih edilmez (97).

Sol ventrikül hipertrofisi bulunan hipertansif hastalarda artmış Torsade riski nedeniyle amiodorone ilk tercih edilecek ilaçtır (2). Amiodorone, hipertansif hastalarda ekstrakardiyak toksisitesi ve QT intervalini uzatması gibi yan etkileri nedeniyle ikinci tercih ilaç olmasına rağmen sol ventrikül hipertrofisi varlığında ilk tercih ilaçlardır. Ayrıca LIFE çalışmasında EKG'de dökümanite edilmiş sol ventrikül hipertrofisi bulunan hipertansif hastalarda losartan kullanımı yeni başlayan AF ve inme riskini atenolole göre anlamlı olarak düşürmüştür (98).

e. Atriyal Fibrilasyon'da Non-Farmakolojik Tedavi

Antiarritmik ilaçların potansiyel toksisiteleri ve sık görülen yan etkileri nedeniyle, AF'li hastaların korunması ve kontrolünde farmakolojik olmayan alternatif tedavi seçenekleri oldukça geniş bir spektruma sahiptir (2).

Cerrahi Ablasyon

Cerrahi tedavi, AF'nin rutin non-farmakolojik tedavisi olarak kabul edilmemektedir ve ciddi semptomları olan, konvansiyonel tedaviye dirençli bir grup AF hastasında uygulanır. En sık kullanılan cerrahi yöntem Maze operasyonudur. İlk defa Cox tarafından geliştirilmiş olup başarı oranı % 90 civarındadır. Maze operasyonundan sonra olumsuz sonuçlar, muhtemelen atriyal natriüretik peptidin kaybına bağlı olarak çok miktarda sıvı tutulumu, erken postoperatif dönemde sık atriyal aritmiler, kanama ve atriyoözefageal fistül gibi durumlardır. Operasyon mortalitesi % 1 civarındadır (99).

Kateter Ablasyonu

Radyofrekans ablasyon ile sinüs ritminin sağlanması için birkaç yöntem kullanılır. Sadece sağ atriyumda maze benzeri ablasyon hatları ile sağlanan yöntemde başarı oranı düşüktür. Hem sağ hemde sol atriyumda yapılan lineer ablasyon yöntemi AF ataklarını daha etkin olarak önler. Bazı hastalarda AF oluşumu, pulmoner venlerin orifisi veya pulmoner venlerin içinde lokalize bir veya daha fazla sayıda atriyal odağa bağlıdır. Bu atriyal odakların ablasyonu, AF'nin en azından kısa süreli olarak ortadan kalkmasını sağlar (100). Yapılan 10 çalışmanın metaanalizinde AF'li hastalarda ablasyon sonrası yaşam kalitesi ve semptomlar daha iyi bulunmuştur (72). Major komplikasyon oranı % 6 civarında bildirilmiş olup, pulmoner ven stenozu, tromboemboli, atriyoözefajiyal fistül oluşabilir (101). Embolik inme insidansı kateter ablasyon tekniğinde % 0-5 arasındadır ve işlem sırasında yoğun antikoagülasyon ile bu risk önemli oranda azalabilir (102).

Pil Tedavisi

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, pil tedavisi endikasyonları, bradikardi-taşikardi sendromu ile birlikte sinüs düğümü disfonksiyonu ve atriyoventriküler bloktur. Atriyal odaklı pil uygulamaları AF'yi başlatabilen atriyal erken atımları azaltarak ve uzun duraklamaları önleyerek bradikardi esnasında oluşan AF'yi önleyebilir. Andersen ve arkadaşları tarafından yapılan ve hasta sinüs sendromu olan 255 kişiyi kapsayan prospektif bir çalışmada atriyal odaklı pil uygulamasının 3 yıllık takipte AF sıklığını ve tromboemboli olasılığını azalttığı bildirilmiştir (103). Hasta sinüs sendromu bulunan ve atriyal odaklı pil tedavisi uygulanan

hastalarda, ortalama yıllık kronik AF insidansı % 1,5 iken ventriküler pacing uygulanan hastalarda % 12 olarak saptanmıştır. Atriyal pacing, ventriküler odaklı pil tedavisine göre anlamlı derecede daha düşük AF, tromboemboli, KY riski ve mortalite ile ilişkilidir (104). Mod değiştirme kabiliyeti olan pillerin kullanıma girmesi, semptomları daha belirgin düzeltmiş ve egzersiz sürelerini uzatmıştır (105). Saksena ve arkadaşları ile Delfaut ve arkadaşlarının çalışmalarında, PAF'ı olan hastalarda atriyumda çift bölgeli pil uygulaması, nüks oranını azaltmak ve AF'siz süreyi uzatmak açısından etkili bulunmuştur (106).

Atriyal İmplant Edilebilir Defibrilatör

Atriyal bir defibrilatör kullanımı 'atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonu doğurur' kavramına dayanır. Bu kavram, AF'nin hemen geri döndürülmesinin nüksleri ve kalıcı AF riskini azaltacağını gösterir. Atriyal defibrilatör, hastaların ataklarını önlemeyi sağlayan bir araçtır. Seçilmiş hastalarda ilk atriyal defibrilatörlerle ilk klinik deneyimler umut verici olmuştur (107). Bu cihaz AF'nin varlığını saptar ve sinüs ritmini sağlamak için QRS senkronizasyonlu şoklar verir. Bu cihazların kullanımı sınırlı olup özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventriküler defibrilatör ile kombine edilerek kullanılabilir.

2.2.2. Statinler

2.2.1. Etki Mekanizmaları

Statinlerin primer etkisi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü düzeyini azaltmaktır. Statinlerin hipolipidemik etkisi, kolesterol biyosentezinin baskılanmasına bağlıdır. Statinler, kolesterol sentezinde rol alan HMG-CoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder ve bu nedenle karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Sonuçta karaciğerde LDL reseptör aktivitesi artar, bu durum LDL'nin karaciğerden direkt alımını uyararak LDL kolesterol düzeylerinin azalmasına yol açar. LDL öncüllerinin (VLDL) karaciğerde alımının artması da, VLDL'nin LDL'ye dönüşümünü azaltarak LDL düzeylerini azaltabilir. VLDL'nin karaciğerde üretiminin azalması ve VLDL kalıntılarının katabolizmasının artması, statinlerin trigliserid düzeyi üzerindeki etkisine katkıda bulunur (108).

Statinler, total kolesterolü ve LDL-kolesterolü doza bağımlı bir şekilde düşürür. Günlük 5 mg atorvastatin, 10 mg simvastatin, 20 mg pravastatin ve 40 mg fluvastatin, total kolesterolde ortalama %22 oranında azalma ve LDL-kolesterolde %27 oranında azalma sağlar. Statin dozunun iki katına çıkarılması, total kolesterolde %5 ve LDL-kolesterolde %7 ek azalmaya neden olur. Statinler hipertrigliseridemi olmayan hastalarda, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerini %5-10 oranında artırır ve trigliserid düzeylerini

%10-25 oranında azalır, ama yanıtlar değişkendir (109). Hiperkolesterolemisi olan hastalarda, simvastatin, pravastatin ve fluvastatine karşı atorvastatinin karşılaştırmalı doz etki çalışmasında (CURVES çalışması) , 40 mg simvastatinin, HDL-kolesterolü 40 mg atorvastatine göre 2 kat daha fazla artırdığı gösterilmiştir (110). Ciddi hipertrigliseridemi olan hastalarda, 80 mg atorvastatinin trigliserid düzeyini % 60 oranında azalttığı gösterilmiştir (111).

