

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KALICI ATRİYAL FİBRİLASYON
OLGULARINDA KALP HIZININ BNP VE
DİYASTOLİK ÖLÇÜMLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yalçın ÖZKURT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özgür ASLAN**

İZMİR 2011

TEŐEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim sırasında bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ başta olmak üzere, Prof. Dr. Sema Güneri, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ, Doç. Dr. Nezihi BARIŐ ve Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT'e teőekkür ederim.

Tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıőtığım tez danışmanım Prof. Dr. Özgür ASLAN'a ve tez yazımında desteği olan diğer hocalarıma teőekkürü borç bilirim.

Tez verilerinin analizinde sabırla yardımcı olan Dr. Melih Kaan Sözmen'e teőekkür ederim.

Bugüne kadar beraber çalıőtığım uzman olmuş ve uzmanlık eğitimine devam eden tüm arkadaşlarıma, Anabilim Dalı sekreterlerine ve anabilim dalında görevli; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, poliklinik ve koroner anjiyografi çalışanlarına teőekkür ederim.

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan, sevgi ve őefkatlerini esirgemeyen ailem ve eşime teőekkür ederim.

Dr. Yalçm ÖZKURT
İZMİR- 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
ÇALIŞMALAR	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ	5
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	5
2.1.1. TANIM.....	5
2.1.2. SINIFLAMA	5
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.1.4. ETYOLOJİ.....	7
2.1.5. PROGNOZ.....	7
2.1.6. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR	8
2.1.6. TEDAVİ.....	14
2.2. SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU	26
2.3. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON TANISINDA EKOKARDİYOGRAFI	29
2.4. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİT.....	34
3. ÇALIŞMANIN AMACI	41
4. MATERYAL ve METOD	42
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	44
6. BULGULAR	45
7. TARTIŞMA	59
8. KAYNAKLAR	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AF'nin klinik sonlanım üzerine etkisi	8
Tablo 2: AF ile ilişkili yapısal anormallikler.....	9
Tablo 3: CHADS2 skoru	12
Tablo 4: Hız kontrolü için ilaçlar.....	19
Tablo 5: AF'si olan hastalarda tromboprofilaksiye yaklaşım.....	21
Tablo 6: Yaygın olarak kullanılan antiaritmik ilaçlar için önerilen dozlar ve ana uyarılar	23
Tablo 7: Ventrikül Kaynaklı Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri	28
Tablo 8: PW Doppler ile ölçülen transmitral akım parametrelerinin normal değerleri	32
Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri	46
Tablo 10: Hız kontrolünde kullanılan ilaçlar	47
Tablo 11: Grup 1 de ki hastaların klinik, ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri.....	49
Tablo 12: Grup 2 de ki hastaların klinik, ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri.....	51
Tablo 13: Gruplar arası klinik ve laboratuvar değerlerindeki ortalama değişim	53
Tablo 14: İki grubun başlangıç ve takip sonrası kalp hızı, BNP ve EKO parametrelerinin karşılaştırması	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kalp hızı kontrolünün optimal düzeyi.....	18
Şekil 2: Kalp Döngüsü (Wiggers).....	27
Şekil 3: KY hastalarda natriuretik peptidlerle KY tanısı için akış şeması.....	38
Şekil 4: Grup 1 de BNP değişimi ve LAA değişimin korelasyon analizi	55
Şekil 5: Grup 1 BNP değişimi ve aktifken HR değişimin korelasyon analizi.....	56
Şekil 6: Grup 1 BNP değişimi ve ortalama HR değişimin korelasyon analizi.....	57
Şekil 7: Grup 1 BNP değişimi ve LVEDV değişimin korelasyon analizi.....	58

KISALTMALAR

1--TERİMLER

ACC: American College of Cardiology

ACE-I: Angiotensin-converting enzim inhibitörü

ACE: Anjiotensin converting enzim

AF: Atriyal fibrilasyon

AHA: American Heart Association

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut miyokard infarktüsü

ANP: Atrial natriüretik peptid

AT II: Angiotensin II

ATP: Adenozin Trifosfat

BNP: B tip natriüretik peptid

CHADS2: Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı)

CNP: C tip natriüretik peptid

DDG: Doku Doppler görüntüleme

DM: Diyabetes mellitus

DNP: Dendroapsis natriüretik peptid

EF: Ejeksiyon fraksiyonu (atım hacmi)

