

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

**Prof. Dr. KURTULUŞ ÖZDEMİR
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**DİYABETİK ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA
HbA1C VE TGF- β 1 DÜZEYLERİNİN KARDİOVERSİYON SONRASI
SİNÜS RİTMİNİN İDAMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Prof. Dr. HASAN GÖK
Tez Danışmanı**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇETİN DUMAN**

KONYA-2011

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
	ii
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	2
2.1.1. TANIM	2
2.1.2. SINIFLAMA	3
2.1.3 EPİDEMİYOLOJİ VE PROGNOZ	5
2.1.4. PATOFİZYOLOJİ	6
2.1.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME	9
2.1.6. TEDAVİ	11
2.2. DİYABET MELLİTUS	26
2.3. TGF B	32
2.4 HS CRP	34
	34
3. MATERYAL –METOD	
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	47
6. ÖZET	56
7. SUMMARY	58
8. KAYNAKLAR	60
9. TEŞEKKÜR	67

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin converting enzim

AF: Atriyal fibrilasyon

KV: Kardiyoversiyon

DKMP: Dilate kardiyomiyopati

DM: Diabetes mellitus

DCC: Doğrudan akım kardiyoversiyon

EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği

HbA1c:Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati

Hs-CRPHigh Sensitivity CRP

HT: Hipertansiyon

KAH:Koroner Arter Hastalığı

KY : Kalp yetmezliği

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LV:Sol ventrikül

Mİ: Myokard infarktüsü

OAK:Oral antikoagölan tedavi

PAH :Periferik arter hastalığı

PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon

RAAS: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

SA: Sol atriyum

SAA: Sol atriyal apendiks

SEK: Spontan eko kontrast

TEE: Transözefageal ekokardiyografi

TGF- β 1:Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

VKA: Vitamin K antagonisti

VKİ:Vücut Kütle İndeksi

VLDL: Çok düşük yoğunlukta lipoprotein

WPWS: Wolf Parkinson white sendromu

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) yaşla prevalansı artan, hızlı ve düzensiz atrium aktivasyonu ile karakterize, en sık rastlanan kalp ritim bozukluğudur. AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve maliyete yol açmaktadır. AF stroke riskini yaklaşık 5 kat artırmaktadır. İskemik inmelerin %6-%24'ü AF'ye bağlıdır. AF'li hastalarda yıllık emboli riski %8 'lere kadar ulaşmaktadır.

Elektriksel kardiyoversiyon AF'u sinüs ritmine çevirmek için güvenli, etkili ve hastanın yaşam kalitesini artıran yerleşmiş bir metottur. Bu başarı oranları eksternal kardiyoversiyon sonrası %67 ile %90 arasında rapor edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde genç yaş ve kısa süreli AF sinüs ritmini sağlama şansını artırdığı öte yandan artmış sol atriyum çapı, uzun süreli AF, kardiyomegali ve altta yatan kalp hastalığı varlığının başarı şansını düşürdüğü tespit edilmiştir. Valvüler kalp hastalığı bulunan kişilerden hafif fibroz bulunanların kardiyoversiyona verdikleri yanıt, ağır fibroz bulunanlardan daha başarılıdır ve fibrozun direngen AF'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

DM (Diyabetes Mellitus), AF için potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörüdür. DM relatif olarak AF için güçlü bir risk faktörüdür ve yaklaşık hastaları 1,4-2.1 kez daha fazla AF gelişmesine yatkın kılar. AF'li hastaların %10-%25'inde DM mevcuttur. Daha önceki çalışmalarda DM'nin varlığı ve AF'nin uzun süreli olmasının kardiyoversiyon sonrası rekürrensi göstermede bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiş. Ancak nedeni izah edilememiştir. HbA1c, DM'de gerek 3 aylık kan şekeri regülasyonunu göstermede, gerekse de mortalite ve morbitide de önemli bir yere sahiptir.

Anjiyotensin II, DM ve metabolik sendromda önemli bir yere sahiptir. Doku anjiyotensin II ve fosforile mitojen-aktive protein kinaz (MAPKs)'ın artması apoptozis, lökosit infiltrasyonu ve doku fibrozisi ile ilişkilidir. Kardiyak fibrozis ekstraselüler matriksin aşırı yoğunlaşmasıdır. Fibrozis profibrotik büyüme faktörlerinin aktivasyonu ve/veya mekanik aşırı yüklenme sonucu meydana gelebilir. Son zamanlardaki histopatolojik çalışmalar AF'nin atriyal fibrozisle ilişkili olduğunu göstermiştir. Atriyum'un ekstraselüler matriksinin bileşenlerindeki değişiklikler uzun süreli AF gelişimi ile ilişkilidir ve total atriyum kollajeni AF'nin süresi ile koreledir. Anjiyotensin II kardiyak fibrozis gelişmesinde merkezi bir role sahiptir. Anjiyotensin II direkt olarak kardiyak fibrozisi stimüle etmeyip, bunu TGF- β 1'in seviyesini artırarak neden olmaktadır. TGF- β 1 hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu,

migrasyonunu sağlamakla birlikte doku tamiri ve yeniden şekillenme sürecinde de önemli rol oynar. TGF- β 1 'in aşırı ekspresyonu sonucu kardiyak fibroziste artış olduğu ortaya konmuştur. DM'de açık bir biçimde artığı gösterilen renin anjiyotensin sistemi doku anjiyotensin II düzeyinin artmasına neden olur. Tip2 diyabetiklerde kardiyak fibrosis (özellikle de atrial fibrosis) markeri olan TGF- β 1'in kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. High sensitivite CRP (hs-CRP)'seviyelerinin AF nüksünü göstermede etkin bir inflamasyon belirteci olduğu bilinmektedir.

Atriyal fibrilasyonlu hastalara sinüs ritminin geriye döndürülebilmesi için sadece elektriksel kardiyoversiyon uygulanmaktadır. Yaygın kardiyoversiyon kullanıma rağmen %30 hastada sinüs ritminin devamını uzun dönemde sağlanmaktadır. Kardiyoversiyon işlemi yoğun bakım şartlarında tecrübeli ekip kontrolünde ve çeşitli ekipmanlar kullanılarak yapılmakta yine de çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Elektriksel kardiyoversiyon uygulanıp da sinüs ritmini koruyamayacak hastaların önceden tespit edilerek, gerek işleme bağlı komplikasyonların önüne geçilmesi ve gerekse de tekrar hastaneye yatış sebebiyle oluşacak maliyet azaltılabilir. Sonuçta en sık görülen aritmi olması nedeniyle bu konuda yapılacak araştırma sonuçlarının bilime ve ekonomiye önemli katkıları olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, inflamasyon ve kardiyak fibrozis belirteçi olan TGF- β 1 ve HbA1c düzeylerinin diyabetik AF'li hastalarda kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin idamesi üzerine olan etkisini ve TGF- β 1 'nin hs-CRP'ye göre etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atrial Fibrilasyonda Temel Bilgiler

2.1.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon, düzensiz atriyal aktivasyon ve bunun sonucu olarak atriyumda mekanik fonksiyonlarda bozulma ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. Atriyal 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. Atriyal 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

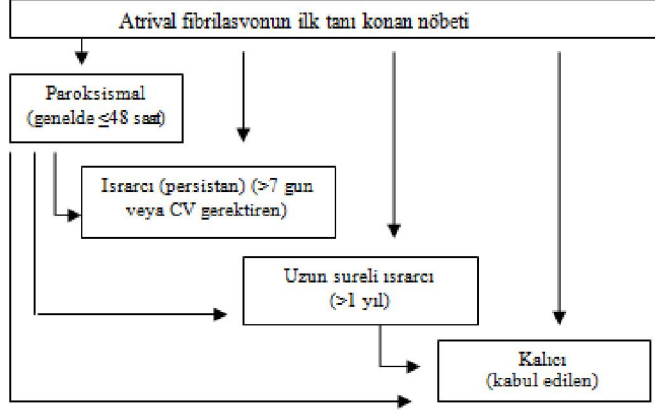
Klinik Sınıflama

Klinik olarak, aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipi tanımlanmıştır: ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF (*Şekil 1*).

- (1) İlk kez AF sergileyen her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, **ilk kez tanı alan AF'si** olan bir hasta olarak kabul edilmektedir.
- (2) **Paroksizmal AF:** Çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir - bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir .
- (3) **İsrarcı (persistan) AF:** Bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırma gerektiğinde mevcuttur.
- (4) **Uzun süreli ısrarcı AF:** Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, AF en az 1 yıl sürmüştür.
- (5) **Kalıcı AF,** aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritm kontrolü girişimleri, tanım itibarıyla, kalıcı AF'si olan hastalarda tercih edilmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi "uzun süreli ısrarcı AF" olarak yeniden adlandırılmaktadır.

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır (*Şekil 1*). Birçok terapötik karar ilave bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Sessiz AF (asemptomatik) AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanımlanabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir(2).



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

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 tromboemboli 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, tromboemboli ve mortalite riskleri artar(3).

b. *İkincil AF*: Akut miyokart infarktüsü (Mİ), kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertroidi, 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 aritmiyi sonlandırır(3).

Atriyal fibrilasyon'un ortaya çıkması kalp kapak hastalıkları, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati (HKMP ve DKMP), iskemik kalp hastalıkları gibi kronik sebeplerle de ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklar atriyumda inflamasyon ve genişleme gibi yapısal değişikliklere yol açarlar (4). Atriyal fibrilasyon ile ilişkili ilginç bir durum Wolff Parkinson White sendromudur (WPWS). Çoğu olguda aksesuar yolun ortadan kaldırılması aritminde düzelmesine neden olur(5).

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(6). İlginç olarak lone AF olarak adlandırılan çoğu

hasta ataklarını sinüs bradikardisi sırasında gece saatlerinde yaşar, bu durum da benzer mekanizmaları akla getirir. Genç sağlıklı atletlerde görülen AF de benzer şekilde vagal tonusda artışa bağlı olarak meydana gelir(7).

2.1.3 Epidemiyoloji ve Prognoz

Prevalans

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında ülkemizde 40-59 yaş grubunda atriyal fibrilasyon/flutter prevalansı 1990'da %0.63, 1998'de %0.16, 60 yaş üzerindeki grupta ise 1990'da %1.2, 1998'de %2.1 olarak bulunmuştur(8). Topluma dayalı çalışmalarda kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan AF'li hastalar tüm vakaların %12'sinden azını oluşturmaktadır(9)Ancak vaka serilerinde lone AF oranı bazen % 30' dan daha fazla rapor edilmiştir(10).

İnsidans

Prospektif çalışmalarda AF insidansı, 40 yaşından gençlerde % 0,1'den az iken bu oran 80 yaş üzerindeki kadınlarda % 1.5, erkeklerde % 2'nin üzerindedir. Kalp yetmezliği (KY) nedeniyle takip edilen hastalarda 3 yıllık insidans yaklaşık % 10'dur (11).

Prognoz

Atriyal fibrilasyon, inme, KY ve tüm nedenlere bağlı mortalitede uzun dönemde özellikle kadınlarda artmış risk ile ilişkilidir (12). Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda mortalite , normal sinüs ritmindeki hastalara göre ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak 2 kat artmıştır (13). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) gibi büyük çalışmalarda AF'un mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14, 15). Kalp yetmezliği, AF'yi indüklerken, AF'da KY'yi kötüleştirir ve bu iki durumun birlikte olduğu bireyler kötü prognoza sahiptirler (16).

Non-valvüler AF'lu 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 (17).

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 yerdeğiştirmesi iletimdeki homojenite kaybından sorumlu olabilir(18). Daha hafif fibrozisi olan kapak hastalarında kardiyoversiyon daha başarılı olmaktadır ve bu fibrozisin persistent AF gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir(3). İnterstisyel fibrozis, atriyal miyositlerin apoptozisine, miyofibrillerin, glikojen granüllerinin ve hücreleri bir arada tutan ve iletişimi sağlayan elektriksel bağlantılarının kaybına bağlı olarak gelişir. Bu durum AF'ye eşlik eden KY'deki atriyal dilatasyonu tetikleyen neden olabilir(19). Atriyumun dilatasyonu, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) dahil birçok moleküler yolu aktive etmektedir. Gerilmeye bağlı olarak Anjiotensin-2 salınımı artmakta ve atriyal dokudan anjiotensin converting enzim (ACE) salınımı artmaktadır(20). Anjiotensin inhibisyonu fibrozisi azaltarak AF'yi önleyebilir (21). Kalp yetmezliğinde görülen elektriksel sessiz bölgeler (skar dokusu), voltaj azalması, iletim yavaşlaması yaşa bağlı atriyum değişiklikleriyle benzerdir(22). Atriyal fibrilasyon etiyojisi ve predispozan faktörler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon etiyojisi ve predispozan faktörler

Elektrofizyolojik bozukluklar

Artmış otomatisme 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

Yaşla 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

Eldeki veriler otomatisite ya da çoğul reentran dalgacıkların söz konusu olduğu “fokal” tetikleyici mekanizmaları desteklemektedir;ancak bu mekanizmalar birbirini dışlamaz ve bir arada bulunabilir. Atriyal fibrilasyon için kaynak olabilecek bir odağın tanımlanabileceğini ve bu kaynağın ablasyonunun AF’yi durdurabileceğini gösteren gözlemler fokal bir odağın olduğunu desteklemektedir(23). Bu hızlı atriyal vuruların en sık kaynağı pulmoner venler olmakla beraber bu odak Marshall ligamenti, superior vena cava, crista terminalis, sol posterior serbest duvar, koroner sinüsde de bulunabilir(24). Histolojik çalışmalarda elektriksel özellikleri koruyan kardiyak hücrelerin pulmoner venlerin içine doğru uzandığı ve AF’nin primer olarak bu pulmoner venler tarafından tetiklendiği tespit edilmiştir(25). AF hastalarında PV’lerdeki atriyal dokunun refrakter dönemi,kontrol hastaları ya da AF hastalarında atriyumun diğer bölgelerine göre daha kısadır. Bu iletimdeki heterojenite reentran ve devamlı AF’yi doğurabilir(26). 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 (3).

c. Atriyal Elektrisel Yeniden Yapılanma

AF süresi 24 saatten kısa ise farmakolojik ve elektriki kardiyoversiyon, daha başarılıdır, bununla beraber daha uzun süreli AF'de sinüs ritminin sağlanması daha az olasıdır(27). Bu gözlemler “atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonun yolunu açar” özdeyişini doğrulamıştır. AF'ye eğilimdeki artış, etkili refrakter dönemlerin giderek kısalması ve atak süresinin uzamasıyla ilişkilidir ve bu durum elektrofizyolojik yeniden biçimlenme olarak adlandırılmıştır.

Yeniden biçimlenme ve elektriksiz refrakterlikteki değişiklikler yanında, uzun süreli AF atriyal kasılma işlevinde bozulmaya neden olmaktadır. 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 (3).

d. Atriyal Fibrilasyon'u Destekleyen Diğer Faktörler

Atriyal fibrilasyon gelişmesinde RAAS'ın önemi ile ilgili veriler çoğalmaktadır (28). Kardiyoversiyon sonrası tekrarlayan AF gelişimi açısından amiodaronla birlikte irbesartan, yalnızca amiodorona göre daha düşük insidansa sahiptir (29). RAAS inhibisyonu yalnız başına veya diğer tedavilerle kombine olarak AF oluşumunu veya devamını birkaç mekanizmayla önleyebilmektedir (30). Bunlar atriyal basınç ve duvar geriliminde azalma, sol atriyum (SA) ve sol ventrikülde yapısal yeniden biçimlenmenin (fibrozis, dilatasyon, hipertrofi) önlenmesi, nörohormonal aktivasyonun inhibisyonu, kan basıncında sağlanan düşüş, KY'nin önlenmesi, hipopotaseminin önlenmesi gibi etkileri sayılabilir(3).

Atriyal fibrilasyon ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar

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

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

Hipertansiyon (ilk tanı konan) AF gelişimi için ve inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

Semptomatik kalp yetersizliği [New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II-IV] AF hastalarının %30'unda bulunmakta, ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati veya akut başlangıçlı

AF'de dekompanseasyon) hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüleri disfonksiyon veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

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

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır. Sol atriyal (SA) gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. AF aort kapakçık hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir.

Kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan **kardiyomiyopatiler** AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır.

Atriyal septal defekt daha eski anketlerde hastaların %10-15'inde AF ile ilişkilendirilmektedir. AF riski oluşturan **diğer konjenital kalp defektleri** arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonundan sonra veya Fontan ameliyatından sonra, tek ventrikülü olan hastalar yer almaktadır.

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur. Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir.

Aşırı **tiroid işlev bozukluğu** AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara olan yatkınlığı artırabilir.

Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır, ve ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) büyük bir AF çalışma kaydında 27.5 kg/m² olarak belirlenmiştir.

Tıbbi tedavi gerektiren **DM**, AF hastalarının %20 'sinde bulunmaktadır ve atriyal hasara katkıda bulunabilir.

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

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

Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini artırabilir(2).

2.1.5. Klinik Değerlendirme

A. Atriyal Fibrilasyon'lu Hastaların Temel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

a. İlk değerlendirme

Şüpheli veya bilinen AF'si olan hastadan kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalıdır.(Tablo 2) AF hastalarının akut tedavisi semptomların ortadan kaldırılmasına ve AF ile ilişkili riskin değerlendirilmesine yönelik olmalıdır. Klinik değerlendirme EHRA skorunun belirlenmesini (Tablo 3), inme riskinin hesaplanmasını ve AF'ye yatkınlaştıran durumların ve aritminin komplikasyonlarının araştırılmasını içermelidir(2).

Tablo 2 Şüpheli veya bilinen AF'si olan bir hastaya sorulacak konu ile ilgili sorular

Atak sırasında kalp ritmi düzenli mi düzensiz mi hissediliyor?
Egzersiz, heyecan veya alkol alımı gibi herhangi bir hızlandırıcı faktör var mı?
Orta veya ağır düzeyde ataklar sırasında herhangi bir semptom var mı?
Nöbetler sık mı yoksa seyrek mi, uzun mu yoksa kısa mı?
Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, inme, diyabet veya kronik pulmoner hastalık gibi bir eşlik eden hastalık öyküsü var mı?
Alkol kullanımı alışkanlığı var mı?
Ailede AF öyküsü var mı?

Tablo 3 AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

AF ile ilgili semptomların sınışıandırması (EHRA skoru)	
EHRA sınıfı	Açıklama
EHRA I	"Semptom yok"
EHRA II	"Hafif semptomlar"; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	"Ciddi semptomlar"; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA IV	"Özürlülüğe yol açan semptomlar"; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliğı.