Statinler akşam alındığı zaman daha etkili olurlar, çünkü endojen kolesterol sentez hızı gece en yüksek düzeyde bulunur. Pravastatin ve lovastatin dışında diğer statinlerin emilimi, besinlerden etkilenmez. Hamilelik döneminde statinler kullanılmamalıdır, teratojenik etki olasılığı vardır. Doğurganlık yaşında olan kadınlara statin verilecek ise bu kadınlar güvenilir kontrasepsiyon metodlarını kullanmalıdırlar. Karaciğer hastalığı olan kişiler, statinlerden kaçınmalıdır veya bu kişilere standart dozlardan daha düşük dozlar verilmelidir (108).

2.2.2. Pleiotropik Etkileri

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleiotropik etki adı verilir. Bu etki ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili olabileceği gibi, tamamen bağımsız da olabilir. Statinlerin pleiotropik etkileri tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Statinlerin pleiotropik etkileri

-
- LDL oksidasyonu üzerine etkileri
 - Antienflamatuvar etki
 - Plak stabilitesi
 - Endotel üzerine direkt etki
 - Düz kas hücresine etki
 - Trombotik faktörler üzerine etkiler
 - Tümör büyümesi üzerine etkiler
 - İmmün sistem üzerine etkiler
 - Osteoporoz üzerine etkiler
 - İnme üzerine etkiler
-

LDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

A. LDL Oksidasyonu Üzerine Etkisi

Bazı LDL alt grupları oksidasyona daha yatkındırlar. LDL-B olarak adlandırılan bu tip; Daha küçük, trigliseritten zengin ve daha aterojenik olarak kabul edilmektedir. LDL-B, komplike plak oluşumunu artırır ve endotelden daha kolay geçer, bu nedenle koroner kalp hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (112). Yapılan çeşitli çalışmalarda lovastatin ve simvastatinin LDL oksidasyonunu ve makrofajlar tarafından alınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Genel olarak veriler, statinlerin plazmadaki antioksidan kapasiteyi artırdıkları yönündedir (113).

B. Antiinflamatuvar Etki

Aterogenezin erken basamaklarından biride endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu, monositlerin endotele yapışması ve subendotelyal boşluğa ilerlemeleridir. Monositler daha sonra makrofajlara dönüşmekte ve çeşitli proteolitik enzimler ve büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Deneysel modellerde ve insanlarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) ve nükleer faktör kappa-B'nin (NF-KB) zedelenmiş endotelde aktive olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda atorvastatinin bu faktörlerin aktivasyonunu inhibe ettiği ve monosit infiltrasyonunu engellediği gösterilmiştir. Deneysel modellerde kolesterol düzeyinin düşürülmesi, aterosklerotik plak içerisinde inflamatuvar hücre sayısının azalmasına sebep olmaktadır. Lovastatin ve simvastatinin hiperkolesterolemili kişilerde monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarını engellediği gösterilmiştir. Kardiyak transplant hastalarında pravastatin ve fluvastatinin inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (114,115,116).

C. Plak Stabilitesi

Plak stabilitesi kavramı bir çok faktörün bileşimine bağlıdır. Plağın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler serumdaki LDL kolesterolü azaltarak plak içine giren LDL kolesterolün azalmasına sebep olurlar. Yine HDL'deki artışla LDL'nin damar duvarı ve makrofajlardan yok edilmesine yardımcı olurlar. Statinlerin özellikle plağın kolesterol esterlerinin azalmasında ve birikimin önlenmesinde etkili oldukları gözlenmiştir. LDL oksidasyonunun inhibe olması da endotel içine kolesterol girişini inhibe etmekte, bu da plağın kollajen sentezini ve içeriğini arttırmakta ve stabil hale gelmesini sağlamaktadır. Yine statin tedavisiyle intima ve mediada makrofaj içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (112,113,117).

D. Endotel üzerine direkt etki

Endotel geçirgen bir yapısı olan ve çeşitli koruma mekanizmalarına sahip bir yapıdır. Ateroskleroz patojenezinde endotel hücre disfonksiyonu yaygın olarak bulunur. Endotel fonksiyonunun en önemli mediatörü nitrik oksit (NO) tir. Nitrik oksit, NO sentaz enzimi ile arginin'den sentezlenir. Prostoglandin-I2 ile beraber kuvvetli bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Nitrik oksit salınımında azalma sonucu trombosit adezyonu artar, vazokonstriksiyon olur, yüzey gerilimi ve lökosit adezyonu artar bunların sonucunda tromboz kolaylaşır. Hiperkolesterolemide endotel disfonksiyonunun nedeni artmış oksidatif streştir. Yine hiperkolesterolemi durumunda artan endotel aracılıklı süperoksit radikalleri, NO'nun parçalanmasına neden olur. Statin tedavisi alan hiperkolesterolemili hastalar tedavi başladıktan 6 ay sonra incelendiklerinde, aterosklerotik damarlarda başlangıçtaki vazokonstriktör yanıt tedavi ile kaybolmuştur. Aynı şekilde pravastatin tedavisi sonucu total kolesterolün % 31 azalması ile vazokonstriktör cevap %80 azalırken, koroner kan akımı ise % 60 oranında artmıştır (112,118,119).

E. Düz kas hücre çoğalması ve göçü üzerine etkileri

Ateroskleroz oluşumunun en önemli basamağı, lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre çoğalması ve göç etmesidir.Yapılan deneylerde statinlerin, hücre migrasyonu ve proliferasyonunu % 70-80 oranında inhibe ettikleri ve bu etkiyi hücre sterol sentezini inhibe ederek yaptıkları gösterilmiştir (113).

F. Tümör büyümesine etkileri

Bir çok tümör hücresinde yüksek HMG CoA redüktaz enzim aktivitesi görülmüştür. Bu enzimin statinlerle selektif inhibisyonunun, tümör büyümesini inhibe ettiği invitro çalışmalarda gösterilmiştir (120).

G. İmmün sistem üzerine etkisi

Statinlerin doza bağımlı olarak mononükleer hücre proliferasyonunu ve T lenfosit sitotoksitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise interferon üretiminin bloke edildiği bu etkinin mevalonatla geri döndüğü bildirilmiştir. Transplant hastalarında pravastatin, lovastatin ve fluvastatin ile rejeksiyonun anlamlı şekilde azaldığı, 1 yıllık yaşam süresinin arttığı ve T lenfosit sitotoksitesinin önlendiği gösterilmiştir (115,121).