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

GİA: Geçici iskemik atak

HT: Hipertansiyon

INR: International normalized ratio

İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı

İVKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KMP: Kardiyomyopati

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KVS: Kardivasküler Sistem

KY: Kalp Yetersizliği

LA: Sol atriyum

LV: Sol ventrikül

LVEF: Sol ventrikül atım hacmi

MI: Miyokard İnfarktüsü

NEP: Nötral endopeptidaz

NYHA: New York Heart Association

OAK: Oral antikoagülan

PAF: Paroxizmal atriyal fibrilasyon

PAH: Periferik arter hastalığı

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

SEK: Spontan eko kontrast

TEE: Transözofagiyel ekokardiyografi

VKA: Vitamin K antagonisti

VF: Ventriküler fibrilasyon

WPWS: Wolf Parkinson white sendromu

ÇALIŞMALAR

AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management

ANDROMEDA: Antiarrhythmic Trial With Dronedarone in Moderate to Severe CHF
Evaluating Morbidity Decrease

ATHENA: A Trial With Dronedarone to Prevent Hospitalization or Death in Patients With
Atrial Fibrillation

CHARM: Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity

HOT CAFE: How to Treat Chronic Atrial Fibrillation

LIFE: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension

PIAF: Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation

RACE: RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation

RACE II: RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation

STAF: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation

SPAF III: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial

COMET: Carvedilol Or Metoprolol European Trial

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sıkı kalp hızı kontrolünün ılımlı kalp hızı kontrolünden üstün olduğunu gösteren sınırlı çalışma bulunmaktadır. Kronik atriyal fibrilasyona sıklıkla diastolik disfonksiyon eşlik etmektedir. AF olgularında BNP değerleri sinüs ritmine göre yüksek bulunur. BNP yüksekliğinin diastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamız; Kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sıkı kalp hızı kontrolünün BNP değerlerine etkisi diastolik fonksiyonlarda iyileşmeyle ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Çalışma planı: Çalışmaya 01.Ocak.2009 – 01.Eylül.2011 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğinde kronik atriyal fibrilasyon tanısı olan hız kontrolü stratejisi ile takip edilen 38 hasta alındı. Hastaların rutin takibinde kullanılan BNP, EKO, EKG, 24 saatlik Holter EKG kayıtları incelenerek sıkı kalp hızı kontrolü yapılan (ortalama kalp hızı ≤ 80 vuru/dk) 25 hasta ve sıkı kalp hızı kontrolü sağlanamayan (ortalama kalp hızı > 80 vuru/dk) 13 hastanın klinik ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların başlangıç ortalama kalp hızı $101 \pm 16,3$ vuru/dk, sıkı hız kontrolü sonrası ortalama kalp hızı $77 \pm 5,2$ vuru/dk ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Ortalama BNP değeri 392 ± 272 pg/dl, sıkı hız kontrolü sonrası BNP değeri 249 ± 224 pg/dl olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). LVESV sıkı hız kontrolü öncesi $59 \pm 8,9$ ml, sıkı hız kontrolü sonrası $57,8 \pm 9,4$ ml ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p: 0,017$). LVEDV sıkı hız kontrolü öncesi $119,7 \pm 19,7$ ml, sıkı hız kontrolü sonrası 116 ± 18 ml ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). LA alanı sıkı hız kontrolü öncesi $30,7 \pm 7,4$ cm², sıkı hız kontrolü sonrası $29,8 \pm 7,3$ cm² ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p: 0,004$). RA alanı sıkı hız kontrolü öncesi $23,4 \pm 5,6$ cm², sıkı hız kontrolü sonrası $22,6 \pm 5,4$ cm² ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p: < 0,001$). Diastolik parametrelerde anlamlı değişim izlenmedi. Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan grupta BNP değişimi ile ortalama kalp hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde ilişki izlendi ($p: 0,008$, $r: 0,515$). BNP de değişim ile LA alanında değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde ilişki olduğu izlendi ($p: 0,015$, $r: 0,481$).