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(31). Tiroid fonksiyon testleri (çoğunlukla serum tiroid

uyarıcı hormon ölçümü), tam kan sayımı, serum *kreatinin* ölçümü ve proteinüri analizi, kan basıncı ölçümü ve DM testi (çoğunlukla bir açlık glukoz düzeyi ölçümü) yararlıdır. Hepatik fonksiyon için seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Akciğer filmi pulmoner patoloji ve pulmoner vaskülariteyi değerlendirmeyi sağladığından faydalıdır.. 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(32). Sol atriyum ve SAA'daki trombüsler TEE yapılmadan nadiren tespit edilir. Non-valvüler AF'li hastalarda tromboembolizm ile ilişkili TEE bulguları; intrakardiyak trombüs, SEK, SAA (sol atriyal apendiks) akım hızının azalması, ve aortik ateromatöz değişikliklerin bulunmasıdır(33). Koroner arter hastalığı belirtileri veya risk faktörleri olan hastalarda bir stres testi yapılabilir. Israrcı LV işlev bozukluğu belirtileri ve/veya miyokart iskemisi belirtileri olan hastalar koroner anjiyografi için adaydır(2).

2.1.6. Tedavi

A. Tedavi Hedefleri

Atriyal fibrilasyon'lu hastaların tedavisinde 3 ana hedef vardır; hız kontrolü, tromboembolinin önlenmesi, ritim kontrolünün sağlanmasıdır. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Hız kontrolünde amaç ventrikül hızının kontrolüdür. Ritim kontrol stratejisi ise sinüs ritminin sağlanması veya sinüs ritminin sürdürülmesidir.

a. Tromboembolizmin Önlenmesi

AF'de inme risk faktörlerini araştıran iki yeni sistematik derlemede geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli birer risk faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır(34, 35). İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ile ciddi LV sistolik işlev bozukluğunun varlığı çok değişkenli analizde inme için bulunan tek bağımsız ekokardiyografik risk faktörüdür. TEE'de, SA trombüs varlığı (göreceli risk (RR) 2.5; $p=0.04$), kompleks aortik plaklar (RR 2.1; $P < 0.001$), spontan ekokontrast (RR 3.7; $P < 0.001$) ve düşük SAA hızları (<20 cm/s; RR 1.7; $P < 0.01$) inme ve tromboembolizmin bağımsız öngördürücüleridir.

Paroksizmal AF'si olan hastalar risk faktörleri varlığında, ısrarcı veya kalıcı AF ile benzer bir inme riskine sahip olarak kabul edilmelidirler.

"Tek başına AF"si olan yani, hiçbir klinik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya ekokardiyografik bulgusu olmayan , 60 yaş altı hastalar 15 yıl boyunca %1.3 olarak tahmin edilen çok düşük bir kümülatif inme riski taşımaktadırlar (2).

a.1. Risk Sınıflaması

En basit risk değerlendirme şeması *Tablo 4*'de gösterildiği üzere **CHADS2 skorudur**. CHADS2 [kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atrial Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup 2 puanın inme veya GİA öyküsü için ve 1'er puanın > 75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır(36).

Tablo 4 CHADS2 skoru ve inme oranı

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

Bu nedenle, CHADS2 inme riski sınıflama şeması inme riskinin değerlendirilmesi için, hızlı ve hatırlanması kolay bir araç olarak kullanılmalıdır. CHADS2 skoru > 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.5'lik (aralık, 2.0-3.0) bir uluslararası normleştirilmiş oran (INR) hedefine ulaşmak için doza göre ayarlanmış bir yaklaşımda bir vitamin K antagonisti(OAK) ile kronik OAK (oral antikoagülan tedavi) tedavisi önerilmektedir.

Fakat, CHADS₂ skoru birçok inme riski faktörünü içermemektedir ve diğer "inme riski faktörlerinin" kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir(*Tablo 5*)

"Majör" risk faktörleri (önceden "yüksek" risk faktörleri olarak adlandırılan) önceki inme veya GİA, veya tromboembolizm ve ileri yaşlı(>75 yaş). Bazı valvüler kalp hastalığı

tiplerinin varlığı (mitral darlık veya protez kalp kapakçıkları) bu tip "valvüler" AF hastalarını "yüksek risk" grubunda kategorize edecektir.

"Klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörleri (önceden "orta düzeyde" risk faktörleri olarak adlandırılan) kalp yetersizliği [özellikle, bazen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <40% olarak tanımlanan, orta ile ağır düzeyde sistolik LV işlev bozukluğu], hipertansiyon veya diyabettir. Diğer "klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörleri (önceden "daha az geçerliliği kanıtlanmış risk faktörleri" olarak adlandırılan) kadın cinsiyetini, 65-74 arası yaşı ve damar hastalığını (spesifik olarak, Mİ, kompleks aort plağı ve PAH (periferik arter hastalığı)) içermektedir. Risk faktörlerinin kümülatif olduğunu ve iki veya daha fazla "klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörünün eşzamanlı olarak mevcut olmasının antikoagülasyon gerektirecek kadar yüksek bir inme riskini doğrulayacağı unutulmamalıdır.

Valvüler olmayan AF'si olan hastalar için bu risk faktörüne dayalı yaklaşım bir kısaltma ile de ifade edilebilir: **CHA2DS2-VASc** [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş >75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)](37). Bu şema 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya yaş >75 için verildiği ve 1'er puanın 65-74 arası yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet, yakın zamanda geçirilen kalp yetersizliği, damar hastalığı (Mİ, kompleks aort plağı ve, önceki revaskülarizasyon, PAH'a bağlı amputasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (Tablo 5).

b.1. 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 (17).

b.1. 1. Kontrole karşı antiplatelet tedavi

Toplamda 4867 hastayı içeren, sekiz bağımsız randomize kontrollü çalışma, en yaygın olarak plaseboya karşı aspirin olmak üzere, antiplatelet tedavinin AF'si olan hastalarda tromboembolizm riski üzerine profilaktik etkilerini araştırmıştır. Tüm antiplatelet ajanları ve plasebo veya kontrol gruplarının karşılaştırmalarından elde edilen veriler meta-analize dahil edildiğinde, antiplatelet tedavi inmeyi %22 oranında (%95 GA 6-35) azaltmıştır

Tablo 5 CHA₂DS₂VASc skoru ve inme oranı

a) Non-valvüler AF'de inme ve tromboembolizm risk faktörleri		
Majör risk faktörleri	Klinik açıdan önemli majör olmayan risk faktörleri	
İnme, GİA veya sistemik embolizm öyküsü ,	Kalp yetersizliği veya orta ile ağır derecede LV	
b) CHA₂DS₂-VASc kısaltması ile, puanlama esası skorlama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü-temelli yaklaşım(Not: Maksimum skor 9'dur çünkü yaş 0, 1 veya 2 puan katkıda bulunabilir)		
Majör risk faktörleri	Skor	
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu	1	
Hipertansiyon	1	
Yaş > 75	2	
Diyabetes mellitus	1	
İnme/GİA/tromboembolizm	2	
Damar hastalığı ^a	1	
Yaş 65-74	1	
Cinsiyet kategorisi (yani kadın cinsiyet)	1	
Maksimum skor	9	
c) CHA₂DS₂-VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranı		
CHA ₂ DS ₂ -VASc Skoru	Hastalar (n = 7329)	Ayarlanmış inme (%/yıl) ^b
0	1	%0
1	422	%1.3 %2.2
2	1230	%3.2
3	1730	%4.0
4	1718	%6.7
5	1159	%9.8
6	679	%9.6
7	294	%6.7
8	82	%6.7
9	14	%15.2

a.Gecmişte yaşanan Mİ, PAH, aort plağı. Güncel gruplardaki gerçek inme oranları bu değerlere göre farklılık gösterebilir.

b.Lip ve ark.'a dayalıdır(38).

b.1.2 Antiplatelet tedaviye karşı K vitamini antagonisti ile antikoagülasyon tedavisi

Dokuz çalışmada OAK ve aspirin etkileri arasında doğrudan karşılaştırma yapılmış ve %39 oranında bir RR azalması ile, OAK'nın anlamlı olarak üstün olduğunu göstermiştir.

Birmingham Yaşlılarda Atriyal Fibrilasyon Tedavisi (BAFTA) çalışması, warfarin ve aspirin arasında majör kanama riskinde hiçbir fark olmaması ile, OAK'nın (hedef INR 2-3) ölümcül veya özürüllüğe neden olan inme (iskemik veya hemorajik), intrakraniyal hemoraji, veya klinik açıdan anlamlı arteriyel embolizmi içeren birincil sonlanım noktasının %52 oranında azaltılmasında günlük 75 mg aspirinden üstün olduğunu göstermiştir(39).

BAFTA'dan önce yürütülen çalışmalar değerlendirildiğinde, intrakraniyal hemoraji riski aspirine karşı ayarlanmış dozda warfarin ile iki katına çıkmıştır ancak mutlak risk artışı küçük olmuştur(yıllık %0.2) (40).

b.1.3 Diğer antitrombotik ilaç rejimleri

Atriyal Fibrilasyonda Vasküler Olayların Önlenmesi için İrbesartan ile Klopidoğrel Çalışması - Warfarin kolu (ACTIVE W) çalışmasında, tedavi kolları arasında kanama olayları açısından hiçbir fark bulunmazken, embolik olayların önlenmesinde antikoagülasyon tedavisi klopidoğrel artı aspirin kombinasyonunda üstün olmuştur (RR azalması %40; %95 GA 18-56)(41).

b.1.4 Araştırma ajanları

AF'de inmenin önlenmesi için çeşitli yeni antikoagülan ilaçlar oral direkt trombin inhibitörleri (örn., dabigatran eteksilat ve AZD0837) ve oral faktör Xa inhibitörleri (örn., rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, YM150, vs.) olmak üzere iki sınıfta geniş çapta geliştirilmektedir (2).

Dabigatran eteksilate ile uzun vadeli antikoagülan tedavisinin randomize değerlendirmesi (RE-LY) çalışmasında, (42) dabigatran 110 mg günde 2 kez daha düşük majör kanama oranları ile inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için OAK'da benzer yarar sağlarken, dabigatran 150 mg günde 2 kez OAK ile benzer majör hemoraji oranları ile daha düşük inme ve sistemik embolizm oranları ile ilişkilendirilmiştir (42).

Antitrombotik tedavi için güncel öneriler

Antitrombotik tedavi için öneriler yüksek, orta veya düşük risk kategorilerine yapılan yapay bir sınıflandırmadan ziyade, inme ve tromboembolizm için risk faktörlerinin varlığına (veya yokluğuna) dayandırılmalıdır.

CHADS2 skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.0-3.0 aralığında bir INR değerine ulaşmak için ayarlanmış dozda OAK tedavisi önerilmektedir.

CHADS2 skoru 0-1 olan hastalarda veya daha ayrıntılı bir inme riski değerlendirmesinin endike olduğu durumlarda, tromboembolizm için diğer risk faktorlerini de içeren, daha kapsamlı, faktöre dayalı yaklaşımın kullanılması önerilmektedir. (Tablo 6).

Bu risk faktörüne dayalı yaklaşım CHA2DS2-VASc skoru (37) şeklinde, puana dayalı bir skorlama sistemi olarak da ifade edilebilir. (Tablo 5).

OAK'nin düşünüldüğü tüm olgularda, hasta ile tedavinin olumlu ve olumsuz yanları tartışılmalı, kanama komplikasyonu riski, ayarlanmış kronik antikoagülasyonun güvenli şekilde sürdürülebilirliği ve hasta tercihlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bazı hastalarda örneğin, başka hiçbir risk faktörü olmayan < 65 yaşındaki kadınlar da (yani, bir CHA2DS2-VASc skoru 1) OAK tedavisinden ziyade aspirin düşünülebilir.

Tablo 6 AF'si olan hastalarda tromboprofilaksiye yaklaşım

Risk kategorisi	CHA2DS2-VASc skoru	Önerilen antitrombotik tedavi
Bir "majör" risk faktörü veya >2 "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	> 2	OAK ^a
Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	1	OAK ^a veya günlük 75-325 mg aspirin. Tercih edilen: aspirinden ziyade OAK.
Risk faktörü yok	0	Günlük 75-325 mg aspirin veya hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması. Tercih edilen: aspirinden ziyade hiçbir antitrombotik tedavi nin uygulanmaması.

a 2.0-3.0 INR'lik (hedef 2.5) bir yoğunluk aralığına ayarlanmış OAK gibi OAK .OAK' nın alternatifleri olabilen yeni OAK ilaçlar, son çare olarak düşünülebilirler.

Kanama riski

Kanama riski değerlendirmesi antikoagülasyona başlamadan önce hasta değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Antikoagülasyon uygulanmış hastalarda kanama riski için çeşitli kanama riski skorları onaylanmıştır. Özellikle yaşlı bireylerde, aspirin ile gözlenen majör kanama riskinin OAK ile gözlenen ile benzer olduğunun varsayılması makuldür (39).

EuroHeart Anketi'ne ait AF'si olan 3978 Avrupalı deneği içeren bir "gerçek yaşam" grubu kullanılarak, yeni bir basit kanama riski skoru, HAS-BLED (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65),

ilaçlar/alkol birlikteliği) elde edilmiştir(Tablo 7)(43). AF hastalarında kanama riskinin değerlendirilmesi için > 3 şeklindeki bir skorun "yüksek riski" gösterdiği HAS-BLED skorunun kullanılması önerilmektedir.

Tablo 7 HAS-BLED kanama risk skoru

Kısaltma	Klinik özellikler	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal renal/KC fonksiyonu	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama öyküsü/yatkınlık	1
L	Labil INR	1
E	Yaş >65	1
D	İlaç/alkol(her biri 1 puan)	1 veya 2
		En fazla 9 puan

HT:Sistolik TA>160 mmHg, anormal renal ve KC fonksiyonu:kronik diyaliz/renal transpantasyon/serum kreatinin \geq 200 mmol/L, anormal KC fonksiyonu:kronik hepatik hastalık(örn.siroz)/önemli hepatik hastalığın biyokimyasal kanıtı (bilirubin>2 kat, ALT/AST/ALP>3kat), inme, önceki kanama öyküsü/kanama diyatezi, anemi, Labil INR: unstabil/yüksek INR birlikte ilaç kullanımı(antiplatelet,NSAID,alkol)

B. Hız ve ritm tedavisi

Akut hız ve ritm tedavisi

AF'si olan hastaların akut tedavisi tromboembolik olaylara karşı akut koruma ve kardiyak fonksiyonun akut düzelmesi ile gerçekleştirilmektedir.

Akut hız kontrolü

Uygun olmayan bir ventrikül hızı ve ritmin düzensizliği AF hastalarında semptomlara ve ciddi hemodinamik bozukluğa neden olabilir.

Hızlı ventrikül cevabına sahip hastalar çoğunlukla ventrikül hızının akut kontrolüne ihtiyaç duymaktadırlar. Stabil hastalarda, bu durum b-blokerlerin veya nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin oral yolla uygulanması ile sağlanabilir. Akut durumlarda, hedef ventrikül hızı genellikle 80-100 atım/dk olmalıdır. Seçilmiş hastalarda ve özellikle ileri derecede LV fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda, amiodaron bu amaçla kullanılabilir. Yavaş ventrikül hızlarının gözlendiği AF'de ise atropine (0.5-2 mg i.v.) kullanılabilir, ancak semptomatik bradiaritmisi olan birçok hasta acil kardiyoversiyon veya geçici pacemaker yerleştirilmesi ihtiyacını duyabilir(2).

Farmakolojik kardiyoversiyon

AF ataklarının çoğu atakların başladığı ilk saatler veya günler için kendiliğinden sonlanmaktadır. Yeterli hız kontrolüne rağmen hasta semptomatik ise veya ritm kontrolü tedavisinin istendiği hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonuna antiaritmik bir ilacın bolus verilmesi ile başlanabilir.

Antiaritmik ilaçlar ile sinüs ritmi sağlama oranı DCC ile olduğundan daha düşüktür, fakat bilinçli sedasyon veya anestezi gerektirmemektedir ve AF nüksünün önlenmesi için antiaritmik ilaç tedavisi seçimini kolaylaştırabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon uygulanan hastaların çoğu ventriküler proaritmi, sinüs düğümü arresti veya atriyoventriküler blok gibi proaritmik olayların saptanması için ilaç infüzyonu sırasında ve ardından bir süre boyunca (genellikle ilacın yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar) sürekli tıbbi gözetim ve EKG takibi gerektirmektedir. Oral farmakolojik kardiyoversiyon ("hap cepte" tedavisi). bu tip bir girişimin güvenliliğinin belirlenmesinden sonra seçilmiş ambulator hastalarda uygun olabilir(44).

Kısa süreli (özellikle <24 saat) AF'si olan hastalara intravenöz yolla verilen flekainid sinüs ritminin yeniden sağlanması üzerine belirli bir etki göstermektedir.

Birkaç plasebo kontrollü randomize çalışmada yeni başlangıçlı AF'nin sinüs ritmine dönüşümünde propafenonun etkinliğini göstermiştir. Birkaç saat içinde, beklenen dönüşüm oranı intravenöz kullanım sonrası %41 ile %91 arasında bulunmuştur.

Amiodaron ile kardiyoversiyon flekainid veya propafenondan birkaç saat sonra meydana gelir. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 24 saatte gözlenen yaklaşık kardiyoversiyon oranı, %40-60 düzeyinde iken amiodaron tedavisinden sonra bu oran %80-90'a çıkmıştır.

İki farklı sotalol dozunu plaseboya göre karşılaştıran bir çalışmada %14 (2/14 hasta), %11 (2/11 hasta) ve %13 (2/16 hasta) kardiyoversiyon oranları bulunmuştur. Bu farklar önemli bulunmamıştır.

AF' si olan 79 hastalık bir çalışmada (ancak kontrol grubu olmayan), hastaların %13'ünde intravenöz β -bloker (metoprolol) tedavisi sonrası sinüs ritmine dönme gösterilmiştir.

Digoksin, AF'nin sonlandırılması için etkili değildir. Yedi günden daha kısa süren AF'si olan 239 hastayı içeren bir çalışmada, 16 saatteki kardiyoversiyon oranı plasebo alan hastalarda %46 iken digoksin alan hastalarda %51 olmuştur (2).

Tablo 8 (Yakın zamanda başlayan) AF'nin farmakolojik konversiyonu için ilaçlar ve dozlar

İlaç	Doz	İzlem dozu	Riskler
Amiodaron	1 saat boyunca 5 mg/kg i.v.	50 mg/h	Flebit, hipotansiyon, ventrikul hızını yavaşlatacaktır. Sinus ritmine gecikmiş AF konversiyonu
Flekainid		Uygulanabilir değil	Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS suresini ve dolayısıyla QT aralığını uzatabilir; veatriyal fluttera konversiyona ve ventrikullere 1:1 ilettime bağlı olarak ventrikul hızını artırabilir.
İbutilid	10 dakika boyunca 1 mg i.v.	10 dakika beklemeden sonra 10 dakika boyunca 1 mg i.v.	QT aralığının uzamasına ve torsades de pointes'a neden olabilir; anormal T-U dalgaları veya QT uzaması izlenmelidir. Ventrikul hızını yavaşlatacaktır
Propafenon	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 450–600 mg p.o.		Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS suresini uzatabilir; ventrikul hızını biraz yavaşlatacaktır, ancakatriyal fluttera konversiyona ve ventrikullere 1:1 ilettime bağlı olarak ventrikul hızını artırabilir.
Vernakalant	10 dakika boyunca 3 mg/kg i.v.	15 dakikalık istirahatten sonra 10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v.'lik ikinci infuzyon	Bu zamana kadar yalnızca klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir; yakınzamanda ruhsatlandırılmıştır (44-46).