H. Osteoporoz Üzerine Etkileri

Statinlerle yapılan çalışmalarda, 60 yaş ve üzerindeki kadın hastalarda spontan kırıklarda azalma gözlenmesi üzerine, 2 yıl süreli bir çalışma yapılmış 928 hasta ve 2747 kontrol alınmış, bu olgularda kemik mineral dansitesinde artış ve osteoporotik kırıklarda azalma saptanmıştır (122).

İ. İnme Üzerine Etkileri

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) çalışmasında simvastatin grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında serebrovasküler olaylara bağlı ölüm oranları benzer iken, simvastatin verilen grupta fatal ve non-fatal inme oranlarında önemli bir düşüş saptanmıştır. CARE (The Cholesterol and Recurrent Events Trial) çalışmasında pravastatin kullanan grupta fatal inme oranları kontrol grubuna göre yaklaşık aynı olmakla beraber tüm inme insidansında % 31 azalma tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir sekonder koruma çalışması olan LIPID (Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease) çalışmasında pravastatin inme insidansını % 19 azaltmıştır. MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) çalışmasında akut koroner sendromdan 24-96 saat sonra atorvastatin alan grupta plasebo grubuna kıyasla %50 oranında daha az inme gözlenmiştir. Heart Protection Study çalışmasında vasküler olay açısından yüksek riskli hastalarda yapılan incelemede, simvastatin tedavisinin vasküler olay riskini %24 ve bütün sebeplerden inme riskini %27 oranında düşürdüğü görülmüştür (123).

2.2.3. Yan Etkileri

Statinler genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Hepatik transaminazlarda artış genellikle vakaların %0.5-2.0' sinde ortaya çıkar ve doza bağımlıdır (121). Bradford ve ark. lovastatin tedavisi ile 2 yıllık serum transaminaz yükselmesi sıklığını, 20 mg/gün ile % 0.1, 80 mg/gün ile %1.9 olarak bildirmişlerdir. Büyük statin çalışmalarında klinik olarak önemli (normalin 3 katı) transaminaz yüksekliği sıklığı plasebo benzerdir. Transaminaz yüksekliği sıklıkla dozun azaltılması veya aynı dozun devamı ile normale dönmektedir. Transaminaz düzeylerinde normal sınırın 3 katı veya daha fazla artış devam ederse tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Statin kesilirse aynı statinin tekrar başlanması veya diğer bir statine geçilmesi ile transaminaz yükselmeleri sıklıkla tekrar ortaya çıkmamaktadır (108). Kolestaz ve aktif karaciğer hastalığı kontrendikasyon olarak belirlenmiştir. Hepatit B veya Hepatit C'den dolayı kronik transaminaz yüksekliği olan kişilerde statinlerin durumu kötüleştirip

kötüleştirmedeği bilinmemektedir. Obezite nedeniyle yağlı karaciğeri olan hastalarda zararlı olduğuna dair kanıt yoktur.

Statinler miyopatiye neden olabilmektedirler. Creatine kinase (CK) yükselmesi statine bağlı miyopatinin en iyi göstergesidir. Bazı durumlarda gerçekte olmamasına rağmen miyopati şüphesi ile statinler sıklıkla kesilirler. Nonspesifik kas veya eklem ağrıları genellikle önemli CK artışı ile birlikte değildir. Bununla birlikte bazen kas ağrısı, hassasiyeti veya güçsüzlüğü ve CK düzeylerinde sıklıkla 10 kattan fazla yükselme ile karakterize klinik olarak önemli miyopati gelişebilir. Miyopatinin gözden kaçırılması ve ilaç tedavisinin kesilmemesi rabdomiyoliz, miyoglobinüri ve akut böbrek nekrozuna neden olabilir. Miyopati en sık olarak kompleks medikal problemleri olan veya fazla miktarda ilaç alan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Yaşlı hastalar miyopatiye daha eğilimlidirler. Statin monoterapisinde sıklığı daha azdır, fakat siklosporin, fibratlar, makrolid grubu antibiyotikler, antifungaller ve nikotinik asit gibi ilaçlarla kombine kullanıldığında daha sık olarak ortaya çıkar. Klinik belirti ve semptomların yokluğunda rutin CK bakılmasının değeri azdır. Statin tedavisine başlanılan tüm bireylere, kas ağrı ve güçsüzlüğü veya kahverengi idrar yapma şikayetleri olduğunda hemen başvurması söylenmeli ve CK ölçümü yapılmalıdır. Eğer miyopati varsa veya güçlü olarak şüpheleniliyorsa statin tedavisi hemen kesilmelidir (108).

3. MATERYAL METOD

Yapmış olduğumuz çalışmada, kronik AF'li hastalarda statin tedavisinin kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin idamesi ve inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkisini araştırdık.

3.1. Hasta grubu

Çalışmaya Aralık 2005 ile Aralık 2006 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, kronik AF'li 36-76 yaş arası (61 ± 10) 22 erkek, 26 kadın olmak üzere 48 hasta bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Gruplar statin tedavisi verilenler grup 1 (n=24) ve statin tedavisi verilmeyenler grup 2 (n=24) şeklinde oluşturuldu. Her iki grup da ilk başvuru sırasında antilipidemik tedavi almıyordu.

3.2. İzlem

Hastaların bazal fizik muayeneleri yapıldı. Boy (m) ve kilo (kg) ölçümleri yapıldıktan sonra "kilo/boy²" formülü kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Standart ekokardiyografik ölçümleri alındı. Ciddi kapak hastalığı, kronik akciğer hastalığı, hipertiroidisi ve SA çapı > 5,5 cm olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örneği alınarak lipid paneli, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, bazal tiroid fonksiyon testleri, beyaz küre, fibrinojen ve hsCRP düzeyleri bakıldı. HsCRP için 'DADE BEHRING cardioPhase' kit kullanıldı. Eşlik eden hastalıkları için kullandıkları ilaçlara ek olarak oral antikoagülan (warfarin sodyum) tedavi verildi. Üç hafta etkili INR cinsinden protrombin zamanı düzeyi sağlanması planlandı. Grup 1 deki hastalara ise warfarin tedavisine ek olarak 40 mg atorvastatin tedavisi verildi. Üç haftalık süre içinde her iki gruptan birer hasta olmak üzere toplam 2 hastada kendiliğinden sinüs ritmi sağlandı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üç hafta etkili INR düzeyi (INR=2,0-3,0) sağlanan hastalar elektriki kardiyoversiyon yapılması için hastaneye yatırıldı. Etkili INR düzeyi sağlanamayan 6 hastaya SA ve SAA'nın değerlendirilmesi için TEE yapıldı. Kardiyoversiyon öncesi tüm hastalardan yine açlık lipid profili, fibrinojen, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hsCRP için venöz kan örneği alındı. Hastalara 12 saatlik açlık sonrası anestezi eşliğinde yoğun bakım şartlarında elektriki kardiyoversiyon işlemi uygulandı. Kardiyoversiyon sonrası ≥ 1 dk sinüs ritminin devam etmesi başarılı kardiyoversiyon olarak kabul edildi. İki hastada işlem başarısız oldu.