İlmlı kalp hızı kontrolü sağlanan hasta grubunda hastaların başlangıç ortalama BNP değeri $265 \pm 142,6$ pg/dl, takipte BNP değeri $389,5 \pm 191,5$ pg/dl olarak ölçüldü. Olguların BNP

değerinde artış izlendi ve bu fark istatistik olarak anlamlıydı (p:0,01). Ortalama HR de izlemde anlamlı fark izlenmedi (94,6±6,8 vuru/dk; 94,2±5,9 vuru/dk; p: 0,697). Aktifken ortalama kalp hızında başlangıca göre azalma izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(123,2±13,7 vuru/dk, 110,8±17,9 vuru/dk; p: 0,005). İstirahatte ortalama kalp hızı başlangıçta 76,1±4,3 vuru/dk, takipte kalp hızı 77,1±3,7 vuru/dk olarak izlendi ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi (p:0,516). Sıkı hız kontrolü yapılması ile hastaların ortalama BNP, LVEDV, RVEDA, LA alanı ve RA alanında anlamlı azalma izlenmiştir. Sıkı kalp hızı kontrolü olmayan grupta anlamlı değişiklik izlenmedi.

Sonuç: Kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sıkı kalp hızı kontrolü ile diyastolik parametrelerde düzelme izlenmemesine rağmen kalbin boşluklarının volümleri üzerinde olumlu etki izlenmiştir. Sıkı kalp hızı kontrolü ile BNP değerleri anlamlı ölçüde düşmektedir. Sıkı kalp hızı kontrolü ile kalbin yapısal değişiklikleri üzerine olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, sıkı kalp hızı kontrolü, ılımlı kalp hızı kontrolü, diyastolik disfonksiyon, BNP

SUMMARY

Introduction: There are few trials showing that strict rate control is superior to lenient rate control in patients with chronic atrial fibrillation. Chronic atrial fibrillation is frequently accompanied by diastolic dysfunction. Subjects with atrial fibrillation, serum BNP values are higher than subjects with sinus rhythm. High BNP values are related to diastolic dysfunction. Our study aims to investigate the effect of strict rate control on BNP values and improvement in diastolic dysfunction in patients with chronic atrial fibrillation.

Materials and method: 38 patients who admitted to cardiology outpatient clinic between 01 October 2009- 01 September 2011 and had chronic atrial fibrillation treated with strict rate control strategy are included in our study. Serum BNP values, echocardiography, electrocardiography, 24 hour ambulatory electrocardiography recordings are examined to compare clinical and laboratory features of 25 patients who had strict rate control (mean heart rate \leq 80 beats /min) and 13 patients in whom strict rate control could not be achieved (mean heart rate $>$ 80 beats /min).

Findings: Patients with strict rate control had mean heart rate $101 \pm 16,3$ beats /min initially and $77 \pm 5,2$ after strict rate control. The change in mean heart rate was statistically significant ($p < 0,001$). Initial mean BNP value was 392 ± 272 pg/dl and 249 ± 224 pg/dl after strict rate control. The difference in mean BNP values was statistically significant ($p < 0,001$). Mean LVESV was $59 \pm 8,9$ ml before strict rate control and $57,8 \pm 9,4$ after strict rate control, the change in end systolic volume was statistically significant ($p: 0,017$). Also mean LVEDV was $119,7 \pm 19,7$ ml before strict rate control and 116 ± 18 ml after strict rate control, the change in end diastolic volume was statistically significant ($p < 0,001$). Mean LA area was $30,7 \pm 7,4$ cm² before strict rate control and $29,8 \pm 7,3$ cm² after strict rate control. The change in mean LA area was statistically significant ($p: 0,004$). Mean RA area was $23,4 \pm 5,6$ cm² before strict rate control and $22,6 \pm 5,4$ cm² after strict rate control. The difference in RA area was statistically significant ($p: < 0,001$). No significant change in diastolic parameters was observed. In patients with strict rate control, change in serum BNP values showed moderately positive correlation with mean heart rate ($p: 0,008$, $r: 0,515$). Changes in BNP values and LA area showed statistically significant moderate correlation ($p: 0,015$, $r: 0,481$).

In patients with lenient heart rate control initial mean BNP value was 265 ± 142.6 pg/dl and follow up mean value was $389,5\pm191,5$ pg/dl. BNP values rose during follow up in these patients and this change was statistically significant ($p:0.01$). Mean heart rate did not change significantly during follow up. ($94,6\pm6,8$ beats/min; $94,2\pm5,9$ beats/min; $p: 0,697$). Mean heart rate during activity significantly decreased compared to initial mean heart rate ($123,2\pm13,7$ beats/min, $110,8\pm17,9$ beats/min; $p: 0.005$). no such relationship was observed for mean resting heart rate ($76,1\pm4,3$ beats/min, $77,1\pm3,7$ beats/min; $p:0.516$). As a result statistically significant decreases in mean BNP values and mean LVEDV, RVEDA, LA area and RA area were observed in patients with strict heart rate control. There was no significant change of these parameters in patients without strict heart rate control.