Elektriksel kardiyoversiyon

Elektriksel kardiyoversiyon, EKG'de R dalgasını dikkate alarak elektriksel şok vermeyi kapsar. AF'nin sinüs ritmine konversiyonu için etkili bir yöntemdir. Üç hafta boyunca yeterli antikoagülasyonun veya AF'nin kesin bir başlangıçtan itibaren <48 saat sürdüğünün

belgelenememesi durumunda, atriyal trombusların dışlanması için TEE yapılmalıdır. Akım internal yada eksternal verilebilir. Obstrüktif akciğer hastalarında ve obez hastalarda internal kardiyoversiyon, eksternal kardiyoversiyona göre daha başarılıdır.

Başarılı elektriksel kardiyoversiyon genellikle şok verilmesinden sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF' nin sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Kanıtlar bifazik defibrilatörlere göre daha düşük enerji gereksinimleri ve daha yüksek etkinlikleri nedeniyle bifazik harici defibrilatörlerin kullanımını desteklemektedir (2).

Günümüzde, elektrot yerleşimi için iki geleneksel yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar anteroposterior elektrot yerleşiminin anterolateral yerleşime göre daha etkili olduğunu göstermiştir (47).

a. Hız Kontrolü mü?, Ritim Kontrolü mü?

AF'nin başlangıcından sonraki ilk tedavi hemen her zaman yeterli antitrombotik tedavi ve ventrikül hız kontrolünü içermelidir. Eğer nihai hedef sinüs ritminin yeniden sağlanması ve sürdürülmesi ise, sürekli sinüs ritmi bulunmadığı sürece, hız kontrol ilacına izlem boyunca devam edilmelidir.

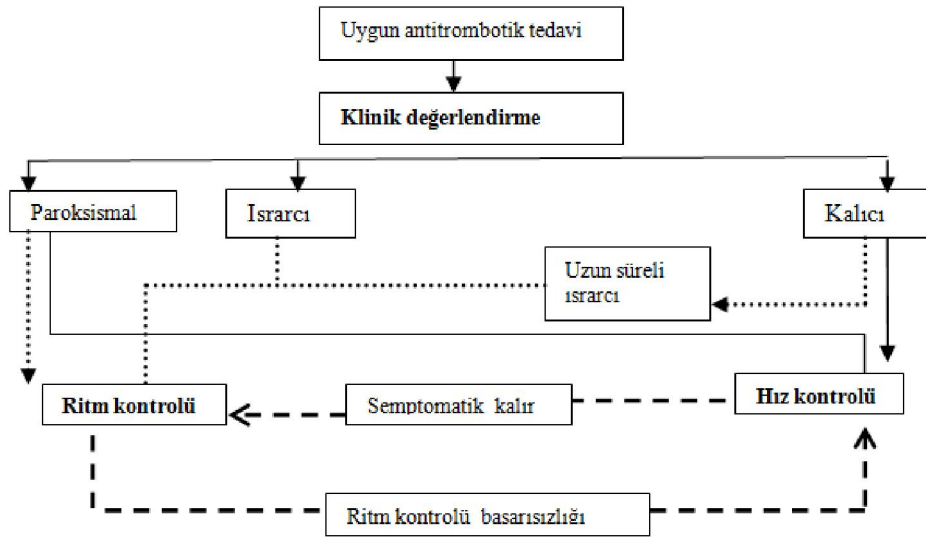
Tekrarlayan AF atakları olduğu zamanlarda hedef, yeterli düzeyde ventrikül hızının kontrol edilmesi olmalıdır. Uzun süreli AF'nin sinüs ritminin devamını zorlaştırması muhtemeldir, fakat erken ritm kontrol tedavisinin yararına ilişkin klinik veriler eksiktir(2).

Atriyal fibrilasyon'lu hastalardaki ritim ve hız kontrolünü karşılaştıran çeşitli randomize çalışmalar yapılmıştır.

Bunlar arasında, Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması (AFFIRM) hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite (birincil sonuç) veya inme oranı açısından tedavi stratejileri arasında hiçbir fark bulmamıştır (48). Israrcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü (RACE) çalışması kardiyovasküler mortalitenin ve morbiditenin önlenmesi için (bileşik sonlanım noktası) hız kontrolünün ritm kontrolünden aşağı olmadığını göstermiştir(49). Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği (AF-CHF) çalışması LVEF'si <%35, konjestif kalp yetersizliği semptomları ve AF öyküsü olan, hız veya ritm kontrolüne randomize edilmiş hastalar arasında kardiyovasküler mortalite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği kötüleşmesini içeren ikincil sonuçlarda hiçbir fark saptanmamıştır(50).

Hastaya göre ayarlanan tedavi

AF yönetimine ritim kontrolü tedavisinin eklenmesine ilişkin karar bireysel bir kararı gerektirmektedir ve dolayısıyla AF yönetiminin başlangıcında tartışılmalıdır. Uzun süreli bir strateji olarak tek başına hız kontrolünün seçilmesinden önce, klinisyen kalıcı AF'nin gelecekte bireysel olarak hastayı nasıl etkileyebileceğini ve ritim kontrolünün ne derece başarılı olmasının beklendiğini düşünmelidir(şekil 2)(2).



Şekil 2 Hız ve ritim kontrol stratejilerinin seçimi. AF esnasında kalp hızı doğal olarak yavaş olmadığı sürece, AF'si olan çoğu hastada hız kontrolüne ihtiyaç duyulmaktadır. Hastanın yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olması veya semptom derecesi, daha genç yaş veya daha yüksek aktivite düzeyleri gibi faktörler nedeniyle bir ritim kontrol stratejisinin seçilmesi halinde, ritim kontrolü hız kontrolüne eklenebilir. Kalıcı AF, AF kategorisi "uzun süreli ısırcı" olarak yeniden tanımlandığında, sinüs ritminin yeniden sağlanması olası olmadığı sürece, hız kontrolü ile yönetilmektedir. Paroksizmal AF, özellikle semptomatikse ve altta yatan kalp hastalığı hafif veya hiç yoksa, çoğu kez bir ritim kontrol stratejisi ile yönetilmektedir. Sürekli çizgiler birinci basamak yönetim stratejisini göstermektedir. Kesikli çizgiler geri çekilme hedeflerini temsil etmektedir ve noktalı çizgiler seçilmiş hastalarda kullanılabilen alternatif yaklaşımları göstermektedir.

AF ile ilgili semptomlar, ritim kontrolü başarısını etkileyebilecek faktörlere ek olarak, hız veya ritim kontrolünün seçilmesine ilişkin kararın alınmasında önemli bir belirleyicidir (örn., global olarak EHRA skoru ile değerlendirilir, Tablo 3). Bu faktörler uzun süreli AF öyküsü, ileri yaş, daha ciddi ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, diğer ilişkili tıbbi durumları ve artmış sol atriyum çapını içermektedir(2).

Yaşam kalitesi üzerine etkileri

AFFIRM, RACE, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim (PIAF), ve Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri (STAF) çalışmalarında hız kontrolü ile karşılaştırıldığında ritim kontrolü ile yaşam kalitesinde hiçbir fark bulunmamıştır. Buna rağmen , yaşam kalitesi

sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında AF'si olan hastalarda anlamlı derecede bozulmaktadır ve post-hoc analizler sinüs ritminin devamının yaşam kalitesini düzeltebileceğini ve iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmektedir.

Çalışmalarda AF ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesine yönelik dökümanlar optimal olmaktan çok uzak bulunmuştur. Daha yeni anketler AF'ye daha spesifik olup (Toronto Üniversitesi AF Şiddet Ölçeği ve Kanada Kardiyovasküler Derneği AF Şiddeti ölçeği) AF'de yaşam kalitesinin değerlendirilmesine yönelik birçok hastalığıda klinik değerlendirmeye almaktadır(2).

Kalp yetersizliği ve sol ventrikül fonksiyonu üzerine etkileri

Kalp yetersizliği gelişimi açısından AFFIRM, RACE veya AF-CHF çalışmalarında hız kontrolü ve ritm kontrolü tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır(48-50). RACE'in alt çalışmaları ve AF için yaygın kateter ablasyonu yapılan son derece iyi seçilmiş kalp yetersizlikli hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri, ritm kontrolü tedavisi ile hastaların LV fonksiyonunun daha az bozulabileceğini, hatta iyileşebileceğini düşündürmektedir, fakat AFFIRM'in ekokardiyografik analizi böyle bir etki gösterilememiştir(51, 52).

Bundan dolayı, seçilmiş hastalarda ritm kontrolü tedavisi daha iyi bir LV fonksiyonu sağlamasına karşın, sinüs ritminin korunmasına yönelik çaba bireyselleştirilmelidir.

Uzun süreli hız kontrolü

AF'de düzensiz ritm ve yüksek ventrikül hızı çarpıntı, nefes darlığı, yorgunluk ve baş dönmesi içeren semptomlara neden olabilir. Yeterli ventrikül hızının kontrolü ventrikül dolumu için yeterli zamanı sağlayarak ve taşikardiyomiyopatiyi önleyerek, semptomları azaltabilir ve hemodinamik bulguları düzeltebilir.

Hız kontrolü tedavisinin yoğunluğu

Morbidite, mortalite, yaşam kalitesi ve semptomlar açısından optimal kalp hızı kontrol düzeyi hala bilinmemektedir. Önceki kılavuzlar AFFIRM çalışmasında uygulanan tedavi tipine dayalı olarak, orta düzeyde egzersiz sırasında 90-115 atım/dk ve istirahatte 60-80 atım/dk kalp hızını amaçlayan sıkı hız kontrolü önermişlerdir(48). Son zamanlarda yayınlanan RACE II (kalıcı atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği) çalışması bu iki tedavi stratejisinden birine randomize edilen 614 hastada sıkı hız kontrolünün hafif hız kontrolü tedavisine üstün bir yararını tanımlamamıştır (53).

Gevşek hız kontrolü terapötik hedef olarak AF'de 110 atım/dk'nın altında bir istirahat kalp hızını hedeflerken, sıkı hız kontrolü 80 atım/dk'nın altında bir istirahat kalp hızını ve orta düzeyde egzersiz ile kalp hızında ılımlı bir artışı amaçlamıştır(53).

Bu çalışmada birincil bileşik sonuca 81 hastada ulaşılmıştır (Gevşek hız kontrolü grubunda 38 ve sıkı hız kontrolü grubunda 43 hasta). Semptomlar, istenmeyen olaylar ve yaşam kalitesi her iki grupta da benzer bulunmuştur. Gevşek hız kontrolü grubundaki hastalar daha az hastaneye başvurmuşlardır. Çalışma yüksek ventrikül hızına bağlı ciddi semptomları olmayan RACE II'ye alınan hastalarda, gevşek hız kontrolü tedavi yaklaşımının uygun olduğunu düşündürmektedir.

Farmakolojik hız kontrolü için kullanılan ilaçlar

AF sırasında ventrikül hızının başlıca belirleyicileri sempatik ve parasempatik tonus ve atriyoventriküler nodun ileti karakteristikleri ve refrakterliğidir. Genellikle kullanılan ilaçlar beta-blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve dijitaldir.

β-blokerler özellikle AF ile ilişkili oluşan semptomatik miyokart iskemisinde ve yüksek adrenerjik tonus varlığında yararlı olabilir. Kronik tedavide, beta-blokerleri plaseboya ve digoksinle karşılaştırıldığında birkaç çalışmada etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir

Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil ve diltiazem)

AF'nin akut ve kronik hız kontrolü için etkilidirler. Bu ilaçların negatif inotropik etkileri nedeniyle sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kaçınılmalıdır.

Digoksin ve digitoksin istirahattekalp hızı kontrolü için etkilidir, fakat egzersiz sırasında etkili değildir. Bir beta-bloker ile birlikte kullanıldığında, kalp yetersizliği olan veya olmayan hastalarda etkili olabilir.

Dronedaron istirahat halinde ve egzersiz sırasında kalp hızını anlamlı olarak azaltarak, kronik tedavide hız kontrolü sağlayan etkili bir ilaçtır. Aynı zamanda , AF nüksleri sırasında kalp hızını başarılı bir şekilde düşürmekte, ancak kalıcı AF için halen onay almamıştır(54).

Amiodaron etkili bir hız kontrol ilacıdır. İntravenöz amiodaron hemodinamisi bozuk kişilerde de etkilidir ve iyi tolere edilmektedir. Amiodaron ayrıca konvansiyonel önlemler etkili olmadığında kronik tedavi için başlanabilir, fakat tiroid işlev bozukluğu ve bradikardiyi de içeren ciddi kalp dışı istenmeyen olaylara neden olabilir

Diğer sınıf I antiaritmik ilaçlar hız kontrolü için etkili değildir. Sotalolün ilave hız kontrol özellikleri esas olarak ritm kontrolü için kullanıldığında faydalı olabilmesine karşın, sotalol sadece hız kontrolü için kullanılmamalıdır (2).

Uzun süreli ritm kontrolü

Sinüs ritminin sürdürülmesine yönelik antiaritmik ilaçlar

Ritm kontrolü tedavisine başlamanın başlıca nedeni, AF ile ilişkili semptomların düzeltilmesidir. Buna karşın, asemptomatik hastalara (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenler) genellikle antiaritmik ilaçlar verilmemelidir. AF'de sinüs ritminin korunmasına yönelik antiaritmik ilaç tedavisinin prensipleri şunlardır:

- 1) Tedavi ile AF ile ilişkili semptomların azaltılmasına yönelik çabalar motive edilmektedir.
- 2) Sinüs ritminin devamında antiaritmik ilaçların etkinliği orta düzeydedir.
- 3) Klinik olarak başarılı antiaritmik ilaç tedavisi AF nüksünü ortadan kaldırmaktan ziyade azaltabilir.
- 4) Eğer bir antiaritmik ilaç "başarısız olursa" farklı bir ajan ile klinik olarak kabul edilebilir bir cevap elde edilebilir..
- 5) İlaça bağlı proarritmi veya ekstrakardiyak yan etkiler sıktır.
- 6) Antiaritmik ajan seçerken etkinlikten ziyade güvenilirlik hususları dikkate alınarak seçilmelidir.

Beta blokerler tirotoksikoz ve egzersiz ile indüklenen AF haricinde nükseden AF'nin önlenmesinde yalnızca orta düzeyde bir etki göstermektedirler.

Propafenon nükseden AF'yi engellemektedir. Buna ilave olarak, propafenon zayıf bir adrenoreseptör bloke edici etkiye sahiptir. Anlamli yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir.

Kinidin ileriye dönük sistematik test yapılan ilk kardiyovasküler ilaçlar arasında yer almaktadır. Kontrollü çalışmalarda, kinidin sinüs ritminin daha iyi korunmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, bir meta- analiz kinidinin çok büyük olasılıkla QT aralığının uzamasına ikincil ventriküler proarritmiye bağlı olarak (torsades de pointes) mortaliteyi arttırdığını göstermiştir(2).

Amiodaron propafenon ve sotalole göre AF nükslerini daha iyi önlemektedir. Bir AF nüksünü önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı amiodaron ile 3, flekainid ile 4,

dofetilid ve propafenon ile 5 ve sotalol ile 8'dir(55). Amiodaron diğer antiaritmik ilaçlar ile yapılan tedaviye rağmen sık, semptomatik AF nüksleri olan hastalarda iyi bir terapötik seçenektir.

Sotalol kinidin-verapamil sabit doz kombinasyonu ile aynı etkinlik düzeyinde AF nükslerini önlemektedir, ancak amiodarona göre daha az etkilidir(56).

Dronedaron sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanallı bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Sotalol, propafenon ve flekainid ile benzer olarak, sinüs ritmini korumadaki etkinliği amiodarondan daha düşüktür(57).

Atriyoventriküler nod ablasyonu

Atriyoventriküler düğümün ablasyonu palyatif fakat geri dönüşümsüz bir işlemdir ve bu nedenle, ilaç kombinasyonunu da kapsayan farmakolojik hız kontrolünün başarısız olduğu veya ilaçlar ve/veya SA ablasyonu ile ritm kontrolünün başarısız olduğu hastalarda uygulanabilir. Bu tür hastalarda, atriyoventriküler düğüm ablasyonu yaşam kalitesini düzeltir ve mortaliteyi genel popülasyondaki ölüm oranları ile benzer kılmaktadır(2).

Normal sol ventrikül fonksiyonu ya da 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(58).

Cerrahi Ablasyon

AF kardiyak cerrahiden sonra kötü sonuç için bağımsız bir risk faktörüdür ve özellikle LVEF'si >40 olan hastalarda daha yüksek perioperatif mortalite ile ilişkilendirilmektedir(59). En sık kullanılan cerrahi yöntem Maze operasyonudur. İlk defa Cox tarafından geliştirilmiş olup başarı oranı % 90 civarındadır. Maze operasyonundan sonra olabilen olumsuz sonuçlar arasında, muhtemelen atriyal natriüretik peptidin kaybına bağlı olarak çok miktarda sıvı tutulumu, erken postoperatif dönemde sık atriyal aritmiler, kanama ve atriyoözefageal fistül gibi durumlar vardır. Operasyon mortalitesi % 1 civarındadır(60).

Kateter Ablasyonu

Genelde, kateter ablasyonu hız ve ritm kontrolünü de içeren optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik olan AF hastaları için düşünülmelidir. Semptomatik bir hastada

ablasyon işleminin yapılıp yapılmamasına dair karar alırken, şunlar göz önünde bulundurulmalıdır:

- (1) Atriyal hastalığın evresi (örneğin, AF tipi, SA boyutu, AF öyküsü).
- (2) Altta yatan kardiyovasküler hastalığın varlığı ve ciddiyeti.
- (3) Olası tedavi alternatifleri (antiaritmik ilaçlar, hız kontrolü).
- (4) Hasta tercihi(2).

Radyofrekans ablasyon ile sinüs ritminin sağlanması için birkaç yöntem kullanılmaktadır. 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, bu hastalarda AF'nin en azından kısa süreli olarak ortadan kalkmasını sağlar (61).

Yapılan 10 çalışmanın metaanalizinde AF'li hastalarda ablasyon sonrası yaşam kalitesi ve semptomlar daha iyi bulunmuştur(62). Major komplikasyon oranı % 6 civarında bildirilmiş olup, pulmoner ven stenozu, tromboemboli, atriyoözefageal fistül oluşabilir (63).

Embolik inme insidansı kateter ablasyon tekniğinde % 0-5 arasındadır, işlem sırasında yoğun antikoagülasyon ile bu risk önemli oranda azalabilir(64). AF ablasyonu yararı asemptomatik hastalarda henüz gösterilmemiştir.