İşlem öncesi 43 hastaya 2-5 mg/kg/saat dozunda amiodoron yükleme tedavisi verildi. Sinüs ritmi sağlanan hastalarda 10-15 mg/kg/gün dozunda 24 saat süreyle idame tedavisi verildi. İşlem sonrası hastalar 48 saat süreyle hastanede gözlemlendi. Taburculuk sırasında tüm hastalarda warfarin tedavisine devam edildi, grup 1 deki hastalara yine 40 mg atorvastatin tedavisi verildi. Antiaritmik olarak 41 hastaya oral iki hafta 600 mg/gün, altı hafta 200 mg/gün amiodoron, daha önce propafenon kullanan 3 hastaya ise 450 mg/gün oral propafenon tedavisi verildi. Hastalara 1,2,4,6 ve 8. haftalarda poliklinik viziti yapılarak fizik muayene bulguları, EKG, INR tetkikleri değerlendirildi. Sekiz haftalık süre içinde çarpıntı şikayeti olan hastaların hemen başvurmaları söylendi. Bu kontrollerde EKG'de AF tespit edilen 9 hasta nüks olarak değerlendirildi ve bu hastalarda antiaritmik tedavi kesildi. Hastalardan yine sekizinci hafta sonunda 12 saatlik açlığı takiben lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, beyaz küre, fibrinojen ve hsCRP bakılması için venöz kan örneği alındı.

3.3. Kardiyoversiyon

Kardiyoversiyon için MRL Portable Intensive Care 12V DC bifazik defibrilatör kullanıldı. Defibrilatörün kaşık boyutları 10.5-7.5 cm boyutlarındaydı. Kaşıklar sağ sternal ve apikal 5-6. interkostal aralıklara yerleştirildi (anterolateral yerleşim). Şoklar QRS kompleksi ile senkronize olarak ekspiryumda uygulandı. İşlem tüm hastalara aynı doktor tarafından ve öncesinde hastalara bilgi verilerek yapıldı. Sedoanaljezi amaçlı fentanyl kullanıldı. Hastalara 12 saatlik açlık sonrası anestezi eşliğinde yoğun bakım şartlarında bifazik olarak 100 joule ile başlanıp 200, 360 joule ile anterolateral, cevap alınmadığında 360 joule ile anteroposterior elektriki kardiyoversiyon işlemi uygulandı.

3.4. Ekokardiyografi

Tüm ekokardiyografik incelemeler iki boyutlu, M-mode ve Doppler donanımı olan ATL-5000 ekokardiyografi cihazı (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Wash) ile 2-4 MHz fazlı transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik inceleme tüm gruplara aynı kişi tarafından uygulandı. Ölçümler, parasternal pencereden uzun ve kısa aks, apikal pencereden 2, 4 ve 5 boşluk görüntüleri elde edilerek alındı. Parasternal ve apikal pencerelerden sol atriyum ve sol ventrikül çapları ölçüldü. İki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Renkli Doppler ekokardiyografi ile kapak fonksiyonları bakıldı.

3.5. İstatistik

İstatistiksel değerlendirme Windows işletim sisteminde alışan SPSS 11.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Sürekli değişkenler mean \pm SD olarak, kategorik değişkenler yüzdesel olarak ifade edildi. Mann-Whitney U testi sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için kullanıldı. Kategorik değişkenler chi-square testi ile karşılaştırıldı. Bazal ve kardiyoversiyon öncesi hs-CRP düzeyleri, beyaz küre sayıları, fibrinojen düzeyleri paired *t* testi ile karşılaştırıldı. P değeri < 0,05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

Gruplar arasında temel özellikler açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 7). Atriyal Fibrilasyon süresi 1-12 ay arasındaydı. Elektriki kardiyoversiyonun başarısız olduğu iki hasta (her gruptan birer hasta) çalışmadan dışlandı. Çalışma grubunun büyük kısmında sinüs ritminin idamesi için amiodoron kullanıldı. Gruplar arasında bazal lipid seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 9). Atorvastatin grubunda total kolesterol ve LDL seviyeleri bazal değerlere göre elektriki kardiyoversiyon öncesi dönemde anlamlı olarak azaldı, kontrol grubunda değişiklik olmadı. Atorvastatin grubunda elektriki kardiyoversiyon öncesi total kolesterol ve LDL seviyeleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 9). Gruplar arasında elektriki kardiyoversiyon için uygulanan ortalama şok sayısı ve toplam enerji miktarı açısından anlamlı fark yoktu. Erken AF nüksü ilk bir hafta içinde atorvastatin grubunda 2 hastada, kontrol grubunda 1 hastada oldu ($p=AD$). İki aylık takip sonundaki AF nüksü ise atorvastatin grubunda %27.3 ($n=6$) iken kontrol grubunda ise %13.6 ($n=3$) olarak bulundu ($p=AD$) (Tablo 8). Atorvastatin ve kontrol gruplarında bazal hsCRP, beyaz küre sayısı, fibrinojen seviyeleri benzerdi ve elektriki kardiyoversiyon öncesi gruplar arasında ve grup içinde anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 10).

Takip sonunda atorvastatin ($n=16$) ve kontrol grubundaki ($n=19$) sinüs ritminde olan hastaların lipid seviyeleri ve inflamatuvar belirteçleri karşılaştırıldı. İki ay sonundaki total kolesterol ve LDL seviyeleri bazal değerlerle karşılaştırıldığında atorvastatin grubunda anlamlı olarak azaldı (Total kolesterol; 171 ± 26 karşılık 129 ± 25 mg/dl, $p<0.001$ ve LDL; 112 ± 23 karşılık 61 ± 20 mg/dl, $p<0.001$), kontrol grubundaki hastalarda ise anlamlı değişiklik olmadı (sırasıyla 168 ± 26 karşılık 182 ± 29 mg/dl, $p=0.07$ ve 99 ± 18 karşılık 108 ± 26 mg/dl, $p=0.1$). HsCRP değerleri 2.ayda atorvastatin grubunda bazal duruma ve kardiyoversiyon öncesine göre anlamlı olarak azalırken, kontrol grubuna göre de 2.ayda anlamlı olarak daha düşüktü. Beyaz küre sayısı 2.ayın sonunda atorvastatin grubunda bazal duruma göre daha düşük iken, 2.ayda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı değildi (Tablo 11).