Sonuç: With strict rate control no improvement in diastolic parameters but positive changes in volumes of heart chambers were observed in patients with chronic atrial fibrillation. Also serum BNP values significantly decreased with strict heart rate control. We conclude that strict heart rate control has positive effects on structural changes of heart.

Keywords: atrial fibrillation, strict heart rate control, lenient heart rate control, diastolic dysfunction, BNP

1.GİRİŞ

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.1.1. TANIM

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 ritim varlığında veya ilaç etkisi ile bazen 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. SINIFLAMA

Klinik olarak, aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipinin ayrımının yapılması mantıklıdır: ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF.

- 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- **Israrcı (persistan) AF** bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DCCV) ile sonlandırma gerektiğinde mevcuttur.
- 4- **Uzun süreli ısrarcı AF** bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, 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 izlenmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi "uzun süreli ısrarcı AF" olarak yeniden adlandırılmaktadır.

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

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Atriyal fibrilasyon, klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmidir. Altı milyondan fazla Avrupalı bu aritmiden şikayetçidir ve hastalığın prevalansının popülasyonun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir (2). Son 20 yılda popülasyonun yaşlanması, kronik kalp hastalıklarının yaygınlığının artması ve ambulatuvar cihazların kullanılarak daha sık tanı konulması nedeniyle hastaneye başvuran AF'li hasta sayısı % 66 artmıştır(2). AF popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artacaktır(3,4). Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografik (EKG) kayıtları ile saptanmış olandan çok daha büyük bir oranda olmak üzere, akut inme hastalarında sistemik EKG takibiyle 20 hastadan 1'inde AF tanımlanır (2). AF uzun süre tanı konmadan kalabilir (sessiz AF),(5) ve AF'si olan birçok hasta asla hastaneye başvurmayacaktır(6). Bu nedenle, AF'nin gerçek prevalansı büyük olasılıkla popülasyonun % 2'sine yakındır.(5) AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0,5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır(7). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir(8). Beyaz olmayan popülasyonlarda AF prevalansı ve insidansı daha az çalışılmıştır. AF insidansı artıyor gibi görünmektedir (son 20 yılda %13) (2). TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında 40-59 yaş grubunda atriyal fibrilasyon/flutter prevalansı 1990'da %0.63, 1998'de %0,16, 60 yaş üzerindeki grupta ise prevalans 1990'da %1,2, 1998'de %2,1 bulunmuştur(9).

2.1.4. ETYOLOJİ

Etiyolojiye göre sınıflama

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

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

2.1.5. PROGNOZ

Atriyal fibrilasyon, inme, KY ve tüm nedenlere bağlı mortalitede uzun dönemde özellikle kadınlarda artmış risk ile ilişkilidir(10). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda mortalite hızı, normal sinüs ritmindeki hastalara göre ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak 2 kat artmıştır (11). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) gibi büyük çalışmalarda AF'nin mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(12,13). Kalp yetmezliği, AF'yi indüklerken, AF'de KY'yi kötüleştirir ve bu iki durumun birlikte olduğu bireyler kötü prognoza sahiptirler(14). Non-valvüler AF'li hastalarda iskemik inme hızı her yıl için % 5'dir ve bu AF'si olmayan kişilere göre 2-7 kat daha fazladır(2). Framingham Kalp Çalışmasında, Romatizmal Kalp Hastalığı ve AF'nin birlikte olduğu hastalarda inme riski, yaşları eşleştirilmiş kontrol grubuna göre 17 kat daha fazla iken, non-romatizmal hastalara göre ise risk 5 kat fazladır. İnme riski yaşla birlikte artmaktadır, 50-59 yaşları arasında yıllık risk AF'li hastalarda % 1,5 iken, 80-89 yaşları arasında bu oran % 23,5 lere çıkmaktadır (15)

AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranlarında artış, kalp yetersizliği ve hastaneye yatışlar, bozulmuş yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (*Tablo1*)(16).