2.2. DİYABETES MELLİTUSUN TANIMI

Diyabetes Mellitus, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektten kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluk ile kendini gösteren hiperglisemik metabolik bir hastalıktır(65).

2.2.1 DM Epidemiyolojisi

DM, günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biridir. Tüm dünyada çok sayıda insanı etkilemektedir ve birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır(66). 2000 yılında yapılan bir çalışmada tüm dünyada 141.9 milyon tip 2 DM'lu hasta olduğu ve bu rakamın erişkin dünya nüfusunun %3.8'ine karşılık geldiği belirtilmiştir(67). Tüm DM vakalarının %85'ini oluşturan tip 2 DM'un prevalansının batı dünyasında tüm erişkinlerin %10-15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Populasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet

Federasyonu, 2025'te dünyada tip 2 DM'li hasta sayısının tahminen 334 milyona yükseleceğini bildirmiştir(67).

Türkiye' de Onat ve ark., tarafından 1990 yılında gerçekleştirilen TEKHARF çalışmasında toplumumuzda diyabet prevalansı erkeklerde %8.1 iken, kadınlarda %8.9 olarak bulunmuştur. Çalışmanın 2001'deki güncelleştirmesinde ise DM prevalansının geçen 10 içinde her yıl ortalama %6.7 oranında arttığı saptanmıştır(68).

2.2.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Etyopatogenez

A.Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etyopatogenezi

Diyabetik hastaların %10-20'sini oluşturan tip 1 DM, pankreas beta hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyetine bağlı gelişir. Tip1 DM'un etyolojisinde genetik eğilim ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Hastalık genellikle çocukluk ve adolesan yaşta başlamaktadır. Vakaların çoğunluğu tanı anında 30 yaşın altında bulunmaktadır(69). Tip 1 diyabetin gelişiminde en önemli etyopatogenetik neden otoimmün yıkımdır. İmmunolojik olarak pankreatik beta hücrelerinin %90'ı harap olduktan sonra klinik tablo ani olarak ortaya çıkar. Tip 1 DM poligenetik bir eğilim gösterir. Çeşitli ırklarda Tip 1 diyabete yatkınlık sağlayan antijenin tipi değişiktir. Genetik yatkınlığı olan çocuklarda genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Tetik çeken olay viral enfeksiyonlar (özellikle kabakulak, konjenital rubella ve koksaki B) diyet, toksinler ve strestir. Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikörler (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranda (%65-85) saptanır(70).

B.Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Etyopatogenezi

Tip 2 DM, en sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklardan birisidir ve gelişmiş ülkelerde %5-10 oranında görülür. Tüm diyabet hastalarının %80-90 gibi büyük bir kısmını oluştururlar. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizi gibi kronik komplikasyonlardır. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmesine karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Çevresel faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diyabete yol açarlar: (a) Periferik dokularda insülin direnci b) Pankreastan insülin salınım kusuru c) Karaciğerde glukoz üretiminin artması

Bu hastalarda temel bozukluk insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda gelişen dirençtir. Tip 2 diyabette özellikle glukozu karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve beta hücresi glukozu tanımakta güçlük çeker. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette (MODY) ve klasik tip 2 diyabetli olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen 'glukokinaz enzim' eksikliği bu bozukluğa neden olur. Karaciğerden glukoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir(71).

En son 2010 Amerikan Diyabet Birliği (ADA) sınıflandırması Tablo 9'da dır.

Tablo 9. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (72).

I. Tip 1 Diyabet (β hücre yıkımı genellikle mutlak insülin yetersizliğine yol açar)

İmmün aracılıklı

İdiyopatik

II. Tip 2 Diyabet (Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte olabilen ağırlıklı insülin rezistansından sekresyon kusuruna kadar değişebilir).

III. Diğer spesifik tipler

A- β hücre fonksiyonunda genetik defektler

- 1- Kromozom 12, hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü , HNF1a (MODY 3)
- 2- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- 3- Kromozom 20, HNF4a (MODY 1)
- 4- Kromozom 13, insülin promotor faktör-1 (IPF-1; MODY 4)
- 5- Kromozom 17, HNF-1B (MODY 5)
- 6- Kromozom 2, Nöro D1 (MODY6)
- 7- Mitokondriyal DNA
- 8- Diğerleri

B-İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler

- 1- Tip A insülin rezistansı
- 2- Leprechaunizm
- 3- Rabson-Mendenhall Sendromu
- 4- Lipoatrofik diyabet
- 5- Diğerleri

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

1-Pankreatitler

2-Travma/pankreatektomi

3-Neoplazi

4-Kistik fibrozis

5-Diğerleri

D- Endokrinopatiler

1-Akromegali

2-Cushing sendromu

3-Glukagonoma

4-Feokromasitoma

5-Hipertiroidi

6-Somatostatinoma

7-Aldosteronoma

8-Diğerleri

E-İlaç ve kimyasal maddeler

1-Vakor

2-Pentamidin

3-Nikotirik asit

4-Glukokortikoidler

5-Tiroid hormonu

6-Diazoksid

7-Beta adrenerjik agonistler

8-Tiazidler

9-Dilantin

10-Gama interferon

11-Diğerleri

F- İnfeksiyonlar

1-Konjenital rubella,

2-Sitomegalovirus

3-Diğerleri

G- İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları

1-Stiff-man sendromu

2-Anti-insulin reseptor antikorları

H- Diyabetle ilişkili bazı diğer genetik sendromlar

- 1-Down sendromu,
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu
- 4-Wolfram sendromu
- 5-Friedrich ataksisi
- 7-Huntington koresi
- 8- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 9-Miyotonik distrofi
- 10-Porfiria
- 11-Prader-Willi sendromu
- 12-Diğerleri

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.

2.2.3. Diyabetes Mellitusun Tanısı

Diyabet tanısı, klasik semptomlar ve komplikasyonlar var ise kolaylıkla konulabilir. Bununla birlikte erken tanı ve bazı laboratuvar yöntemlerinin doğru şekilde kullanılması ve sonuçların tanı kriterlerine uygun olarak değerlendirilmesi önemlidir. Poliüri, polidipsi, noktüri ve kilo kaybı gibi kontrolsüz diyabet semptomları ile birlikte plazma glikoz seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara tanı koymak kolaydır. Yeni başlayan tip 1 DM ile diyabetik ketoasidoz (DKA) belirtileri gösteren genç hastalarda da tanı kolayca konulabilir. Ancak semptomsuz tip 2 DM hastası genellikle tanı konulmadan senelerce yaşar. Yeni tanı konmuş tip 2 DM hastalığı olanlarda tanı konulmadan 4-7 sene önce zaten diyabet vardır. Bu nedenle tip 2 DM tanısı yeni konulan hastalarda, tanı konulduğu zaman diyabetik retinopati, nöropati ve/veya nefropati gelişmiş olabilir.

En son ADA 2010 güncellemesinde HbA1c tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

Tablo 10. ADA 2010 DM tanı kriterleri (72).

1. HbA1c \geq %6.5 olması. Testin NGSP sertifikalı ve DCCT referans ölçümü ile standardize edilmiş bir metodu kullanan laboratuvarında yapılması gerekir*.
2. Açlık plazma glikozunun \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Açlık, en az 8 saat kalori alınmaması olarak tanımlanır*.

3. OGTT'de 2.saat plazma glikozu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Test WHO tarafından tanımlandığı gibi suda çözülmüş 75 gr'lık anhidroz glikozun eş değerini içeren bir glikoz yüklemesini kullanılarak yapılmalıdır *.
 4. Hiperglisemik kriz veya hipergliseminin klasik semptomlarına sahip hastalarda rastgele alınan plazma glikozunun ≥ 200 mg/dl olması.
-

* Hiperglisemi yokluğunda testin tekrarlanarak 1-3. kriterlerin doğrulanması gerekir.

Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin olması tanı için yeterlidir

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması

2.2.4 Tip 2 DM ve Atriyal Fibrilasyon

Toplum çalışmaları AF' si olan hastaların %13'ünde eşlik eden diyabet olduğunu göstermektedir. Diyabetin varlığı, AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (RR 1.4-1.8) (2). DM'un AF için bağımsız öngördürücü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu ilişkiyi açıklayacak fizyopatolojik mekanizmalar net olarak ortaya konulamamıştır. Fakat eşlik eden koroner arter hastalığı, HT ve otonomik disfonksiyon ve diyabetin direkt olarak atrial dokuda oluşturduğu yapısal değişiklikler (elektrofizyolojik ve mekanik) muhtemel etyolojik nedenler olarak öne sürülmüştür. Ayrıca atriyumun mikrovasküler dolaşımının etkilenmesi ile iskemik veya metabolik stres ile ilişkili olabilir. Ayrıca, DM ile yakından ilişkili olan sistemik hastalıkların pekçoğu (enfeksiyon, elektrolit bozuklukları veya renal yetersizlik gibi) atriyumların uyarılmasına neden olarak AF'nu tetikleyebilir(73). AF'de diyabetin varlığı ölüm ve kardiyovasküler olaylarda artış ile birlikte olumsuz prognoza yol açmaktadır. Diyabetin önemi major inme risk sınıflandırma şemalarının her birinde tanınmaktadır ve diyabetik kişilerde antitrombotik tedavi önerilmektedir(2).

2.2.5 Tip 2 DM ve Kardiyak Fibrozis

Kardiyak miyosit nekrozu diyabetik hastaların kalplerinde saptanmış olup, dağınık ya da yaygın şekilde artan kollajen birikimi miyokard fibrozisine neden olmaktadır. İn vivo olarak miyokarda hipergliseminin doğrudan apoptotik hücre ölümü ve miyosit nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir.

Diyabetik hastalarda, bağ doku artışı, bozulmuş kollajen yıkımı, bölgesel renin - anjiyotensin sisteminin artışı, hiperglisemi ile indüklenen endotelin -1 up-regülasyonu, insülin büyüme faktörü-1 etkisine direnç ve TGF- β 1 artması miyokardiyal fibrozise katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir.

AF gelişimi ve inflamasyon arasında mekanik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Atriyal miyokardın inflamasyonu ve fibrozisi atriyumlar arası iletiyi yavaşlatıp, reenteran dalgaları artırarak başarılı bir DC kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensine yatkınlık oluşturabilir(74).

2.3. TGF- β 1 (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta)

Transforme eden büyüme faktörü-beta, ilk olarak normal rat hücrelerinin büyümesini indükleyen bir faktör olarak tanımlanmıştır. Memeliler üç homolog izoformu ifade ederler. (TGF- β 1, 2 ve 3). TGF- β 1, fibrozisdeki rolü en belirgin olan izoformdur .

TGF- β 1, miyofibroblastlar, düz kas hücreleri, endotelial hücreler ve makrofoljarda üretilirler. TGF- β süper ailesi olarak bilinen protein ailesinin ilk örneğidir. TGF- β 1, hücrelerin gelişmesini, çoğalmasını ve birçok farklı hücre tipinin gelişiminin bloke edilmesini regüle eder. TGF- β 1 kollajen sentezinin en güçlü uyarıcısı olarak bilinir. Ayrıca kollajenazı aktive eden diğer faktörlerin uyarıcı etkisini azaltır. TGF- β 1 fibroblastlarda fibronektin ve proteoglikan sentezini; keratinositlerde de fibronektin sentezini uyarır.TGF- β 1, çeşitli organ sistemlerinde ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimini uyararak fibrozis öncüsü bir sitokindir. Ancak, TGF- β 1'nin fazla miktarda üretilmesi doku fibrozisi ve organ disfonksiyonuna neden olur.

Kalpde, TGF- β 1 kardiyak fibrozisi indükleyen birkaç faktörden biri olarak bilinmektedir. Miyokarda ekstraselüler matriks proteinlerin artması ventriküllerin özelliklerinde değişikliklere neden olarak hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyona yol açar. TGF- β 1 ile ilişkili fibrozis elektriksel yayılma için homojen olmayan bir ortam oluşturur. Hayvan modellerinde, TGF- β 1 inhibisyonuyla fibrotik etkilerin tersine çevrildiği gösterilmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda miyofibroblast ve kardiyak fibroblastlarda anjiyotensin II yoluyla TGF- β 1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir(75).

2.3.1 TGF- β 1 ve Kardiyak Fibrozis

TGF- β 1, fibrozis gelişmesinde ve yara iyileşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. TGF β 1 salınımının miyokardiyal fibrozisi artırdığı gösterilmiştir. TGF β 1'nin aşırı salınımının seçici olarak atriyal fibrozisine neden olduğu tespit edilmiştir.Bu artış iletim sisteminde heterojeniteye sebep olarak , AF olan yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir(76). Çok sayıda deneysel hayvan modellerinde, TGF β 1'nin seviyesinin azalmasıyla birlikte doku fibrozisinin de azaldığı gösterilmiştir.

2.4. Hs-CRP

CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. C- Reaktif protein yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen kardiyovasküler

hastalıkların teshisinde de kullanılmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların teshisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP' nin kullanılabilmesi için, daha hassas olarak ölçüme gereksinim vardır. Bu amaçla serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen yüksek sensitiviteli CRP (high sensitivity - CRP, hs- CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir.

Bir sistemik inflamasyon belirteci ve bir aterotrombotik hastalık medyatörü olan hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskiyle korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

2.4.1 Atriyal fibrilasyon ve inflamasyon bağlantısı

Atriyal fibrilasyon gelişiminde inflamasyonun da rol alabileceği fikri ilk kez kardiyak cerrahi geciren hastaların gözlemleri sonucu ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda maksimal düzeyine 2'inci günde ulaşan CRP düzeyleri ile yine bu dönemdeki AF sıklığı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır(77).

CRP seviyeleri yeni başlangıçlı AF gelişme olasılığını öngördürür ve sinüs ritmindeki hastalarla karşılaştırıldığında AF hastalarında da düzeyi artmıştır(78).Sistemik inflamasyon belirteci olan CRP'nin, temelde AF varlığı ile bağımsız ilişkili olduğu, aynı zamanda gelecekte artmış AF riskindeki hastaları da öngörebileceği bulunmuştur(79). Yüksek plazma CRP seviyelerinin sinüs ritminin sağlanmasında kardiyoversiyon başarısı azaltığı ve kardiversiyon sonrası ilk ay içinde artmış rekürrensle ilişkili olduğu bulunmuştur(80, 81).

Tüm bu bilgiler ışığında biz bu çalışmada, diyabetik ve non-diyabetik hastalarda hs-CRP ve TGF- β 1'in başarılı kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin idamesindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

3.MATERYAL METOD

Hasta popülasyonu

Bu çalışmada Mayıs 2009 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji servisine elektriki kardiyoversiyon amacıyla yatırılan kronik non-valvüler AF'li 18-75 yaş arası toplam 25'i diyabetik (9 erkek,16 kadın) ve 25'i non-diyabetik (E:12 K:13) olmak üzere 54 hasta dahil edildi ve hastaların tümüne elektriksel kardiyoversiyon uygulandı. Dört hastada elektriksel kardiyoversiyon işlemi başarısız oldu ve bu hastalar çalışmadan dışlandı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan 2009-196 sayılı etik kurul kararı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalar çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onamları alındı.

Hastalar DM olanlar ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Dökümanente KAH(koroner anjiyografi yapıp en az bir damarında %50 lik lezyon tespit edilenler ve efor testi + olanlar) ve geçirilmiş Mİ olanlar KAH olarak kabul edildi. Antihipertansif tedavi alanlar ve daha önceki takiplerinde TA \geq 140/90 mmHg olanlar HT olarak kabul edildi. Hastalara kaç yıldır antihipertansif ilaç kullandıkları sorularak HT süresi belirlendi. Her bir grupta kardiyoversiyon başarısı üzerine etkili faktörler değerlendirildi (yaş, cinsiyet, kan basıncı, HbA1c, TGF- β 1, hs-CRP düzeyleri, AF süresi vb değişkenler) ve 6. ay sonunda nüks olanlar ile olmayan hastaların bazal HbA1c ve TGF-B1, hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuç olarak, HbA1c ve TGF- β 1 düzeylerinin sinüs ritminin idamesi üzerine olan etkisi araştırıldı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Digital entoksikasyonu olanlar
- Önemli elektrolit dengesizliği (potasyum düzeyi <3,5 veya >5mmol/l)
- Geri dönüşümlü AF sebebi (örneğin hipertroidizm, postoperatif AF) olanlar
- TEE ile kardiyak trombusü ekarte edilmeyen hastalar ya da kardiyoversiyondan önceki son 4 hafta içindeki etkisiz antikoagulasyon
- Son 3 ay içinde Mİ geçirenler
- Malignansi olanlar
- Kronik böbrek yetersizliği (kan kreatinin >2.0 mg/dl)
- Karaciğer sirozu
- Serebrovasküler olay öyküsü olanlar
- Acil kardiyoversiyon ihtiyacı olanlar
- Kardiyomiyopatisi olanlar (EF<%40)
- Tip I diyabetikler

Paroksizmal AF'si olanlar, 1 aydan kısa süreli AF'si olanlar ve elektriki kardiyoversiyon ile sinüs ritminin sağlanamadığı hastalar

Romatizmal mitral kapak hastalığı veya şiddetli kapak patolojisi çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik verileri ve biyokimyasal test sonuçları

Hastaların bazal fizik muayeneleri yapıldı. Boy (m) ve kilo (kg) ölçümleri yapıldıktan sonra "kilo/boy²" formülü kullanılarak vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların ekokardiyografik verileri retrospektif olarak kardiyoloji arşivinden alındı. SA çapı, diyastol ve sistol sonu çapı, interventriküler septum ve posteriyor duvar kalınlığı kaydedildi. Tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örneği alınarak lipid paneli, böbrek fonksiyon testleri, bazal tiroid fonksiyon testleri ve HbA1c düzeylerine bakıldı. Hastalardan alınan venöz kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve çalışma süresine kadar TGF-β1 ve hs-CRP çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. TGF-β-1 analizleri Human TGF-β1 Platinum ELISA (Katalog No: BMS249/3 / BMS249/3TEN) (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) kiti kullanılarak yapıldı. Kit için verilen en düşük saptama limiti 9 pg/ml, çalışma içi ve çalışmalar arası cv değerleri ise sırasıyla %5,1 ve %8,4'tü. Üretici firma tarafından 40 sağlıklı gönüllüde TGF-β-1 konsantrasyonları 4,6-14,7 ng/ml aralığında ölçülmüştü. hsCRP düzeyleri ise CRP Ultra Sensitive (DDS Diagnostic Systems) marka kit kullanılarak Architect c16000 (Abbott, USA) rutin biyokimya analizöründe ölçüldü. hsCRP kitinin üretici firma tarafından verilen en düşük saptama limiti 1 mg/l, çalışma içi ve çalışmalar arası cv değerleri %1,83 ve %2,81 ve sağlıklı bireyleri için verilen referans aralığı ise 0-10 mg/l şeklindeydi.