İkinci ayın sonunda sinüs ritminde olan hastalar ile AF nükseden hastaların özellikleri karşılaştırıldığında AF nüks eden hastaların öykülerinde serebrovasküler olay sayısı ve kardiyoversiyon işlemi sırasında şok sayısı sinüs ritminde kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 7. Bazal karakteristikler ve ekokardiyografik değerlendirme sonuçları

	Atorvastatin (n=22)	Kontrol (n=22)	P Değeri
Yaş	62 ± 10	61 ± 10	0,7
Erkek	10 (%45)	9 (%41)	0,8
VKİ (kg/m²)	30 ± 4,5	31 ± 3,8	0,5
Hipertansiyon	17 (%77)	12 (%54,5)	0,1
Diabetes Mellitus	2 (%9)	1 (%4,5)	1
SVO Hikayesi	2 (%9)	1 (%4,5)	1
KAH	5 (%22,7)	3 (%13,6)	0,7
DKMP	1 (%4,5)	1 (%4,5)	1
KV öyküsü	1 (%4,5)	0	1
Sigara	4 (%18)	4 (%18)	1
AF Süresi (ay)	6,8 ± 4,3 (1,5-12)	7,5 ± 4,7 (1-12)	0,6
SVDSÇ (cm)	4,9 ± 0,62	5,1 ± 0,41	0,3
SVSSÇ (cm)	3,25 ± 0,63	3,6 ± 0,62	0,1
SA (cm)	4,24 ± 0,43	4,33 ± 0,4	0,5
SVEF (%)	54,3 ± 11,3	52,3 ± 8,8	0,5
Beta-bloker	19 (%86,3)	16 (%72,7)	0,5
Digoksin	2 (%9)	1 (%4,5)	0,5
Kalsiyum Antagonisti	5 (%22,7)	6 (%27,2)	0,7
ACE-İ ve ARB	17 (%77,2)	14 (%63,4)	0,5
Aspirin	8 (%36,3)	6 (%27,3)	0,5
Amiadoron	21 (%95,5)	20 (%91)	0,6
Propafenon	1 (%4,5)	2 (%9)	1

VKI: Vücut kütle indeksi; SVO: Serabrovasküler olay; AF: Atrial fibrilasyon; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; SA: Sol atriyum; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; ACE-İ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokeri; KAH: koroner arter hastalığı; DKMP: dilate kardiyomiopati

Tablo 8. Kardiyoversiyon işlemi sonuçları

	Atorvastatin (n=22)	Kontrol (n=22)	P
Şok sayısı	1.8 ±0.9	1.8±0.8	0.8
Enerji (J)	173±77	175±62	0.9
Erken nüks	2 (9%)	1 (4.5%)	1.0
AF nüksü (2. ayda)	6 (27.3%)	3 (13.6%)	0.2

Tablo 9. Lipid parametreleri

	Bazal Total kolesterol (mg/dL)	Kardiyoversiyon öncesi Total kolesterol (mg/dL)
Atorvastatin	174±31	135±33* §
Kontrol	161±40	170±35
	Bazal LDL (mg/dL)	Kardiyoversiyon öncesi LDL (mg/dL)
Atorvastatin	113±24	68±24* §
Kontrol	103±21	102±29
	Bazal HDL (mg/dL)	Kardiyoversiyon öncesi HDL (mg/dL)
Atorvastatin	43±8	44±10
Kontrol	42±13	41±10

*: $p<0.01$ bazal'e göre atorvastatin grubunda, §: $p<0.01$ kardiyoversiyon öncesi kontrol grubuna göre

Tablo 10. İnflamatuvar belirteçler

	Bazal hsCRP (mg/L)	KV öncesi hsCRP (mg/L)
Atorvastatin	3.1 (0.1-10)	2.1 (0.2-10)
Kontrol	4.4 (0.5-9.8)	4.9 (0.8-10)
	Bazal BK (K/uL)	KV öncesi BK (K/uL)
Atorvastatin	7831±2087	7463±1600
Kontrol	7218±1378	7500±1700
	Bazal Fibrinojen (mg/dL)	KV öncesi Fibrinojen (mg/dL)
Atorvastatin	385±69	376±76
Kontrol	369±83	360±93

KV:Kardiyoversiyon; BK:Beyaz küre; hs-CRP için median (min-max) degerleri verilmiştir.

Tablo 11. Sinüs ritmi sağlanan hastalarda inflamatuvar belirteçler

	Bazal hsCRP (mg/L)	KV öncesi hsCRP (mg/L)	2.ay hsCRP (mg/L)
Atorvastatin	3.1 (0.1-10)	2.1 (0.3-10)	1.2 (0.2-5.2)* §
Kontrol	4.5 (0.8-9.8)	4.9 (0.8-10)	2.6 (0.9-10)
	Bazal BK (K/uL)	KV öncesi BK (K/uL)	2.ay BK (K/uL)
Atorvastatin	7725±600	7606±1713	7042±1508**
Kontrol	7432±1365	7684±1752	6868±1252
	Bazal Fibrinojen (mg/dL)	KV öncesi Fibrinojen (mg/dL)	2.ay Fibrinojen (mg/dL)
Atorvastatin	399±53	382±68	363±77
Kontrol	376±84	370 ±95	345±60

*KV: Kardiyoversiyon; BK: Beyaz küre; hs-CRP için median (min-max) degerleri verilmiştir, *: p=0.03 2. ayda kontrol grubuna göre, §: p=0.01 atorvastatin grubunda bazal ve KV öncesine göre, **: p=0.04 atorvastatin grubunda bazal duruma göre*

Tablo 12. Takip sonunda sinüs ritminde olan hastalar ile AF nüksü olan hastaların özellikleri

	Sinüs ritmi (n=35)	AF(n=9)	P Değeri
Yaş	60±9	63±8	0.4
Erkek	16 (%46)	3 (%33)	0.5
VKİ (kg/m ²)	31±4.4	31.3 ±2.8	0.8
Hipertansiyon	23 (%65)	6(%66)	0.9
Diabetes Mellitus	3 (%8.6)	0	0.3
SVO Hikayesi	0	3 (%33)	0.01
KAH	8 (%23)	0	0.1
DKMP	2 (%5.7)	0	1
KV öyküsü	1 (%3)	0	1
AF Süresi (ay)	7.3±4.5	6.8±4.4	0.8
SA (cm)	4.2±0.4	4,5±0.5	0.09
SVEF (%)	52±10	56±4	0.3
Şok sayısı	1.7±0.7	2.4±1	0.03
Enerji (Joule)	162±60	224±83	0.06
hsCRP (rand.öncesi)	4.3(0.1-10)	2.6 (0.2-10)	0.4
hsCRP (KV öncesi)	2.9 (0.3-10)	3.2 (0.4-10)	0.4

VKİ: Vücut kütle indeksi; SVO: Serabrovasküler olay; AF: Atriyal fibrilasyon;LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; SA: Sol atriyum; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon; KAH:koroner arter hastalığı; DKMP:dilate kardiyomiopati; hsCRP: yüksek sensitif c-reaktif protein

5. Tartışma

Bu çalışmada kardiyoversiyon işlemi planlanan persistan AF'li hastalarda işlemden 3 hafta önce başlanan ve 2 ay devam eden atorvastatin tedavisinin lipid parametreleri ve hsCRP üzerinde anlamlı etki yapmasına rağmen AF nüksünü etkilemediği gösterilmiştir.

Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin dışında endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği, oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığı ve antitrombotik etki gösterdikleri bilinmektedir (124). Statinlerin antiinflamatuvar etki göstermeleri ve AF'nin inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünceleri, AF üzerine olan etkileri konusundaki çalışmaları hızlandırmıştır. Deneysel bir hayvan çalışmasında hızlı atriyal stimülasyon ile AF oluşturulduğunda, simvastatin tedavisinin taşikardinin neden olduğu atriyal refrakterlikteki kısılmayı ve AF gelişimini engellediği gösterilmiştir. Steril perikardit oluşturulan hayvanlarda artmış CRP düzeyleri sürekli AF ile ilişkili bulunmuş, inflamasyon sonucu oluşan elektrofizyolojik değişikliklerin AF'nin sürekliliğine neden olduğu düşünülmüştür. Frustaci (125), AF'li hastaların atriyal biyopsisini değerlendirmiş, inflamatuvar infiltrasyon, miyosit nekrozu ve fibrozis saptamıştır. Kontrol grubunda ise patolojik bulgular saptanmamıştır. Benzer bulgular, Nakamura ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan modellerinde bulunmuş, AF'li köpeklerde aktif atriyal perimiyokardit, inflamatuvar infiltrasyon, lipid dejenerasyonu ve fibrozis saptanmıştır (126). Chung ve arkadaşlarının 131 AF'li, 71 sağlıklı bireyin dahil edildiği retrospektif, vaka-kontrol çalışmasında AF'nin 2 kat CRP yüksekliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada atriyal aritmilerin bağımsız prediktörleri yaş, HT, DKMP, kadın cinsiyet ve daha zayıf olarak CRP yüksekliği olarak tespit edilmiştir (127). Mitchell ve arkadaşları tarafından KAH ve intrakardiyak defibrilatörlü hastalarda yapılan bir çalışmada ise statinlerin ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ataklarının tekrarlamasını azalttığı gösterilmiştir (128). Siu ve arkadaşları, lone AF'li hastalarda retrospektif olarak yaptıkları çalışmada kardiyoversiyon öncesi simvastatin veya atorvastatin tedavisi alan hastaların lipid düşürücü tedavi almayanlara göre AF nükslerinin daha az olduğunu göstermişlerdir (%42'e karşılık %84, p=0.032)(129).

AF'li hastalarda ventriküler hız kontrolü, yaşamsal tedavi stratejisi olmakla birlikte etkili hız kontrolü sağlandığı halde semptomları devam eden hastalarda, sinüs ritminin elde edilmesi tercih edilen tedavi stratejisidir (130). Farmakolojik kardiyoversiyondaki zamanın belirlenememesi ve ilaçların yan etki potansiyeli ile karşılaştırıldığında elektriksel kardiyoversiyon hızlı etki ve yüksek başarı oranı ile daha avantajlıdır (131). Ancak yapılan çalışmalarda kardiyoversiyon sonrası 3 aylık dönemde AF nükslerinin yüksek olduğu

gösterilmiştir (132). Kardiyoversiyon sonrası AF nüksleri yaş, altta yatan kalp hastalığı, AF süresinin uzunluğu, büyük sol atriyum, düşük SAA akımı ile ilişkili bulunmuştur (131). Wazni ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu faktörlere ek olarak, artmış CRP konsantrasyonlarının kronik AF'li hastalarda kardiyoversiyon sonrası AF nüksü ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (130). Conway ve arkadaşları ise kardiyoversiyon öncesi CRP düzeyinin kardiyoversiyonun başarısını tahmin etmede kullanabileceğini, fakat 2 ay süresince sinüs ritminin devamında faydalı olmadığını göstermişlerdir (132). Atriyal fibrilasyon'un patofizyolojisinde inflamasyonun önemli bir rol oynaması, statinlerin pleitropik antienflamatuar etkilerinden yola çıkarak Tveit ve ark. kronik AF'li hastalarda elektriki kardiyoversiyon işleminden 3 hafta önce başlanan 40 mg pravastatin tedavisinin elektriki kardiyoversiyon sonrası 6 haftalık dönemde idame ettirildiğinde sinüs ritminin devamında etkili olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmaya alınan hastaların AF süreleri 4 gün-3 yıl arasında değişirken, hastaların %42'sinde hipertansiyon bildirilmiştir. Bu çalışmada elektrikselsel kardiyoversiyon işleminden sonra %65 oranında beta bloker, %7-11 flekainid, %2-4 amiodaron verilmiştir. Altı haftalık takip sonunda sinüs ritminin devamında pravastatin alan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (133). Özaydın ve ark. ise yaptıkları çalışmada elektrikselsel kardiyoversiyon planlanan 48 hastaya işlemden 48 saat önce atorvastatin 10 mg vermişler ve işlemden sonra 3 ay süresince atorvastatin tedavisine devam etmişlerdir. Bu çalışmaya alınan hastaların AF süreleri 2 gün-1 yıl arasında değişirken, hastaların büyük çoğunluğunda (%40) hipertansiyon bildirilmiştir. Atorvastatin tedavisi alan hastalarda takip sonunda AF nüksü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%12.5'e karşılık %45.8, p=0.01). Çalışmada %33 beta-bloker, %8 amiodaron ve %8 propafenon antiaritmik tedavi olarak kullanılmıştır. Yine bu çalışmada inflamasyonun değerlendirilmesi için hs-CRP değerleri atorvastatin tedavisi öncesi (kardiyoversiyon işleminden 48 saat önce) ve kardiyoversiyon işleminden 48 saat sonrasında bakılmış, atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma tespit edilmiştir (134). Fernandez ve ark.'nın çalışmasında ise AF'li hastalara kardiyoversiyon işlemi yapılmadan önce 80 mg atorvastatin verilmiş, kardiyoversiyon öncesinde ve sonrasında inflamasyon belirteçleri olarak hsCRP ile birlikte matriks metalloproteinaz-2 ve doku inhibitör matriks metalloproteinaz-1 düzeyleri incelenmiştir. Üç aylık takipde gruplar arasında gerek sinüs ritminin idamesinde gerekse inflamasyon belirteçlerindeki azalma açısından fark bulunamamıştır (135).

Özaydın ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda atorvastatin tedavisi kardiyoversiyon işleminden 3 hafta önce başlanmış ve AF nüksü üzerine etkisi

incelenmiştir. Özyaydın ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak daha yüksek doz atorvastatin (40 mg) kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Diğer çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da altta yatan en önemli risk faktörü hipertansiyon olmuştur. Özyaydın ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, Fernandez ve ark.'nın çalışma sonuçlarına benzer olarak atorvastatin tedavisinin AF nüksünü engellemediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Tveit ve ark.'nın ve Özyaydın'ın çalışmalarından farklı olarak antiaritmik tedavi hastaların büyük çoğunluğunda (%95) işlemden sonra idame ettirilmiştir. Buna karşılık Özyaydın ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlara benzer olarak atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre takip sonunda kolesterol ölçümleri başlangıca göre anlamlı olarak düşmüştür. Özyaydın ve ark.'nın çalışmasında hsCRP düzeyleri kardiyoversiyon işleminden 48 saat önce ve işlemden 48 saat sonra değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hsCRP değerleri bazal olarak randomizasyon öncesinde, kardiyoversiyon işleminin önce ve sinüs ritmi sağlanan bireylerde 2 ay sonra tekrar ölçülmüştür. Bazal hsCRP ölçümleri ile kardiyoversiyon öncesi yapılan ölçümler arasında her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmezken, 2 ay sonunda sinüs ritminde kalan hastalarda hsCRP düzeyleri atorvastatin alanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Çalışmanın limitasyonları

Çalışmamızın hasta sayısı, takip süresi kısa idi. Aynı zamanda çalışmamız plasebo kontrollü çift-kör bir çalışma değildi. Takip döneminde kaydedemediğimiz kısa süreli asemptomatik AF atakları olmuş olabilir.