Tablo 1 AF' nin klinik sonuçları üzerine etkisi*.

Sonuç parametresi	AF hastalarındaki göreceli değişim
1. Ölüm	Ölüm oranı iki katına çıkmıştır.
2. İnme (hemorajik inmeyi ve serebral kanamaları içerir.)	İnme riski artmıştır; AF daha ağır inme ile ilişkilidir.
3. Hastaneye yatışlar	Hastaneye yatışlar AF hastalarında siktir ve azalmış yaşam kalitesine katkıda bulunabilirler.
4. Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi	Etki bulunmaması ile majör azalma arasında geniş çapta farklılık. AF çarpıntı ve diğer semptomlar ile belirgin rahatsızlığa neden olabilir.
5. Sol ventrikül fonksiyonu	Hiç değişim olmaması ile akut kalp yetersizlikli taşikardiyomyopati arasında geniş çapta farklılık.

*Sonuçlar yeni bir uzlaşma belgesinde öne sürülen bir öneriden modifiye edilen hiyerarşik bir sırada listelenmektedir.(16)

2.1.6. 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 ayırt etmek zordur. Atriyal fibrozis, AF başlangıcını tetikleyebilir ve fibröz bantların normal atriyal liflerle yer değiştirmesi iletimdeki homojenite kaybından sorumlu olabilir(17). İnterstisyel fibrozis, atriyal miyositlerin apoptozisine, miyofibrillerin, glikojen granüllerinin ve hücreleri bir arada tutan ve iletişimi sağlayan elektriksel bağlantılarının kaybına bağlıdır. Bu durum AF'ye eşlik eden KY'deki atriyal dilatasyonu tetikleyen neden olabilir(18). Daha hafif fibrozisi olan kapak hastalarında kardiyoversiyon daha başarılı olmaktadır ve bu fibrozisin persistant AF gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir(2). Atriyumun dilatasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) dahil birçok moleküler yolu aktive etmektedir. Gerilmeye bağlı olarak Anjiyotensin-II salınımı artmakta ve atriyal dokudan anjiyotensin converting enzim (ACE) salınımı artmaktadır(19). Anjiyotensin inhibisyonu, fibrozisi azaltarak AF'yi önleyebilir(20). Kalp yetmezliğinde görülen elektriksel sessiz bölgeler (skar dokusu), voltaj azalması, iletim yavaşlaması yaşa bağlı atriyum değişiklikleriyle benzerdir(21). AF hastalarında bildirilen yapısal anormallikler *Tablo 2*'te özetlenmektedir (2).

TABLO 2 AF ile ilişkili yapısal anormallikler

Ekstraselüler matriks değişimleri
İnterstisyel ve replasman fibrozisi
İnflamatuar değişiklikler Amiloid birikimi
Miyosit değişimleri
Apopitoz
Nekroz
Hipertrofi
Farklılaşmama
Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı
İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen)
Mikrovasküler değişimler
Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)

b. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları

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

c. Atriyal Elektrisel Yeniden Yapılanma

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

d. Atriyal Fibrilasyon'u Destekleyen Diğer Faktörler

Atriyal fibrilasyon oluşumunda RAAS'ın önemi ile ilgili veriler çoğalmaktadır . Amiodaronla birlikte irbesartan, yalnızca amiodarone göre kardiyoversiyon sonrası tekrarlayan AF gelişimi açısından daha düşük insidansa sahiptir (27). RAAS inhibisyonu yalnız başına veya diğer tedavilerle kombine olarak AF oluşumunu veya devamını birkaç mekanizmayla önleyebilmektedir (28). Bunlar daha düşük atriyal basınç ve duvar stresi, sol atriyum (LA) ve sol ventrikülde yapısal yeniden şekillenmenin (fibrozis, dilatasyon, hipertrofi) önlenmesi, nörohormonal aktivasyonun inhibisyonu, kan basıncının kontrol altına alınması, KY'nin önlenmesi, hipokalemiye engel olması gibi etkileri sayılabilir. Trandolapril ile tedavi, akut MI'yi takiben gelişen sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda AF gelişimini azaltmıştır. Ancak bu etkinin atriyumdaki yeniden şekillenmenin geri döndürülmesinden mi, yoksa başka bir sebepten mi kaynaklandığı tam olarak açıklanamamıştır (29)