SA ve SAA'nın değerlendirilmesi için TEE yapıldı. MRL Portable Intensive Care (97339w no'lu, USA) 12V DC bifazik defibrilatör kullanılarak QRS kompleksi ile senkronize kardiyoversiyon yapıldı. Defibrilatörün kaşıkları 10.5-7.5 cm boyutlarındaydı. Kaşıklar sağ sternal ve apikal 5-6. interkostal aralıklara yerleştirildi (anterolateral yerleşim). Açlık (12 saatlik) sonrası anestezi eşliğinde yoğun bakım şartlarında bifazik olarak 100 joule ile başlanıp 200, 270 joule ile anterolateral, cevap alınmadığında 270 joule ile anteroposteriyor elektriksel kardiyoversiyon işlemi uygulandı. Kardiyoversiyon sonrası ≥1 dk sinüs ritminin devam etmesi başarılı kardiyoversiyon olarak kabul edildi.

Hastalar 1. ve 6. ayda kontrole çağrılarak EKG'leri değerlendirildi. Atrial fibrilasyon rekürrensi açısından değerlendirildi. Ayrıca bu süreç içerisinde kullanmış oldukları ilaçlar kaydedildi. Hastaların taburculuk öncesi ve sonrası kullandığı ilaçlara müdahale edilmedi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, Windows işletim sisteminde çalışan SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Sürekli değişkenler mean \pm SD olarak, kategorik değişkenler yüzdesel olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin farklılıkları, dağılım özelliklerine göre Student's *t* testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Parametrik değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Altıncı aydaki rekürrens bağımsız öngördürücülerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Tekli regresyon analizi yapılarak rekürrens grubunda rekürrens olmayanlara göre anlamlı fark olan değişkenler tespit edildi. Bu analizde anlamlılığa ulaşan TGF-B1, hs-CRP, HbA1c, TipII DM süresi ve VKİ çok değişkenli lojistik regresyon modeline bağımsız değişken olarak dahil edildi. Lojistik regresyon analizinde 'geri çekerek eleme' yöntemi uygulanarak bağımsız değişkenler araştırıldı. Diyabetik hastalarda rekürrens bağımsız öngördürücülerini tespit etmek amacıyla, non-diyabetik hastalar dışlandıktan sonra tek değişkenli ve çok değişkenli analiz uygulandı. Tüm istatistiksel testler için P değeri $< 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi

4.BULGULAR

Çalışmamıza AF olan ve başarılı elektriksel kardiyoversiyon yapılan 25'i diyabetik ve 25'i non-diyabetik toplam 50 hasta (%58'i kadın ve %42'i erkek) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $61,8 \pm 9,8$ yıl, ortalama AF süresi $21,1 \pm 10,9$ ay, DM olanlarda ortalama DM süresi $42,2 \pm 28,5$ ay idi. Kardiyoversiyon için uygulanan ortalama enerji $148 \pm 86,2$ joule olup, kardiyoversiyon sayısı $2 \pm 1,3$ idi.

Tip 2 DM olan ve olmayan hastaların demografik özellikler bakımından değerlendirildiğinde, yaş ortalaması, ortalama AF süresi ,ortalama HT süresi benzerdi. DM'ü olanlarda HbA1c, TGF- β 1 seviyeleri , açlık kan şekeri, VKİ (kg/m^2) ,kardiyoversiyon öncesi HR (atım/dk), kardiyoversiyon için uygulanan bifazik total joule, DM olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu(Tablo-11)(ŞEKİL-3). Gruplar arasında diğer klinik, laboratuvar, ekokardiyografik parametreler benzerdi(Tablo-11). Gruplar elektriksel kardiyoversiyon öncesi, 1. ve 6. ay takiplerinde kullandığı ilaçlar benzerdi(Tablo-12).

Elektriksel kardiyoversiyon sonrası 6 aylık takipte 50 hastanın 22'sinde (%44) AF rekürrensi ortaya çıktı. Rekürrens görülen 22 hastanın 12 (%54)'sinde rekürrens birinci ayda meydana geldi ve 6 aylık takipte rekürrens olanların 14'ü DM idi. Diyabetik hastalarda

rekürrens oranı non-diyabetiklere göre anlamlı olarak fazlaydı. (Diyabetik hastalarda rekürrense oranı %56 iken non-diyabetiklerde %32, p=0.05)(Şekil 4)

Tablo 11. Tip 2 DM olan ve olmayanların demografik özellikleri

	Tip 2 DM Yok n:25	Tip 2 DM Var n:25	P
Yaş	62,9±10	60,6±9,6	0,42
Erkek/kadın n (%)	12/13 (48/52)	9/16 (36/64)	0,39
Sigara n (%)	7(28)	9(36)	0,54
VKI(kg/m ²)	26,6±2,9	32,4±3,3	0,001
KAH n (%)	19 (6)	10 (40)	0,22
SKB(mmHg)	133,5±18,1	143,6±19,6	0,06
DKB(mmHg)	79,6±12,5	82,2±14	0,5
HT n (%)	17 (68)	15(60)	0,55
HR(atım/dk)	102,2±20,6	115,5±20,5	0,02
HT süresi (ay)	27±15,5	39±26,1	0,11
Tip2 DM süresi (ay)		42,2±28,5	
AF süresi (ay)	19,5±10,3	22,6±11,5	0,31
Bifazik Total joule (J)	124±66,3	172±97,9	0,04
Konversiyon joule (J)	120±40,8	140±50	0,12
KV sayısı	1,2±0,40	1,4±0,5	0,12
Laboratuvar parametreleri			
Glukoz (mg/dl)	97,8±14,5	155±40,3	0,001
HbA1c (%)	5,6±0,24	6,75±0,84	0,001
TGF-β1 (ng/ml)	4,1±2,65	9,2±2,5	0,001
Hs-CRP(mg/l)	6,6±4,2	9±5,3	0,08
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,20	0,87±0,2	0,28
Total Kolesterol (mg/dL)	174,5±32	170,6±35,7	0,68
TG(mg/dL)	125,4±54,3	126,5±52,8	0,94
HDL (mg/dL)	37,8±14,8	34,1±8,1	0,28
LDL (mg/dL)	111,9±29,6	105,4±32,8	0,46
Wbc (K/Ul)	7,1±1,7	7,3±1,75	0,76
Hb (g/dL)	13,6±1,7	12,7±1,8	0,09
Htc (%)	41±4,7	38,7±5,2	0,11
Ekokardiyografi parametreleri			
SVDSÇ (cm)	4,8±0,61	4,7±0,38	0,49
SVSSÇ (cm)	3,1±0,64	2,9±0,46	0,33
SA (cm)	4,38±0,6	4,34±0,4	0,78
SVEF (%)	57,3±6,3	59,2±5,7	0,25
İVS (cm)	1,08±0,15	1,02±0,16	0,18
Arka duvar (cm)	1±0,11	0,99±0,13	0,82
SV kütlesi gr	214,4±50,9	196,8±44,9	0,2
E (cm/sn)	87,4±19,4	85,9±19,5	0,78
MY derecesi	0,68±0,35	0,7±0,38	0,84
PAB (mmHg)	28,6±4,9	27,6±4,6	0,44

VKI: Vücut kütle indeksi; SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; SA:

Sol atriyum; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TG: Trigliserit; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL:

Düşük dansiteli lipoprotein; KAH: koroner arter hastalığı; HT: Hipertansiyon; SKB: Sistolik Kan Basıncı;

;DKB: Diyastolik Kan Basıncı; AF: Atriyal fibrilasyon; KV: Kardiyoversiyon; Hb: Hemoglobün Htc: Hematokrit

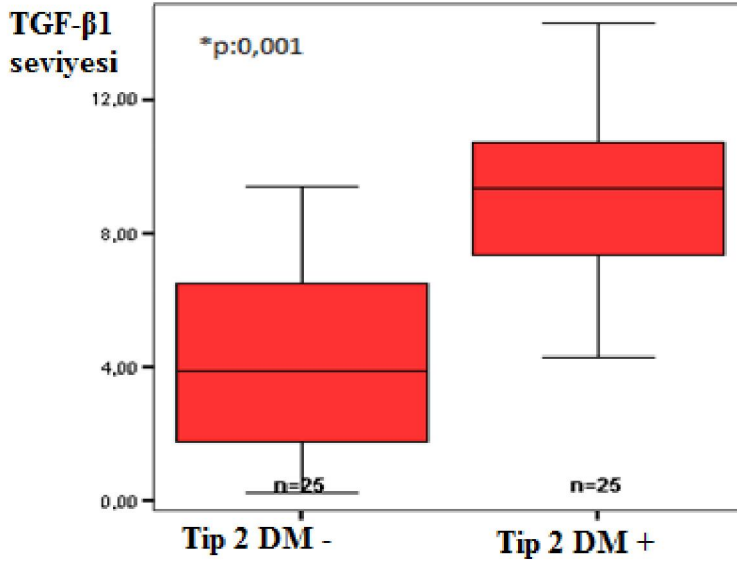
DM:Diyabetes Mellitus;İVS:İnterventriküler Septum, E: Erken Hızlı Doluş Dalga Hızı;MY:Mitral Yetersizliği;PAB:Pulmoner Arter Basıncı;HR;Kalp hızı

Tablo 12. Tip 2 DM olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

CV öncesi Kullandığı İlaçlar n (%)	Tip 2 DM Yok n:25	Tip 2 DM Var n:25	P
Aspirin	17(68)	17 (68)	1
Beta-bloker	7 (28)	10 (40)	0,37
ACE-İ /ARB	10 (40)	8 (32)	0,55
Statin	7 (28)	10 (40)	0,37
Amiodaron	0	0	
Propafenon	0	0	
Kalsiyum Antagonisti	3(12)	4(16)	0,68
Digoksin	4 (16)	5 (20)	0,71
Varfarin	4 (16)	4 (16)	1
OAD		14(56)	
İnsulin		4(16)	
Takipte 1.ay Kullandığı İlaçlar n (%)			
Aspirin	17 (68)	21 (84)	0,18
Beta-bloker	15 (60)	15 (60)	1
ACE-İ /ARB	8(32)	14 (56)	0,08
Statin	8 (32)	10 (40)	0,55
Amiodaron	20 (80)	17 (68)	0,33
Propafenon	2 (8)	1 (4)	0,55
Kalsiyum Antagonisti	4(16)	6 (24)	0,48
Digoksin	3(12)	4 (16)	0,68
Varfarin	22(88)	22 (88)	1
Takipte 6.ay Kullandığı ilaçlar n (%)			
Aspirin	12 (48)	13(52)	0,88
Beta-bloker	16(64)	16(64)	1
ACE-İ /ARB	5(20)	11(44)	0,06
Statin	7(28)	9(36)	0,54
Amiodaron	6(24)	8(32)	0,52
Propafenon	2(8)	1(4)	0,55
Kalsiyum Antagonisti	3(12)	3(12)	1
Digoksin	2(8)	3(12)	0,63
Varfarin	18(72)	20(80)	0,5

ACE-İ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokleri;OAD:Oral AntiDiyabetik

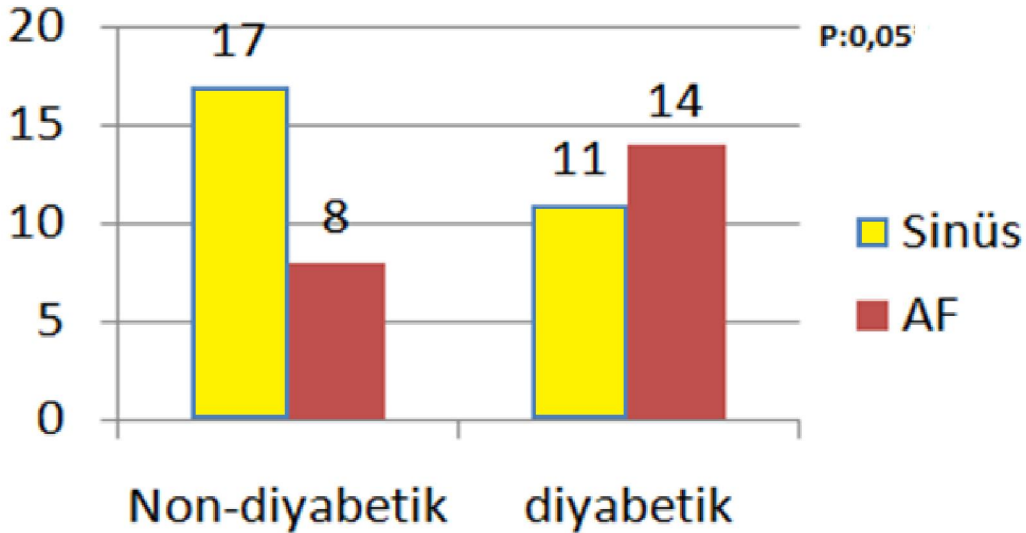
Şekil 3. Tip 2 DM hastalarda TGF-β1 seviyesi



Rekürrens olan hastaların diğer demografik özellikleri incelendiğinde yaş ortalamaları ve cinsiyet bakımından rekürrens olmayan hastalarinkine benzerdi. Rekürrens olan gruptaki hastaların VKİ, DM ve HT süreleri anlamlı olarak daha yüksekti(Tablo-13).

Rekürrens olan hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; açlık kan glukozu, HbA1c ve TGF-β1, Hs-CRPseviyeleri ve sol atriyum çapı rekürrens olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (Tablo-13). Gruplar arasında diğer klinik, laboratuvar, ekokardiyografik parametreleri benzerdi (Tablo-13 ve Tablo-14) (Şekil 5).

Şekil 4. DM ve non diyabetik hastalarda rekürrens sayıları



Tablo 13. 6.ay sonunda atrial fibrilasyon rekürrensi olan ve olmayanların demografik özellikleri

	Rekürrens Var n:22	Rekürrens Yok n:28	P
Yaş	61,81±9,6	61,78±10,1	0,99
Erkek /kadın n (%)	7/15 (31.2/ 68.2)	14/14 (50 /50)	0,19
Sigara n (%)	6 (27)	10(36)	0,52
VKİ(kg/m²)	31,16±3,8	28,2±4,2	0,01
KAH n (%)	10 (45)	6 (21)	0,08
SKB(mmHg)	141,5±21,06	136,1±18	0,33
DKB(mmHg)	83,5±15,1	78,9±11,3	0,22
HR(atım/dk)	108,8±20,4	108,8±22,6	0,99
HT n (%)	14(63)	18(64)	0,96
HT süresi (ay)	40,8±23,6	26,3±18	0,05
Tip2 DM n (%)	14(63)	11(39)	0,08
Tip2 DM süresi (ay)	58,7±25,1	21,1±16,05	0,001
AF süresi (ay)	23,6±11,7	19,1±10	0,15
Bifazik Total joule (J)	154,5±91,1	142,8±83,5	0,63
Konversiyon joule (J)	136,3±49,2	125±44	0,39
KV sayısı	1,36±0,49	1,25±0,44	0,39
Laboratuvar parametreleri			
Glukoz (mg/dl)	141,9±52,5	114,2±25,5	0,01
HbA1c (%)	6,57±1,11	5,8±0,32	0,002
TGF-β1 (ng/ml)	8,2±3,9	5,4±2,8	0,008
Hs-CRPmg/l)	10,5±5	5,8±3,7	0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,21	0,88±0,2	0,45
Total Kolesterol (mg/dL)	165±31,8	178,5±34,4	0,16
TG(mg/dL)	130,4±52	122,5±54,5	0,60
HDL (mg/dL)	34,3±8,5	37,3±14,1	0,37
LDL (mg/dL)	104,4±29	112±32,7	0,39
Wbc (K/Ul)	7,5±1,98	6,99±1,45	0,28
Hb (g/dL)	13,3±1,6	13,1±2	0,73
Htc (%)	39,8±3,9	39,9±5,9	0,92
Ekokardiyografi parametreleri			
SVDSÇ (cm)	4,72±0,5	4,81±0,52	0,53
SVSSÇ (cm)	2,91±0,63	3,1±0,5	0,25
SA (cm)	4,55±0,49	4,2±0,47	0,01
SVEF (%)	58,5±6,4	58±5,88	0,76
İVS (cm)	1,07±0,17	1,0±0,15	0,41
Arka duvar (cm)	1±0,12	0,98±0,12	0,67
SV kitlesi gr	207,1±53,8	204,4±44,5	0,84
E (cm/sn)	87,8±20,8	85,7±18,4	0,7
MY	0,7±0,3	0,67±0,36	0,8
PAB(mmHg)	28,5±4,1	27,8±5,3	0,6

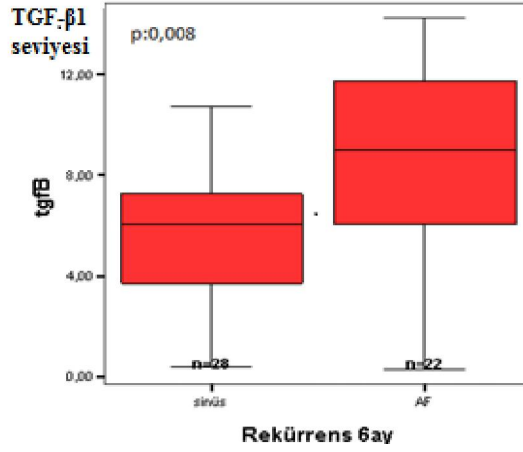
VKI: Vücut kütle indeksi; SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; SA: Sol atriyum; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TG: Trigliserit; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; KAH: koroner arter hastalığı; HT: Hipertansiyon; SKB: Sistolik Kan Basıncı; Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı; AF: Atriyal fibrilasyon; KV: Kardiyoversiyon; Hb: Hemogloblin Htc: Hematokrit DM: Diyabetes Mellitus; E: Erken Hızlı Doluş Dalga Hızı; MY: Mitral Yetersizliği; PAB: Pulmoner Arter Basıncı; HR: Kalp hızı

Tablo 14. 6. ay sonunda atriyal fibrilasyon rekürrensi olan ve olmayanların demografik özellikleri

CV öncesi Kullandığı ilaçlar n (%)	Rekürrens Var n:22	Rekürrens Yok n:28	P
Aspirin	15(68)	19(67)	0,98
Beta-bloker	8(36)	9(32)	0,75
ACE-İ /ARB	6(27)	12(42)	0,25
Statin	8(36)	9(32)	0,75
Amiodaron	0	0	
Propafenon	0	0	
Kalsiyum Antagonisti	4(18)	3(10)	0,45
Digoksin	3(13)	6(21)	0,47
Varfarin	5(22)	3(10)	0,25
OAD	9(40)	5(17)	0,07
İnsulin	2(9)	2(7)	0,8
Takipte 1.ay Kullandığı ilaçlar n (%)			
Aspirin	19(86)	19(67)	0,12
Beta-bloker	12(54)	18(64)	0,48
ACE-İ /ARB	8(36)	14(50)	0,33
Statin	9(40)	9(32)	0,52
Amiodaron	15(68)	22(78)	0,40
Propafenon	2(9)	1(3,6)	0,41
Kalsiyum Antagonisti	6(27)	4(14)	0,25
Digoksin	2(9)	5(17)	0,37
Varfarin	19(86)	25(89)	0,75
Takipte 6.ay Kullandığı ilaçlar n (%)			
Aspirin	12(54)	13 (46)	0,65
Beta-bloker	13(59)	19(67)	0,52
ACE-İ /ARB	5(22)	11(39)	0,21
Statin	8(36)	8(28)	0,55
Amiodaron	7(31)	7(25)	0,59
Propafenon	2(9)	1(3,6)	0,41
Kalsiyum Antagonisti	4(18)	2(7,1)	0,23
Digoksin	2(9)	3(10)	0,84
Varfarin	16(72)	22(78)	0,63

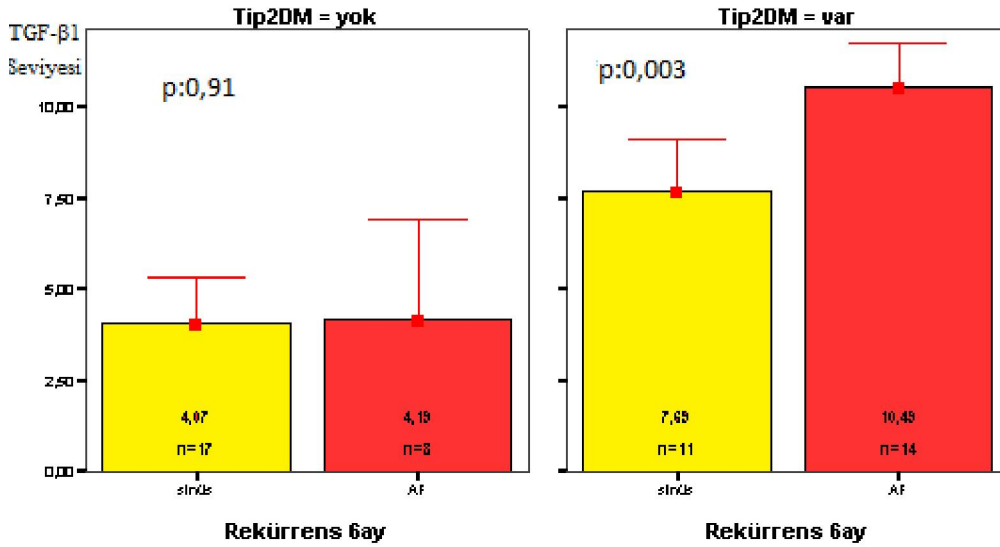
ACE-İ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokeri; OAD: Oral AntiDiyabetik

Şekil 5. TGF-β1 ile rekürrens ilişkisi



Tip 2 DM grubunda rekürrens gelişen hastaların TGF-β1 seviyeleri sinüs ritmini koruyanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Non diyabetik grupta ise rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların TGF-β1 düzeyleri benzerdi (Şekil 6).