Sonuç olarak atorvastatin kardiyoversiyon işlemi sonrasında antiaritmik tedaviye ilave olarak uygulandığında kolesterol düzeylerinde beklenen azalma ve hsCRP de düşmeye neden olsada AF nükslerini önlemede etkili bulunmamıştır.

6. ÖZET

Amaç: Statinlerin özellikle de atorvastatin ve pravastatin'in lipid düşürücü etkisinin yanısıra elektriki kardiyoversiyon sonrası atriyal fibrilasyon nüksüne etkisi değerlendirilmiştir. Atorvastatin 10 mg dozu ile atriyal fibrilasyon nüksünde azalma izlenirken pravastatinin herhangi bir etkisi görülmemiştir. Biz çalışmamızda elektriki kardiyoversiyon sonrası ilave olarak antiaritmik ilaç kullanan hastalarda yüksek doz atorvastatinin AF nüksüne etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Method: Çalışmaya persistan AF'si bulunan 46 hasta alındı. Hastalar 40 mg atorvastatin ve kontrol grubuna randomize edildi. Atorvastatine kardiyoversiyondan 3 hafta önce başlanıp kardiyoversiyon sonrasında 2 ay devam edildi. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Üç haftalık warfarin ile oral antikoagülan tedavi sonrası bifazik kardiyoversiyon yapıldı. Kardiyoversiyonun başarısız olduğu vakalar çalışma dışı bırakıldı. Lipid parametreleri, hsCRP, fibrinojen ve beyaz küre sayımı bazal ve kardiyoversiyon öncesi tüm hastalara bakıldı. Sinüs ritminde kalan hastalara 2. ayda yeniden bakıldı. Çalışmanın sonlanım noktası olarak EKG'de AF'nin 10 dakikadan daha fazla sürmesi kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında bazal değerler açısından önemli fark yoktu (Tablo 8). Her gruptan 1'er tane olmak üzere toplam 2 hastada kardiyoversiyon başarısız oldu. Gurublar arasında bazal lipid değerleri ve hsCRP açısından önemli fark yoktu. Total kolesterol ve LDL seviyelerinde atorvastatin alan grupta 2 ay sonraki kontrolde bazal değerlere göre önemli oranda azalma izlendi (sırasıyla 174±31 ve 135±33 mg/dl, p=0.001; 113±24 ve 68±24 mg/dl, p=0.001), kontrol gurubunda önemli bir değişiklik görülmedi (sırasıyla 161±40 ve 170±35 mg/dl, p=0.07; 103±21 ve 102±29 mg/dl, p=0.1). Kardiyoversiyon öncesi guruplar arasında hsCRP, fibrinojen, ve beyaz küre düzeyleri açısından farklılık yoktu. İki aylık takip sonrası guruplar arası farklılık olmaksızın (p=0.26), 9 hastada (20.5%) AF rekürrensi gözlemlendi.

Atorvastatin gurubunda 2 aylık takip sonunda sinüs ritminde kalan hastaların, kontrol ve bazal düzeylere göre hsCRP düzeyleri önemli oranda düşük bulundu.

Sonuç: Atorvastatin tedavisi elektriki kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminde kalan atriyal fibrilasyonlu hastalarda inflamatuvar göstergeleri azaltmıştır. Ancak antiaritmik ilaç kullanan AF'li hastalarda aritmi nüksünü önleyememiştir.

7. SUMMARY

Aim: Aside from lipid lowering effect, statins, particularly atorvastatin and pravastatin has been evaluated for their effects on recurrence rate of atrial fibrillation (AF) after electrical cardioversion (EC). Atorvastatin at 10 mg dose has been found to decrease recurrence rate of AF after EC, while pravastatin did not effect recurrence rates. In this study, we aimed to evaluate effect of a higher dose of atorvastatin on recurrence rate of AF after electrical CV in addition to antiarrhythmic therapy

Methods: The study population included 46 patients with persistent AF. Patients were randomized to atorvastatin 40 mg and control group. Atorvastatin was started 3 weeks before EC and was given during 2 months follow-up. All the patients underwent transthoracic echocardiography. EC was performed with biphasic shocks after 3 weeks of oral anticoagulation with warfarin. Patients with unsuccessful cardioversion were excluded from the study. Lipid parameters, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) level, fibrinogen level and white blood cell number were evaluated at the baseline and before cardioversion in all patients and at 2 months in patients remaining in sinus rhythm. The end-point of the study was electrocardiographically confirmed AF lasting >10 min.

Results: There were no significant differences in baseline characteristics between the groups (Table). EC was unsuccessful in 2 patients (1 patient from each group). There was no significant difference between baseline lipid parameters and hs-CRP levels of the two groups. Total cholesterol and low-density lipoprotein levels were significantly decreased in patients taking atorvastatin at 2 months compared to baseline values (174 ± 31 vs 135 ± 33 mg/dl, $p=0.001$; 113 ± 24 vs 68 ± 24 mg/dl, $p=0.001$, respectively), no significant change occurred in control patients (161 ± 40 vs 170 ± 35 mg/dl, $p=0.07$; 103 ± 21 vs 102 ± 29 mg/dl, $p=0.1$). hs-CRP and fibrinogen levels and white blood cell count did not differ between the groups before EC. At the end of 2 month follow-up, 9 patients (20.5%) experienced AF recurrence without any

difference between the groups ($p=0.26$). At the two month follow-up hs-CRP level was significantly lower in patients remaining in sinus rhythm in the atorvastatin group compared to baseline and control group.

Conclusion: Atorvastatin therapy decreased inflammatory indices in patients remaining in sinus rhythm after electrical of cardioversion of atrial fibrillation but did not prevent recurrence of arrhythmia in patients receiving antiarrhythmic therapy.

8. KAYNAKLAR

1. Rodney HF. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-78.
2. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006 ;48:854-906.
3. Gallgher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18-28.
4. Chen PS, Pressley JC, Tang AS, et al. New observations on atrial fibrillation before and after surgical treatment in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:974-81.
5. Centurion OA, Fukatani M, Konoe A, et al. Different distribution of abnormal endocardial electrograms within the right atrium in patients with sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1992;68:596-600.
6. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 999-1007.
7. Onat A: TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı, Orhan Matbaacılık Ltd Şti, Ağustos 2000.
8. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalance of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascüler Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
9. 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.
10. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
11. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
12. 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.
13. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.

14. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.
15. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-25.
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-88.
17. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
18. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883-91.
19. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129-35.
20. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197-204.
21. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: Electrophysiological and electro-anatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;108:1461-68.
22. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95: 572-76.
23. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-32.
24. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328-35.
25. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631-35.
26. 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;79:815-16.
27. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
28. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in

- patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-36.
29. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
30. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
31. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:552-71.
32. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;77:260-65.
33. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)* 1994;86:531-35.
34. 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.
35. Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762-68.
36. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, et al. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1666-72.
37. Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998;63:63-70.
38. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardio-myopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15.
39. 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;43:32-36.
40. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:599-607.
41. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial

- fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1359-66.
42. 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;24:1015-19.
43. 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;25:452-59.
44. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787-94.
45. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545-47.
46. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of non-rheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;92:160-63.
47. 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;23:961-69.
48. 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.
49. 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;77:63-68.
50. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Left atrial "stunning" following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:468-75.
51. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardio-embolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of anti-thrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39-43.
52. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999;30:834-40.
53. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;56:61-70.
54. 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.
55. 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.
 56. 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.
 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. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-55.
 59. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2185-92
 60. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1269-70.
 61. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.
 62. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:82-5.
 63. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
 64. 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.
 65. 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;156:2221-24.
 66. 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;31:1622-26.
 67. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage

occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288-93.

68. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.

69. Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2607-11.

70. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.

71. 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.

72. 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.

73. 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;39:1258-63.

74. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-87.

75. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-38.

76. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346-49.

77. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007;120:72-82.

78. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117:493-99.

79. 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.

80. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-98.
81. 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.
82. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:64-94.
83. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119: 220-27.
84. 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.
85. 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.
86. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414-19.
87. Hohnloser SH, Zabel M, Short and long term efficacy and safety of flecainide acetate for supra ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992;70: 3-10.
88. 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;27:764-68.
89. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167-73.
90. 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 ;93:1495-99.
91. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:36-45.

92. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1092-1100.
93. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156:2585-92.
94. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;85:3-11.
95. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
96. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2-8.
97. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, et al. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:249-54.
98. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005 ;45:712-9.
99. Sundt TM, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 1997;15: 739-48.
100. Haissaguerre M, Jais P, Shah DJ, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
101. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-05.
102. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:474-77.
103. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523-28.
104. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-16.
105. Kamalvand K, Tan K, Kotsakis A, Kucknail C, Sulke N. Is mode switching beneficial? A randomized study in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*

1997;30:496-504.

106. Delfaut P, Prakash A, Giorgberidze I, et al. The role of pacemaker therapy in the prevention of atrial fibrillation. *Semin Intern Cardiol* 1997;2:219-25.

107. Wellens HJ, Lau CP, Luderitz B, et al. Atriovertor: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:1651-56.

108. Mosca L. Hiperlipidemi Tedavisi. In: Crawford MH, DiMarco JP, eds. Crawford Kardiyoloji. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. Türkçe 1. baskı.2003.Bölüm 1:7.1-7.19.

109. Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med* 1996; 125: 990-1000.

110. Jones P, Kafonek S, Laureore L, Hunninghake DB. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-87.

111. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG-Coa reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996;275:128-33.

112. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: AN update of its pharmacological properties and use in dislipidemia. *Drugs* 2001;61:1835-81.

113. Koh KK, Effects of statins vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiov Research* 2000;47:648-57.

114. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA et al. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol evels. *Circulation* 1998;98:839-44.

115. Rosenson RS, Tangney CC. Antithrombotic properties of statins, implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.

116. Ferro D, Parotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:427-31.

117. Davignon J. Advances İN drug treatment of dyslipidemia, focus on atorvastatin. *Can J Cardiol* 1998;14:28-38.

118. Liao JK. Beyond lipid lowering the rol of statins in cardiovascular protection. *Int Cardiol* 2002;86:5-18.

119. Amerongen GN, Vermeer MA, Aminou PN, Lankelma J, Emeis JJ, Hinsbergh VWM. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000;102:2803-09.

120. Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-Coa reductase inhibitors and the malignant cell, the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002;16:508-19.
121. Miossec P, Zkhir F, Paries J, David Dufilho M, Devynck MA, Valensi PE. Effect of pravastatin on erythrocyte rheological and biochemical properties in poorly controlled Type 2 diabetic patients. *Diabet-Med* 1999;16:424-30.
122. Waldman A, Kritharides L. The pleiotropic effects of HMG-Coa reductase inhibitors, their role in osteoporosis and dementia. *Drugs* 2003;63:139-52.
123. Napoli PD, Taccardi AA, Oliver M, Caterina RD. Statins and stroke , evidence for cholesterol in dependent effects. *Eur Heart J* 2002;23:1908-21.
124. Masaya Sugiyama, Masuo Ohashi, Hiroyuki Takase, Koichi Sato, Ryuzo Ueda, Yasuaki Dohi. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stres. *Heart Vessels* 2005;20:133-36.
125. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-84.
126. Mads D.M. Engelmann, Jesper Hastrup Svendsen. İnflammation in the genesis and perputation of atrial fibrillation. *Europen Heart Journal* 2005;26:2083-92.
127. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias, inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
128. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP, for the AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:81-87.
129. Siu CW, Lau CP, Tse HF, Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343-45.
130. O Wazni, D O Martin, N F Marrouche, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91:1303-05.
131. Miry Blich, Yeouda Edoute. Electrical cardioversion for persistent or chronic atrial fibrillation: Outcome and clinical factors predicting short and long term success rate. *Int J Cardiol* 2006;107:389-94.

132. Jesus Zarauza, Maria J. Rodriguez Lera, et al. Relationship Between C-Reactive Protein Level and Early Recurrence of Atrial Fibrillation After Electrical Cardioversion. *Rev Esp Cardiol* 2005;59:125-29.
133. Arnljot Tveit, Morten Grundtvig, Torstein Gundersen, et al. Analysis of Pravastatin to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation After Electrical Cardioversion. *Am J Cardiol* 2004;93:780-82.
134. Özaydın M, Varol E, Aslan MS, et al. Effect of atorvastatin on the Recurrence Rates of Atrial Fibrillation After Electrical Cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97:1490-93.
135. Garcia-Fernandez A, Marin F, Mainar L, Roldan V, Martinez JG. Effect of statins on preventing recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;98:1299-300.

9.TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve eğitimim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan başta bölüm başkanım Prof.Dr. Hasan GÖK olmak üzere tüm Kardiyoloji AD. öğretim üyelerine ve İç Hastalıkları rotasyonum sırasında emeği geçen öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Gerek ihtisas sürem boyunca gerek de tez süresince desteğini esirgemeyen sayın Yrd.Doç.Dr.İlknur Can'a katkılarından dolayı teşekkür ederim. Tez çalışması süresince göstermiş olduğu özveri ve fedakarlık sebebiyle nişanlım Dr.Ayşegül Tekbaş'a ve yetişmemde emeği geçen ailemede teşekkür ederim.

Ani vefatıyla aramızdan ayrılan dürüst kişilik Doç.Dr. Bayram Korkut'u rahmetle anıyorum.