Şekil-6 DM ve non-diyabetiklerde TGF-β1 düzeylerinin rekürrenle ilişkisi



DM olan hastalarda HbA1c Seviyelerine göre 6.ayda rekürrens oranlarına bakıldığında, HbA1c \geq 6,5 olan 14 hastanın 13'ünde rekürrens gelişirken, HbA1c<6,5 olan 11 hastanın ise sadece 1'inde AF ortaya çıktı(Tablo-15). Tip 2 DM olan hastalarda HbA1c seviyeleri ile TGF-B1ve hs-CRP ilişkisi incelendiğinde; ortalama TGF- β1, HbA1c<6,5 olan grupta anlamlı olarak düştü ve hs-CRPseviyeleri ise benzerdi(Tablo-16).

Tablo 15 . DM hastalarda HbA1c seviyelerine göre 6. ayda rekürrens

	HbA1c≥6,5 n:14	HbA1c<6,5 n:36	P
Sinüs ritmi	1	10	-
AF	13	1	0,001

Tablo 16. Tip 2 DM hastalarda HbA1c seviyeleri ile TGF-B1 ve HsCRP ilişkisi

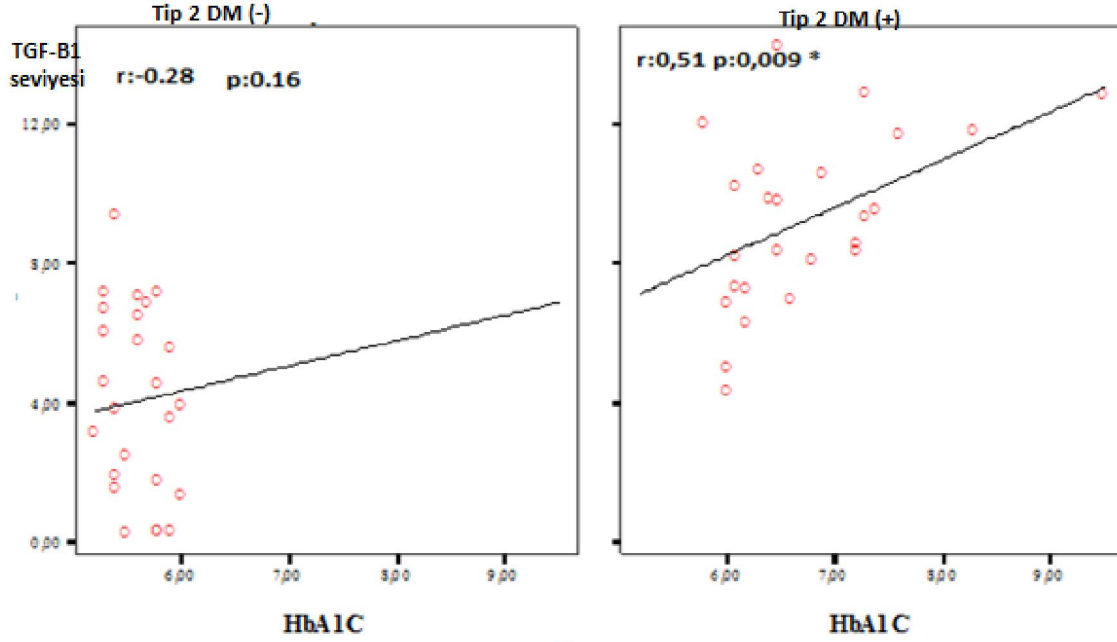
	HbA1c≥6,5 n:14	HbA1c<6,5 n:36	P
TGF-B1 (ort.)	10,2±2,1	8,0±2,4	0,02
Hs-CRP (ort.)	10,6±5,4	7,0±4,6	0,35

Ort:Ortalama değer

TGF-β1 ile sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki incelendiğinde, HbA1c ile güçlü pozitif korelasyon olduğu tespit edildi(Şekil 7). Ayrıca DM süresi, açlık kan glukozu, SV kütlesi ve hs-CRP seviyeleri ile TGF-β1 düzeyleri arasında da anlamlı pozitif korelasyon vardı(Tablo-17). HT süresi, AF süresi, sol atiyum çapı, bifazik total joule, kalp hızı sistolik ve diyastolik kan basıncı ile TGF-β1 düzeylerinin arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi(Tablo-17).

AF rekürrensının bağımsız öngördürücüleri görmek için tek değişkenli regresyon analizinde VKİ, DM süresi, HT süresi, TGF-β1, hs-CRP, HbA1c ve sol atiyum çapının öngördürücü olduğu gözlenirken, çoklu regresyon analizi yapıldığında, hs-CRP, HbA1c ve sol atiyum çapının, rekürrensın bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edildi(Tablo-18). Regresyon modeli sadece diyabetik hastalara uygulandığında, tek değişkenli regresyon analizinde HbA1c, DM süresi, TGF-β1, hs-CRP bağımsız öngördürücü iken, çoklu regresyon analizi yapıldığında DM süresi ve TGF-β1 rekürrensın bağımsız öngördürücüsü olarak tespit edildi(Tablo-19). Ancak SA çapı tek değişkenli regresyonda anlamlı değildi. Bunun sebebi araştırıldığında DM grubunda rekürrens olan ve olmayan hastaların SA çapların benzer olduğu; non-diyabetik grupta ise rekürrens grubunda SA çapın anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi(tablo-20)

Şekil 7. DM ve non diyabetik hastalarda TGF-β1 ve HbA1c arasındaki doğrusal ilişki



Tablo 17. TGF-β1 ile sürekli değişkenlerin korelasyonu

TGF- β1	Korelasyon katsayısı	P
HbA1c	0,51	0.009
HsCRP	0,33	0,01
Glukoz	0,54	0,001
DM süresi	0,38	0,05
HT süresi	0,21	0,23
AF süresi	0,18	0,20
SKB	0,19	0,18
DKB	0,14	0,31
HR	0,01	0,99
Bifazik total joule	0,20	0,15
LVmass	0,32	0,02
SA çap	0,06	0,63

HT: Hipertansiyon; SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı; AF: Atriyal fibrilasyon
DM: Diyabetes Mellitus; HR: Kalp hızı; LVmass: Sol ventrikül kitlesi; SA çap: Sol atriyum çapı; HR: Kalp hızı

Tablo 18. 6 aylık takipte AF rekürrensi için bağımsız risk faktörleri

	Beta	Odds (GA:%95)	P
Tek değişkenli regresyon analizinde rekürrensin prediktörleri			
VKI	0,17	1,19(1,02-1,39)	0,01
DM süresi	0,07	1,006(1,02-1,14)	0,001
HbA1C	1,404	4,072 (1,42-11,17)	0,003
HT süresi	0,03	1,03 (0,99-1,07)	0,04
TGF-β1	0,235	1,27(1,1-1,5)	0,008
HsCRP	0,24	1,229(0,39-0,78)	0,001
SA çap	1,5	4,87(1,2-18,5)	0,01
KAH	1,1	3,05(0,89-10,4)	0,08
Yaş	0,76	2,14(0,66-6,8)	0,19
Cinsiyet	0,01	1(0,94-1,05)	0,99
Çok değişkenli analizde rekürrensin bağımsız öngördürücüleri			
HbA1C	1,569	4,801(1,3-17,09)	0,01
HsCRP	0,210	1,234(1,03-1,47)	0,02
SA çap	1,894	6,646(1,24-35,6)	0,002

R² : 0,53 Model istatistik p:0,001, LA:Sol atriyum;GA:Güvenlik Aralığı;

Tablo 19. Diyabetik hastalarda AF rekürrensi için bağımsız risk faktörleri

	Beta	Odds (GA:%95)	P
Tek değişkenli regresyon analizinde diyabetik hastalarda rekürrensin prediktörleri			
DM süresi	0,07	1,08(1,02-1,14)	0,009
HbA1C	5,3	1,7(1,05-2,45)	0,01
TGF-β1	0,67	1,95(1,12-3,4)	0,01
Hs-CRP	0,21	1,23(1,01-1,5)	0,03
SA çap	0,65	1,93(0,25-14,4)	0,52
HT süre	0,01	1,02(0,97-1,06)	0,38
VKİ	0,15	1,16(0,89-1,5)	0,26
Yaş	-0,01	0,98(0,9-1,07)	0,78
Cinsiyet	0,02	1,02(0,19-5,3)	0,97
KAH	0,98	2,66(0,49-14,4)	0,25
Çok değişkenli analizde diyabetik hastalarda rekürrensin bağımsız öngördürücüleri			
TGF-β1	0,63	1,9 (1,1-3,5)	0,04
DM süresi	0,11	1,12(1,01-1,25)	0,04

R² :0,45 Model istatistik p:0,001

Tablo 20. Rekürrens olan diyabetik ve non-diyabetik hastalarda SA çapları

		Sinüs ritmi	Rekürrens	P
DM (-)	SA çap (cm)(ort.)	4,1 ± 0,5	4,9 ± 0,4	0,04
DM (+)	SA çap (cm)(ort.)	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,4	0,53

Ort:Ortalama değer

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, elektriksel kardiyoversiyon uygulanan diyabetik hastalarda rekürrens oranının non-diyabetiklere göre anlamlı olarak fazla olduğu (diyabetik hastalarda rekürrens oranı %56 iken non-diyabetiklerde %32, $p=0.05$) tespit edildi. Tüm hasta grubu dikkate alındığında; hs-CRP, HbA1c ve sol atriyum çapının, rekürrens bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edildi. Bununla birlikte TGF- β 1 seviyeleri, DM olmayanlarda tespit edilmemesine rağmen DM grubunda rekürrens gelişenlerde sinüs ritmini koruyanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sadece DM olanlar dikkate alındığında DM süresi ve TGF- β 1 değerinin rekürrens bağımsız belirleyicileri olduğu tespit edildi.

Atriyal fibrilasyon (AF) yaşla prevalansı artan, hızlı ve düzensiz atriyum aktivasyonu ile karakterize, en sık rastlanan kalp ritim bozukluğudur. AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve maliyete yol açmaktadır.

Elektriksel kardiyoversiyon AF'ü sinüs ritmine çevirmek için güvenli, etkili bir yaklaşım olmasına rağmen sinüs ritmi sağlanan hastaların büyük bir çoğunluğu sinüs ritmini koruyamamaktadır. Literatürde elektriksel kardiyoversiyon sonrası ilk bir yılda hastaların sadece %20-%40'nın sinüs ritmini devam ettirebildiği belirtilmiştir. Özellikle de, rekürrenslerin büyük bölümünün ilk altı ayda olduğu tespit edilmiştir. Frick M ve ark., yaptığı 166 hastalık bir çalışmada kardiyoversiyon sonrası 4 haftada hastaların sadece %37'sinin sinüs ritmini devam ettirebildiklerini tespit etmişler(82). Fredrik Holmqvist ve ark., yaptığı 175 hastalık başka bir rekürrens çalışmasında 1. aydaki rekürrens oranı %56 tespit olmuştur(83). Enrico Vizzardi ve ark., yaptığı rekürrens çalışmasında elektriksel kardiyoversiyon sonrası 6. ayda rekürrens oranını %43 bulmuşlardır(84). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak elektriksel kardiyoversiyon sonrası 6 aylık takipte 50 hastanın 22'sinde (%44) AF rekürrensi ortaya çıkmıştır. Rekürrens olan 22 hastanın 12'sinde (%54) birinci ay takipte rekürrens meydana geldi. Bu bulgu, sinüs ritmi sağlandıktan sonra atriyumun elektriksel olarak restorasyonu için gerekli olan 1 hafta ile 30 günlük süreyle uyumluydu. Elektriksel yeniden şekillenmenin bu fazı sırasında, hastalar AF rekürrensi için artmış riske sahiptirler.

Literatürdeki rekürrensle ilişkili çalışmalar incelendiğinde; Efremidis M. ve ark., 93 hastalık araştırmalarında SA çapı ve mitral A dalga hızını, rekürrens bağımsız öngördürücüsü olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada; yaş, SV EF ve AF süresi rekürrens için belirleyici değildi(85). Bollmann ve ark., ısrarcı AF hastalarında ekokardiyografik olarak elde edilen, sistolik SA alanının erken AF rekürrensi için belirleyici olduğunu tespit

etmişlerdir(86). Olshansky ve ark., AFFIRM çalışmasında AF rekürrensi ile SA çapının korele olduğunu bildirmişlerdir(87). Patrick M.J. ve ark., başarılı elektriksel kardiyoversiyon sonrası rekürrensin öngördürücüleri tespit etmek için 50 hastaya kardiyoversiyon öncesi TEE yapmış ve 1 yıl takip etmişlerdir. Rekürrens grubunda, sol atriyumun uzunluğu, genişliği, alanı, anulus boyutunu, SEK'i, SA apendiks akımlarını sinüs ritmindeki hastalara göre anlamlı olarak farklı bulmuşlardır. Çok değişkenli regresyon analizde SA çapı ve özellikle de SA apendiks akım hızı sinüs ritminin devamı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(88). Çalışmamız da, non-diyabetik hastalarda SA çap, AF rekürrensini bağımsız öngördürücüsü iken, diyabetik hastalarda tek başına önemini yitirdiği görülmektedir. Merritt H. Raitt ve ark., AFFIRM çalışmasında kardiyoversiyon uygulanan hastalarda AF rekürrensini öngördürücülerini incelemiş ve SA çapın > 4.5 cm olmasının AF rekürrensini bağımsız öngördürücüsü olduğunu tespit etmişlerdir(89). Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunda hem sinüs ritmini koruyan hem de rekürrens olanlarda SA çap < 4,5 cm idi. Halbuki non diyabetik grupta SA çap ortalaması 4,9 cm idi. DM olan grupta SA çapının az olması, rekürrensin belirleyicisi olmamasını izah edebilir.

Rekürrens ile VKİ arasındaki ilişki de önemli tartışma konularından biridir. Bazı araştırmalarda VKİ ile AF arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Framingham çalışmasında, VKİ'deki her kg/m^2 artışın, AF riskinde %4'lük artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir(90). Üçbinikiyüzkırkseki hastanın katıldığı bir kohort çalışmasında, PAF'dan kalıcı AF'na ilerleme ile VKİ arasında güçlü bir ilişki olduğu ve VKİ'nin kalıcı AF'na ilerlemenin belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir(91). Öte yandan Guglin M. ve ark., AFFIRM çalışmasına katılan 2,518 hastanın verilerini analiz ettiklerinde, tek değişkenli analizde VKİ, SA çap, HT öyküsü ve yaş, AF rekürrensi ile bağımsız olarak ilişkilirken, çok değişkenli analizde VKİ anlamlığını yitirmiştir. Bu da çalışmada, VKİ yüksek olan kişilerde SA çapın daha fazla olması ile açıklanmıştır(92). Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak VKİ ve sol atriyum çapı AF rekürrensi ile bağımsız ilişkili iken, çoklu regresyon analizi yapıldığında, VKİ anlamlığını yitirmiştir. Bizim bulgularımızda SA çapının AF rekürrensin en güçlü bağımsız prediktörü olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda rekürrens olan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde yaş ortalamaları ve cinsiyet açısından fark saptanmamıştır. Rekürrens olan gruptaki hastaların VKİ ve HT süreleri anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızda, HT sıklığı her iki grupta benzer olmasına rağmen, HT süresi, rekürrens grubunda anlamlı olarak daha uzundu. Rekürrens grubundaki hastaların SA çapı anlamlı olarak artmıştı. SA çapı, AF rekürrensini bağımsız risk faktörlerinden biri idi. HT süresinin ve VKİ'nin rekürrens olmayanlara göre

rekürrens grubunda anlamlı fark göstermesi, rekürrens grubundaki hastalardaki SA çap artışını izah edebilir.

Kardiyoversiyon işleminin başarısı ve sinüs ritmini sürdürecektir hastaların tespiti klinik açıdan önem arz etmektedir. Çalışmamızda kardiyoversiyon başarısı değerlendirilmemiş olmakla birlikte; DM hastalarında kardiyoversiyon için uygulanan bifazik total joule'un diyabeti olmayan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun muhtemel nedenleri, diyabetik gruptaki hastaların VKİ'in daha yüksek olması ve aşırı RAS aktivasyonuna bağlı artmış atriyal fibrozis olabilir. VKİ ile başarısız kardiyoversiyon arasındaki ilişkinin nedeni, atriyalara direkt olarak ulaşan akımın iletimini engelleyen, kiloyla ilgili elektriksel empedans artışı olabilir.

Diyabetik hastalarda AF'nun kardiyoversiyon sonrası rekürrensi önemli bir sorundur. Özellikle 1 yıl sonunda yaklaşık %60'ye varan oranlarda rekürrens gelişmektedir. Bu oran non-diyabetik hastalara göre oldukça yüksektir. H.Soran ve ark., yaptığı 364 hastalık retrospektif bir çalışmada, diyabeti olan hastalarda, başarılı kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensini, DM'u olmayan gruba göre daha yüksek bulmuşlardır(%54.8-%33.2)(74). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, diyabetik hastalarda rekürrens oranı non diyabetiklere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.05). Diyabetik hastalarda rekürrens oranı %56 iken, non-diyabetiklerde %32 idi.

Diyabet, AF gelişimi için önemli bağımsız risk faktörlerinden biridir. Ancak, bu ilişkinin patofizyolojik mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Kato T. ve ark., diyabetik farelerde yaptıkları çalışmada, atriyum içi ileti bozukluklarının ve atriyal aritmojeniteyi artırdığını ve DM ile ilişkili AF için önemli substrat olabilecek yaygın intertisyel fibrozisi gösterdiler(93). Diyabetik AF hastalarında, kardiyoversiyon sonrası rekürrensin daha fazla olmasının nedeni birden çok faktöre bağlı olabilir. HT, iskemik kalp hastalığı ve dislipideminin diyabetik hastalarda daha yüksek prevalansa sahip olması, SA çapının daha geniş olması, diyabetik kardiyomyopatinin daha sık olması, İVS'nin daha kalın olması ve AF süresinin daha uzun olması, diyabetik hastalardaki rekürrensin daha fazla olmasının nedenlerindedir.

Literatürde rekürrensle ilgili diğer faktörler incelendiğinde, Joseph F. ve ark., başarılı kardiyoversiyon sonrası 67 hastalık AF rekürrens çalışmasında, tek değişkenli analizde kardiyoversiyon öncesi ortalama kalp hızının daha yüksek olmasının AF rekürrensi için belirleyici olabileceğini göstermişlerdir. Otonomik sinir sisteminin bundan sorumlu mekanizma olabileceği üzerinde durmuşlardır (94). Kalp hızı değişkenliği ile paroksizmal AF arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen, persistan AF'nın kardiyoversiyon sonrası rekürrensi

ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasındaki ilişki literatürde tartışmalıdır. Kanoupakis EM ve ark., 22 kronik AF hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubunda, kardiyoversiyonu takiben atriyal fibrilasyon rekürrensi ile otonomik modülasyonun ilişkisini incelemişlerdir. AF rekürrensi olan hastaların daha yüksek vagal tonus değerlerine sahip olduklarını bulmuşlardır(95). Bunun tersine, Lombardi ve ark., amiodaron tedavisi alan kronik AF hastalarında sempatik tonus artışının AF rekürrensi için bağımsız bir prediktör olduğunu tespit etmişlerdir(96). Akyürek Ö. ve ark., da elektriksel kardiyoversiyon sonrası 27'si AF ve 20'si sağlıklı grup olmak üzere AF rekürrensi ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Azalmış kalp hızı değişkenliği parametreleri ve azalmış vagal tonusun kardiyoversiyon sonrası rekürrens için bir belirleyicisi olabileceğini bulmuşlardır(97).

Diyabetik hastalarda istirahat kalp hızı artışı ve solunumla kalp hızı değişkenliğinin azalması ile ifade edilen parasempatik kardiyak sinir işlev bozukluğu daha sık görülür(98). Parasempatik disfonksiyonlu bireylerde, sempatik aktivitenin hakim olması nedeniyle yüksek istirahat kalp hızı olma olasılığı daha fazladır. Kesin olarak tanımlanmış en önemli iki risk faktörü "kronik hiperglisemi ve hastalığın süresi"dir. Çalışmamızda da diyabetik ve rekürrens görülen hastalarda, istirahat kalp hızının yüksek olması otonom nöropati testleri yapılmamış olmasına rağmen, diyabetteki kardiyak otonom nöropatinin bir göstergesi olabilir. Diyabetik hastalarda kardiyak otonomik nöropati varlığı ve şiddetinin AF rekürrensi üzerine etkisi araştırmaya açık bir konudur.

Ayrıca, diyabetik olgularda artmış rekürrens artışından sorumlu faktörlere bakıldığında, hipergliseminin direkt olarak miyokarda apoptotik hücre ölümü ve miyosit nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda, artmış bağ dokusu profilerasyonu, kollajen yıkımının bozulması, lokal renin anjiyotensin sisteminin artması, hipergliseminin indüklediği endotelin I artışı, insülin büyüme faktörü 1'in etkisine direnç ve yüksek TGF- β 1 seviyeleri, artmış miyokard fibrozisine katkıda bulunan önemli faktörler olarak bilinmektedir. Atriyum miyokardının fibrozisi ve inflamasyonunun, atriyumlar arası ileti hızını yavaşlatarak ve yeniden giriş dalgalarını artırarak, başarılı kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensine yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir.

Bilgilerimize göre DM ve non diyabetik hastalarda, AF'nun elektriksel kardiyoversiyon sonrası rekürrensini değerlendiren prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde elektriksel kardiyoversiyon sonrası rekürrens üzerine diyabetin etkisini araştıran retrospektif 2 tane çalışma bulunmuştur. H.Soran ve ark., başarılı kardiyoversiyon uyguladıkları 289 hastanın 42'si DM (%14) ve 247'si non-diyabetikti (%85,5). Bu çalışmada DM ve AF

süresini rekürrens bağımsız risk faktörü olarak tespit etmişlerdir(74). Potpara T ve ark., persistan AF hastalarında, sinüs ritminin restorasyonu ve idamesine DM'in etkisini, 378 hastanın verilerini retrospektif analiz yaparak araştırmışlardır. Hastaların 27'sinde (%7.1) DM mevcuttu. DM'in, AF rekürrensini diyabeti olmayan hasta grubuna göre 4,6 kat artırdığı bulunmuştur(99).

Bizim çalışmamızda da, rekürrens olan diyabetik hastalarda, DM süresinin rekürrens olmayanlara göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir. DM'in süresinin artmasıyla doğru orantılı olarak, maruz kalınan hiperglisemi süresi fibrozisi artırarak , artmış rekürrense neden olmuş olabilir. Literatür taramalarımıza göre, bu çalışma, başarılı kardiyoversiyon sonrası diyabetik hastalarda TGF-β1'in rekürrensi üzerine olan etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda tip 2 DM grubunda görülen daha fazla rekürrensi izah edecek faktörler incelendiğinde, atriyal fibrozisi yansıtabilecek bir parametre olan TGF-β1 seviyeleri ile hipergliseminin göstergesi olan kan glukozu ve HbA1c seviyeleri arasında anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır. Özellikle HbA1c ve TGF-β1 seviyeleri arasındaki ilişki oldukça güçlüydü(r:0,51 ve p:0,009). TGF-β1, kalbi de içeren birçok dokuda ekstraselüler matriks bileşimini ve üretimini kontrol eden fibrozis öncüsü bir sitokindir. TGF-β1 seviyesinin yükselmesi ekstraselüler matriks sentezini ve organ fibrozisini artırır. Miyokardda TGF-β1 üretimini, anjiyotensin II artırır(100). Kronik hiperglisemi RAS aktivasyonu için önemli bir tetikleyicidir. RAS blokerlerinin AF gelişimini azaltıcı etkisindeki temel mekanizmanın da ATII'nin reseptörlerine bağlanarak, kardiyak fibrozis gelişimini engellemesi olarak bilinmektedir.

AF'nin, atriyal dokunun elektrofizyolojik ve yapısal özelliklerini değiştirdiği bilinmektedir. Atriyal fibrozis AF'nin oluşmasında ve devam etmesinde önemli bir role sahiptir. Atriyal fibrozis, klinik AF'nin sık görülen bir özelliğidir. Atriyal fibrozis ve yapısal yeniden şekillenmenin kesin mekanizması hala bilinmemektedir. Pfeiffer ve ark., 44'ü tip 2 diyabetik hasta ve 28'i kontrol grubu oluşturmak üzere yaptıkları çalışmada, TGF-β1 düzeyini diyabetik hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($7,9 \pm 1$ ng/ml; $3,1 \pm 0,4$ ng/ml;p:0,001) ve HbA1c seviyesi ile de korele olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumu, hipergliseminin diaçilgliserolun oluşumunu artırarak protein kinaz C'yi ve böylece TGF-β1'yi aktive etmesiyle izah etmişlerdir. Ayrıca, glikolize proteinlerin de, TGF-β1 1 üretimini uyardığı gösterilmiştir(101).

Sami T.Azar ve ark., normoalbuminürik tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda plasma TGF-β1 seviyelerini, kontrol grupları ile karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Tip 2 DM hastalarında başlangıçtaki TGF-β1 seviyelerinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin de

hastalığın seyri boyunca yüksek kalmaya devam ettiğini, fakat tip 1 DM hastalarında başlangıçtaki TGF-β1 seviyesinin değişmediğini, hastalığın başlangıcından itibaren 2 yıl sonra azalmaya başladığını bulmuşlardır (102). Bu nedenle biz çalışmamızda, tip 1 DM hastaları çalışma dışı bıraktık. Tip 1 DM hastalardaki, TGF-β1 ile kardiyoversiyon sonrası AF rekürrens arasındaki ilişki hala araştırmayı beklemektedir.

Sook Kyoung Kim ve ark., 81 hastalık çalışmada, elektriksel kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensini klinik ve serolojik belirleyicileri araştırmışlardır. Fibrozisin derecesini yansıtan TGF-β1 seviyelerini kardiyoversiyonun başarısız olduğu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat rekürrens olan grubun, TGF-β1 seviyeleri kontrol grubuna göre benzer bulmuşlardır(103). Bu çalışmadaki, hasta popülasyonu non-diyabetik hasta grubundan oluşmaktaydı. Bu veriler, TGF-β1'nin non-diyabetik hasta grubunda rekürrens belirteci olmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da, bununla uyumlu olarak TGF-β1 seviyeleri rekürrens olan non-diyabetik grupta, rekürrens olan sinüs ritmini koruyan gruptakiler ile benzerdi.

Young Keun ve ark., kapak hastalığı nedeniyle opere edilen AF hastalarında, Cox-maze işlemini uygulanan, preoperatif 86 hastada kalıcı AF belirleyicilerini saptamak için plazma TGF-β1 seviyelerini ölçmüşler ve bir yıllık takipte, AF rekürrensi olan hastalar sinüs ritmindeki hastalarla karşılaştırıldığında preoperatif plazma TGF-β1 seviyelerinin daha yüksek olduğu(p:0,03), ayrıca sol atriyumun fibrozis derecesiyle plazma TGF-β1 seviyelerininin korele olduğunu(r:0,49,p:0,02) tespit etmişlerdir. Çoklu regresyon analizi uygulandığında plazma TGF-β1 seviyelerinin, 1 yıllık takipte postoperatif kalıcı AF ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermişlerdir(104). Bu çalışmadaki DM hasta oranı %12 idi. Bu bulgular, TGF-β1'nin valvüler AF nedeniyle opere edilen ve cox-maze işlemi uygulanan hastalarda AF rekürrensini öngördüren bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Literatür bilgilerimize göre, DM olan hastalarda, başarılı kardiyoversiyon sonrası HbA1C'nin rekürrens ile olan ilişkisi, retrospektif bir çalışmada incelenmemiştir. Sascha Dublin ve ark., tip 2 DM'li hastalarda HbA1c ve atriyal fibrilasyon ilişkisini araştırmak için 1410 yeni tanı konulmuş AF ve AF'nu olmayan 2203 kişinin tıbbi kayıtlarını incelemişlerdir. Bindörtüyon hastanın antihiperglisemik alan 252'si ile kontrol grubundan 311 kişi karşılaştırılmıştır. DM için ilaç tedavisi alanlarda, her bir yıl ilave diyabet süresi için atriyal fibrilasyon gelişme riskini %3 daha yüksek bulmuşlardır. AF geliştirme riski açısından kıyaslandığında DM olmasının, %40 daha fazla AF geliştirme riskine sahip olduğu ve bu riskin tedavi edilen DM süresinin uzaması ve kötü glisemik kontrol durumunda daha da arttığını göstermişlerdir. Bunu da, doz-cevap etkisine benzer şekilde yani daha fazla

hiperglisemiye maruz kalmanın daha fazla risk artışıyla ilişkili olduğu şeklinde izah etmişlerdir. Bu etki, diyabeti olan ve ilaç tedavisi almayan hastalarda gözlenmemiştir. Bu durumu, ilaç tedavisi almayan hastaların diyabetin başlangıç döneminde olabileceğini ya da antihiperglisemik ilaç alanlara göre hastalığın daha hafif olmasına bağlı olabileceği şeklinde ifade etmişlerdir. Sonuç olarak, ortalama HbA1c >7 veya tedavi edilen diyabet süresi >5 yıldan fazla ise, bu hastalarda atriyal fibrilasyon gelişme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (105).

Odd Erik Johansen ve ark., bilinen DM olmayan hastalarda 75 yaş üzerinde AF olan (n:54) ve AF olmayan (n:120), anormal glukoz metabolizmasını araştırmışlardır. AF ile kronik hiperglisemi arasında ilişki olduğunu, AF süresi ile HbA1c ve tokluk glukoz seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu tespit etmişlerdir(p:0,01)(106). Çalışmamızda, DM olan hastalarda HbA1c \geq 6,5 olan 14 hastanın 13 'ünde AF gelişmiştir. HbA1c<6,5 olan 11 diyabetik hastanın ise sadece 1'inde AF rekürrensi görülmüştür. Tip 2 DM'i olan hastalarda HbA1c seviyeleri ile TGF-B1ve hs-CRP ilişkisi incelendiğinde, ortalama TGF- β 1, HbA1c<6,5 olan grupta anlamlı olarak düşüktü, hs-CRPseviyeleri ise benzerdi. Ayrıca çalışmamızda, Tip 2 DM hasta grubunda rekürrens gelişenlerde TGF- β 1 seviyeleri sinus ritmini koruyanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda HbA1c, AF rekürrensi için LA çapından sonra en güçlü bağımsız öngördürücüyüdü. Kan glukoz seviyesinin yüksek olması kardiyak fibroblastlarda renin anjiyotensin sistemini aktive edip serum TGF- β 1seviyeleri ve atriyal fibrozisi arttırarak, çalışmamızdaki diyabetik hasta grubunda olduğu gibi rekürrens oranlarını arttırmış olabilir. Ayrıca, hipergliseminin kendisinde de direkt olarak miyokarda apoptotik hücre ölümü ve miyosit nekrozuna neden olarak atriyal fibrozisi artırıp, rekürrense katkıda bulunmuş olabilir.

TGF- β 1 ile sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki incelendiğinde, HbA1c ile güçlü pozitif korelasyonunun olduğu tespit edilmiştir. HbA1c, regresyon modelinden çıkarıldığı zaman TGF- β 1 rekürrensinin bağımsız öngördürücüsü olarak anlamlılığa ulaşmaktaydı(Odds:1,24 (1,1-1,55)). HbA1c ile TGF- β 1 arasındaki yüksek korelasyon muhtemelen regresyon modelini etkilemekteydi. Bu veri, kötü glisemik kontrolün TGF- β 1 üzerinden atriyal fibrozisi artırarak rekürrense sebep olduğu hipotezimizi desteklemektedir. Ayrıca hasta grubumuzun küçük olması da göz önüne alındığında her ne kadar rekürrensinin bağımsız öngördürücüsü olarak tespit edilmemiş olsa da, çalışmamızın diğer sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda; diyabetik hastalarda TGF- β 1 ile rekürrens arasında muhtemel bir ilişkiden söz etmek mümkündür. Nitekim, çok değişkenli regreyon analizine sadece diyabetik hasta grubu dahil edildiğinde, TGF- β 1 seviyeleri ve DM süresi rekürrensinin bağımsız

öngördürücüleri idi. Ayrıca, korelasyon analizinde; DM süresi uzadıkça TGF- β 1 seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bu durum uzamış glisemik stresin artmış atrial fibrozis ile ilişkili olduğunu düşündürür ve neticede bu ilişki de hipotezimizi desteklemektedir. Ancak, tüm hastaların dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde, TGF- β 1'in anlamlı çıkmamasının temel iki sebebi olarak; non-diyabetik hastalarda TGF- β 1'in rekürrens ile ilişki olmaması ve diyabetik hasta sayısının nispeten az olması sayılabilir.

AF, akut veya kronik inflamatuvar bir süreçle sıklıkla ilişkilidir. İnflamasyon, AF'nin gelişmesini ve devam ettirilmesini kolaylaştıran elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme ile ilişkilendirilmiştir. CRP'nin AF'yi başlatan inflamatuvar bir durumu yansıtabileceği gösterilmiştir. Tetsu Watanabe ve ark., PAF'lı hastalarda, CRP ve atriyal yeniden şekillenme arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Plazma CRP düzeyleri ile SA çapı arasında önemli korelasyon tespit etmişlerdir. CRP seviyeleri aynı zamanda, sol ventrikül kütlesi ile önemli olarak ilişkili bulunmuştur(107). Tong Liu ve ark., başarılı elektriksel kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensi ve hs-CRP arasındaki ilişkiye dair bir meta analiz yapmışlardır. Çalışmalar arasında önemli heterojenite bulunmasına rağmen artmış hs-CRP seviyelerinin artmış AF rekürrensi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(108). Eiichi Watanabe ve ark., 106 hastanın 140±144 günlük takip edildiği bir çalışmada, bir inflamatuvar belirteci olan hs-CRP'nin başarılı kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensiniin bağımsız bir prediktörü olduğunu tespit etmişlerdir(109). Enrico Vizzardı ve ark., 106 hastanın 6 ay takip edildiği bir çalışmada, yüksek hs-CRP seviyelerinin başarılı kardiyoversiyon sonrası ilk bir hafta ve 6 aylık takipte, artmış AF rekürrens riskiyle ilişkilendirmişlerdir(84). Çalışmamızda da, bir inflamasyon belirteci olan hs-CRP seviyeleri, sinüs ritmini koruyanlara göre hem diyabetik, hem de non-diyabetiklerde rekürrens grubunda yüksekti ve AF rekürrensi için bağımsız bir öngördürücüydü.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur; takip döneminde kaydedemediğimiz kısa süreli asemptomatik AF atakları olmuş olabilir. Çalışmamızdaki hastalarda ayrıntılı iskemi analizi yapılmadığından, özellikle DM hastalarında sessiz iskemi atakları gerçekleşmiş olabilir. Bu durumda, iskeminin potansiyel olarak sonuçlar üzerine etkisini belirsiz kılmıştır.

Sonuç olarak; hs-CRP, HbA1c ve SA çapının AF rekürrensini belirleyicileri olduğu tespit edildi. Diyabetik hastalarda SA çapının AF rekürrensini belirleyici özelliğinin ortadan kalkmasına karşılık TGF- β 1 düzeyleri ve DM süresinin AF rekürrensini belirleyicileri olduğu bulundu. Bu bulguya bağlı olarak, özellikle SA çapının küçük olduğu DM hastalarında TGF- β 1'nin başarılı kardiyoversiyon sonrası rekürrens tahmin etmede rolü olabileceği düşünüldü. Çalışmamız bu konudaki ilk çalışma olmasına rağmen, gerek hasta sayısının azlığı

gerekse takip süresinin kısalığı elde ettiğimiz bu verilerin, daha geniş ve kapsamlı olarak uzun süreli takiple yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

6. ÖZET

Başlık: Diyabetik Atriyal Fibrilasyonlu hastalarda HbA1C ve TGF-Beta- düzeylerinin kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin idamesi üzerine olan etkisi

Amaç: Bu çalışmamızda diyabetik hastalarda inflamasyon ve kalp fibrozis belirteci olan TGF- β 1 ve HbA1c düzeylerinin elektiriksel kardiyoversiyon sonrası atriyal fibrilasyon (AF) rekürrensi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya kliniğimizde persistan non-valvüler AF nedeniyle kardiyoversiyon uygulanıp sinüs ritminin sağlandığı 25 diyabetik ve 25 non-diyabetik, ortalama yaşları $61,8 \pm 9,8$ olan 21 erkek ve 29 kadın toplam 50 hasta dahil edildi. Her iki grupta başarılı kardiyoversiyon sonrası rekürrens üzerine etkili faktörler değerlendirildi. Altıncı ay sonunda rekürrens olanlarla, olmayanların bazal HbA1c ve TGF- β 1 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Diyabetik hastalarda rekürrens oranı iken non-diyabetiklere göre anlamlı olarak fazlaydı (%56'ya karşın %32, sırasıyla) ($p=0.05$). Diyabetik persistan AF'li grupta rekürrens gelişen hastaların TGF- β 1 seviyeleri ve HbA1c ortalamaları sinüs ritmini koruyanlara göre anlamlı olarak yüksekti (TGF- β ; Ort: $10,4 \pm 2,1$ (ng/ml); $p:0,003$; HbA1c; $7,2 \pm 0,8$ (%); $p:0,001$). Non diyabetik grupta rekürrens olanlarla, sinüs ritmini koruyanların TGF- β 1 düzeyleri benzerdi. Rekürrens olan hastalarda, TGF- β 1, Hs-CRP, HbA1c seviyeleri, SA çapı sinüs ritmini koruyanlara göre daha yüksekti (TGF- β ; Ort: $8,2 \pm 3,9$ (ng/ml); $p:0,008$; HbA1c; $6,57 \pm 1,11$ (%) $p:0,002$; hs-CRP Ort: $10,5 \pm 5$ (mg/l): $p:0,001$; SA çapı Ort: $4,55 \pm 0,49$ (cm): $p:0,01$). DM olan hastalarda HbA1c seviyelerine göre 6.ayda rekürrens oranlarına bakıldığında, HbA1c $\geq 6,5$ olan 14 hastanın 13'ünde AF gelişti. HbA1c $<6,5$ olan 11 diyabetik hastanın ise sadece 1 'inde AF ortaya çıktı. TGF- β 1 ile sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki incelendiğinde, HbA1c ile güçlü pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r:0,51$, $p:0,009$). Tek değişkenli regresyon analizinde VKİ, DM süresi,

HT süresi, TGF- β 1, hs-CRP, HbA1c ve sol atriyum çapı bağımsız öngördürücü iken, çoklu regresyon analizi yapıldığında, hs-CRP, HbA1c ve sol atriyum çapının rekürrensini bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edildi. Regresyon modeli sadece diyabetik hastalara uygulandığında, tek değişkenli regresyon analizinde HbA1c, DM süresi, TGF- β 1, hs-CRP bağımsız öngördürücü iken, çoklu regresyon analizi yapıldığında DM süresi ve TGF- β 1 rekürrensini bağımsız öngördürücüsü olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Israrcı AF'nin, elektriksel kardiyoversiyonundan sonra 6 aylık takibinde AF rekürrensi ile hs-CRP, HbA1c ve SA çapı bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm hasta grubundan farklı olarak diyabetik alt grupta ise rekürrensini bağımsız değişkenleri DM süresi ve TGF- β 1 olduğu görülmüştür.

7.SUMMARY

Title ; The effects of HbA1c and TGF-Beta levels on maintenance of sinus rhythm after successful electrical cardioversion of atrial fibrillation in diabetic patients.

Aim; We aimed to evaluate the effect of TGF- β 1 and HbA1c levels, which are markers of inflammation and cardiac fibrosis, on atrial fibrillation (AF) recurrence after electrical cardioversion.

Material and Method; We enrolled 50 patients, with a mean age of $61,8 \pm 9,8$ years, (21 men and 29 women, 25 diabetic and 25 non diabetic patients) for whom electrical cardioversion was performed and sinus rhythm was achieved for persistent non valvular AF. Factors associated with recurrence of AF after successful cardioversion was evaluated in both groups. After six months of follow up, the relationship between recurrence of AF and basal HbA1c and TGF- β 1 levels was analysed.

Results; Recurrence rates in diabetics was significantly higher than non diabetics (56% (n:14) versus 32% (n:8), respectively) ($p= 0.05$). Diabetic patients with persistent AF, who had a recurrence of AF, had significantly higher levels of TGF- β 1 and HbA1c compared to patients who maintained sinus rhythm (TGF- β ; mean: $10,4 \pm 2,1$; $p: 0.003$; HbA1c; $7,2 \pm 0,8$; $p: 0.001$). In non diabetic group, TGF- β 1 levels of patients with recurrent AF and sinus rhythm was similar. In patients with AF recurrence , hs-CRP, LA diameter, HbA1c and TGF- β 1 levels were higher than patients who maintained sinus rhythm (TGF- β ; mean: $8,2 \pm 3,9$ (ng/ml); $p: 0,008$; HbA1c; $6,57 \pm 1,11$ (%); $p: 0,002$; hs-CRP: mean $10,5 \pm 5$ (mg/l); $p: 0,001$; LA diameter mean $4,55 \pm 0,49$ (cm) $p: 0,01$). AF recurrence rate in diabetic patients regarding HbA1c levels at sixth month revealed that in patients with $HbA1c \geq 6,5$, 13 out of 14 patients experienced recurrence. From eleven diabetic patients with a $HbA1c < 6,5$, only one patient experienced recurrence. Linear relationship between continuous variables and TGF- β 1 showed strong positive correlation with HbA1c ($r: 0,51$, $p: 0,009$).). Univariate regression analysis showed that BMI, duration of diabetes and hypertension, TGF- β , hs-CRP, and

HbA1c levels and left atrial diameter were independent predictors of recurrence, while multivariate analysis revealed hs-CRP, HbA1c and left atrial diameter were independent predictors of recurrence. When regression model was applied to only diabetic patients, HbA1c, duration of diabetes, TGF- β 1 and hs-CRP were independent predictors of recurrence. Multiple regression analysis showed that only duration of diabetes and TGF- β 1 were predictors of recurrence.

Conclusion; In this study, after electrical cardioversion of AF in persistent AF patients, hs-CRP, HbA1c and LA diameter were independently associated with recurrence of AF in six month follow-up. Diabetic patients, differed from the whole group, and the duration of DM and TGF- β 1 were independently associated with AF recurrence during 6 month flow-up.

8.KAYNAKLAR

- 1.Rodney HF. Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2001; 344: 1067-78.
- 2.Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace. 2010;12(10):1360-420.
- 3.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.
- 4.Gallgher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1998; 82: 18N-28N.
- 5.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.
- 6.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.
- 7.Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 1996;7:999-1007.
- 8.Onat A: TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı, Orhan Matbaacılık Ltd Şti,2000.
- 9.Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalance of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovasculer Health Study).Am J Cardiol 1994; 74: 236-41.
- 10.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.
- 11.Psaly BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455-61.
- 12.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.
- 13.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.
- 14.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.
- 15.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.
- 16.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;107:2920-5.
- 17.Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983-8.
- 18.Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation.Cardiovasc Res 2002;54:230-46.
- 19.Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. J Am Coll Cardiol 2001;38:883-91.

20. 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.
21. 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.
22. 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—8.
23. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997 ;95: 572-6.
24. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-32.
25. 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.
26. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631-5.
27. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815-6.
28. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219-26.
29. 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; 106:331-6.
30. 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.
31. 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.
32. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156: 2221-4.
33. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-6.
34. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.
35. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
36. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
37. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
38. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010;in press.

39. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493- 503.
40. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
41. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE-W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903- 12.
42. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
43. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one- year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; [Epub ahead of print].
44. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of ESC Guidelines Page 57 of 61 recent- onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-91.
45. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652- 59.
46. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul- Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-25.
47. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bo'cker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275-1279.
48. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
49. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
50. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bo- urassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
51. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordac- har P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-83.
52. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al- Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A.

- Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
53. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
54. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
55. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005049.
56. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-94.
57. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
58. 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.
59. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM 3rd. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;84:434-442; discussion 442-43.
60. Sundt TM, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 1997; 15: 739-48.
61. 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.
62. 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.
63. 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; 111:1100-5.
64. 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;16:474-7.
65. Garber AJ. Diabetes Mellitus "internal medicine. Stein JH, editor. Lois, Missouri: 1391-92, 1994.
66. WHO (1998) The World Health Report 1998. Life in the 21st Century-a Vision for All. Geneva, Switzerland: WHO.
67. Gren A, Hirsch NC, et al. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003; 19:3-7.
68. Onat A, Yildırım B, Ceyhan K, et al. Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma *Türk Kardiyol Dern Arş V*. 2001; 29, Sayı: 5.
69. Eisebbarth GS: Type 1 diabetes mellitus; a chronic autoimmune disease. *N Eng J Med* 1986; 314:1360-68.
70. Littorin B., Sundgvist G., Hagopian W., Lernmark A., Ostman J. Islet Cell and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Present at Diagnosis of Diabetes Predict the Need for Insulin Treatment. *Diabetes Care* 22:409-412, 1999.

71. Araz M. Diabetes Mellitus. Brauwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15. basım çevrısı, çeviri editörü: Sağlıkler Y. s: 2109-41, Nobel Tıp Kitabevi, 2004.
72. Diabetes Care, Volume 33, Supplement 1, 2010.
73. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315– 8.
74. Soran H, Younis N, Currie P, Silas J, Jones IR, Gill G. Influence of diabetes on the maintenance of sinus rhythm after a successful direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation. *QJM*. 2008;101(3):181-7.
75. Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1947–58.
76. Verheule S, Sato T, Everett Tt, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res J*;2004 94(11):1458–65.
77. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96:3542–48.
78. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–91.
79. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.
80. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY . Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):508-10.
81. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, Tsang TS, Chandrasekaran K, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1284-7.
82. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001;24(3):238-44.
83. Holmqvist F, Stridh M, Waktare JE, Sornmo L, Olsson SB, Meurling CJ. Atrial fibrillatory rate and sinus rhythm maintenance in patients undergoing cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006 Sep;27(18):2201-7.
84. Vizzardi E, Nodari S, Zanini G, Manerba A, Frattini S, Madureri A, et al. High sensitivity C-reactive protein: a predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Intern Emerg Med*. 2009 Aug;4(4):309-13.
85. Efremidis M, Alexanian IP, Oikonomou D, Manolatos D, Letsas KP, Pappas LK, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with long-lasting atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2009 Apr;25(4):e119-24.
86. Bollmann A, Husser D, Steinert R, Stridh M, Soernmo L, Olsson SB, et al. Echocardiographic and electrocardiographic predictors for atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Oct;14(10 Suppl):S162-5.

87. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 21;45(12):2026-33.
88. Verhorst PM, Kamp O, Welling RC, Van Eenige MJ, Visser CA. Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1997 May 15;79(10):1355-9.
89. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):390-6.
90. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004 24;292(20):2471-7.
91. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2227-33.
92. Guglin M, Maradia K, Chen R, Curtis AB. Relation of obesity to recurrence rate and burden of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011 Feb 15;107(4):579-82.
93. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Sagara K, Takamura M, Takata S, et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006 Aug;17(8):890-4.
94. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Oct 4;46(7):1284-7.
95. Kanoupakis EM, Manios EG, Mavrikakis HE, Kaleboubas MD, Parthenakis FI, Vardas PE. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 1;86(9):954-8.
96. Lombardi F, Colombo A, Basilico B, Ravaglia R, Garbin M, Vergani D, et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):157-62.
97. Akyurek O, Diker E, Guldal M, Oral D. Predictive value of heart rate variability for the recurrence of chronic atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Clin Cardiol.* 2003 Apr;26(4):196-200.
98. Mahgoub M. A., Abd-el fat tah A. s.: Diabetes mellitus and cardiac function. *Mol. cel. biochem.*, 180, 56, 1998.
99. Potpara T, Marinkovic-Eric J, Grujic M, Radojkovic-Cirovic B, Vujisic-Tesic B, Petrovic M. [Effect of diabetes mellitus in recovery and maintenance of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation]. *Srp Arh Celok Lek.* 2002;130(5-6):189-92.
100. Aldhoon B, Melenovsky V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2010;59(1):1-12.
101. Pfeiffer A, Middelberg-Bisping K, Drewes C, Schatz H. Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 in NIDDM. *Diabetes Care.* 1996;19(10):1113-7.
102. Azar ST, Salti I, Zantout MS, Major S. Alterations in plasma transforming growth factor beta in normoalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;85(12):4680-2.
103. Kim SK, Pak HN, Park JH, Ko KJ, Lee JS, Choi JI, et al. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace.* 2009 ;11(12):1632-8.

104. On YK, Jeon ES, Lee SY, Shin DH, Choi JO, Sung J, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a biochemical marker to predict the persistence of atrial fibrillation after the surgical maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 ;137(6):1515-20.
105. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010 ;25(8):853-8.
106. Johansen OE, Brustad E, Enger S, Tveit A. Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: a case control study in 75-year old subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:28.
107. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2005;20(2):45-9.
108. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 17;49(15):1642-8.
109. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol.* 2006 14;108(3):346-53.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her alanda desteklerini esirgemeyen, engin tecrübeleriyle aydınlandığım, sadece tıbbi yönden değil diğer davranışları ile bundan sonraki hayatıma ışık tutacak hal ve davranışlarını örnek aldığım, tezimi bitirebilmem için beni sürekli motive eden, çok kıymetli tez hocam, Prof. Dr. Hasan GÖK 'e,

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığı gördüğüm, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, bilgisi ve kişiliğiyle örnek aldığım, mesleki ufku genişleten, birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR'e

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet Tokaç, Prof. Dr. Hasan Hüseyin Telli, Doç. Dr. İlknur Can, Doç. Dr. M. Akif Düzenli, Doç. Dr. Mehmet Yazıcı, Doç. Dr. Ahmet Soylu hocama

Tezimin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen, istatistiksel analizlerin yapımında çok büyük yardımları olan ve asistanlara yayın aşamasında büyük destek veren değerli abim Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kayrak'a

Bir sorunum olduğunda rahatlıkla kapısını çalabildiğim, bilgisini ve kişiliğiyle her zaman örnek aldığım değerli hoca ve abilerim, Yrd. Doç. Dr. Umuttan Doğan, Yrd. Doç. Alpay Arıbaş ve Yrd. Doç. Hakan Akıllı'ya

Anabilim dalı eski öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Bülent Behlül Altunkeser ve Prof. Dr. M. Sıddık Ülgen hocalarıma,

Tezime sağladığı katkıdan dolayı Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı hocama,

Berber çalışarak nice zorluklara göğüs gerdiğimiz, uzmanlık eğitimime ilk başladığım günden itibaren benimle o güzel dostuğunu paylaşan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve ileride çok daha iyi yerlerde beraber olacağımıza inandığım Dr. Zeynettin Kaya'ya

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr.Mehmet Tekinalp, Dr.Mustafa Kartın, Dr.Osman Karaman, Dr.Gökhan Altunbaş ve diğer uzmanlık öğrencisi ark.ma, hastalarımın takibinde desteklerini gördüğüm Kardiyoloji servisi hemşirelerine ve hasta bakıcılarına.,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli ark. Dr.Ahmet izmecioğlu, Dr.İlker Polat, Dr.Ceyhan Yabul, Dr.Murat Bağlıcakoğlu, Dr.Mehmet Uyar'a

Bu mesleği seçmemde en büyük etken olan, bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen sevgili anneme ve babama, desteğiyle her zaman yanımda olan ikizim Metin ve kardeşim Celal' a

Uzun, zor ve meşakkatli bu yolumda, bana sevgisiyle destek olan, her zaman yanımda olduğunu ve olacağını bildiğim canım eşim Derya ve oğlum Kaan 'a

Tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

TABLO, ŞEKİLLER

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon etyolojisi ve predispozan faktörler

Tablo 2. Şüpheli veya bilinen AF'si olan bir hastaya sorulacak konu ile ilgili sorular

Tablo 3. AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

Tablo 4. CHADS skoru ve inme oranı

Tablo 5. CHA2DS2VASc skoru ve inme oranı

Tablo 6. AF'si olan hastalarda tromboprofilaksiye yaklaşım

Tablo 7. HAS-BLED kanama risk skoru

Tablo 8. (Yakın zamanda başlayan) AF'nin farmakolojik konversiyonu için ilaçlar ve dozlar

Tablo 9. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması

Tablo 10. ADA 2010 DM tanı kriterleri

Tablo 11. Tip 2 DM olan ve olmayanların demografik özellikleri

Tablo 12. Tip 2 DM olan ve olmayanların demografik özellikleri

Tablo 13. 6.ay sonunda atriyal fibrilasyon rekürrensi olan ve olmayanların demografik özellikleri

Tablo 14. 6.ay sonunda atriyal fibrilasyon rekürrensi olan ve olmayanların demografik özellikleri

Tablo 15. DM hastalarda HbA1c seviyelerine göre 6.ayda rekürrens

Tablo 16. Tip 2 DM hastalarda HbA1c seviyeleri ile TGF-β1 ve HsCRP ilişkisi

Tablo 17. TGF-β1 ile sürekli değişkenlerin korelasyonu

Tablo 18. 6 aylık takipte AF rekürrensi için bağımsız risk faktörleri

Tablo 19. Diyabetik hastalarda AF rekürrensi için bağımsız risk faktörleri

Tablo 20. Rekürrens olan diyabetik ve non-diyabetik hastalarda SA çapları

Şekil 1 Farklı AF tipleri

Şekil 2 Hız ve ritm kontrol stratejilerinin seçimi

Şekil 3. Tip 2 DM hastalarda TGF-β1 seviyesi

Şekil 4. DM ve non diyabetik hastalarda rekürrens sayıları

Şekil 5. TGF-β1 ile rekürrensin ilişkisi

Şekil 6. TGF-β1 düzeylerinin DM ve non-diyabetiklerde rekürrensle ilişkisi

Şekil 7. DM ve non-diyabetiklerde TGF-β1 ve HbA1c arasındaki doğrusal ilişkisi