2.1.6. B.Atrioventriküler İleti

a. Genel Özellikler

Aksesuar yol ve his-purkinje disfonksiyonu yokluğunda atrioventriküler düğüm, AF sırasındaki iletiyi sınırlar (30). Atrioventriküler düğüme giren çok sayıda atriyal impulslardan 2 tanesi baskın olarak görülmektedir; bir tanesi crista terminalis aracılığıyla posteriora yönelmiş olan ve diğeri interatriyal septum vasıtasıyla anteriyora uzanandır. Atrioventriküler iletimi etkileyen diğer faktörler atrioventriküler düğümün intrinsek refraktörlüğü, gizli ileti ve anatomik yapısıdır. Gizlenmiş iletim, AF sırasında oluşacak ventrikül yanıtının belirlenmesinde atrioventriküler düğümün refraktörlüğünü değiştirerek ve atriyal uyarıları bloke ederek veya yavaşlatarak etkin bir rol oynamaktadır. Artmış parasempatik ve azalmış sempatik aktivite, atrioventriküler düğüm üzerine negatif dromotropik etki yapar. Bunun tersi yani azalmış

parasempatik, artmış sempatik aktivite durumunda da söz konusudur (31). Vagal tonosite aynı zamanda atriyoventriküler düğümdeki gizli iletim üzerine olan negatif kronotropik etkileri artırır (32). Atriyal fibrilasyon sırasında vagal tonusu artırarak ventriküler hızı azaltma etkisi olan digitaller, istirahat sırasındaki AF hızını egzersiz sırasındakine göre daha etkili kontrol eder (2).

b. Preeksitasyon Sendromlarında Atriyoventriküler İleti

Atriyal fibrilasyon sırasında bir aksesuar yol vasıtasıyla olan iletiler tehlikeli ventriküler ritimlere sebep olabilmektedir. Wolf Parkinson White Sendromlu hastalardaki AF, atriyoventriküler reentran şekle dönüşürse bu durum ölümcül ventriküler fibrilasyonların oluşumuna neden olabilir (2). Refraktörlüğü uzatan ve atriyoventriküler düğümdeki iletiyi yavaşlatan (digital, verapamil, diltiazem gibi) ilaçlar aksesuar yol üzerindeki iletiyi durduramaz ve ventriküler hızı artırabilirler, bundan dolayı bu ilaçların kullanımı kontrendikedir (33).

2.1.6. C. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik ve Miyokardiyal Sonuçları

AF'si olan hastalarda hemodinamik işlevi etkileyen faktörler, koordine atriyal kontraksiyon kaybı, yüksek ventrikül hızları, ventrikül yanıtının düzensizliği, miyokart kan akışında azalma ve bunların yanı sıra, atriyal ve ventriküler kardiyomiyopati gibi uzun vadeli değişimleri içermektedir. AF'nin başlamasından sonra koordine atriyal mekanik fonksiyonun akut kaybı kardiyak debiyi %5-15 oranında azaltmaktadır. Bu etki atriyal kontraksiyonun ventrikül dolumuna anlamlı katkıda bulunduğu, azalmış ventrikül uyumuna sahip hastalarda daha belirgindir. Yüksek ventrikül hızları kısa diyastolik aralığa bağlı olarak ventrikül dolumunu sınırlamaktadır. Hıza bağlı ventriküller arası veya ventrikül içi iletim gecikmesi sol ventrikülden dissenkroniye yol açabilir ve kardiyak debiyi daha da azaltabilir. Buna ilave olarak, ventrikül hızının düzensizliği kardiyak debiyi azaltabilir. Güç-aralık ilişkileri nedeniyle, RR aralıklarındaki dalgalanmalar çoğunlukla nabız defisiti ile sonuçlanacak şekilde, müteakip kalp vurumlarının güçlerinde büyük bir değişkenliğe neden olmaktadır. Ventrikül hızlarının 120-130 bpm'nin üzerine ısrarcı şekilde yükselmesi ventriküler taşikardiyomiyopatiye neden olabilir (34). Kalp hızı azalması normal ventrikül fonksiyonunu yeniden sağlayabilir ve daha fazla dilatasyonu ve atriyum hasarını engelleyebilir.(2)

2.1.6. D. Tromboembolizm

Atriyal fibrilasyonda sistemik arteriyel tıkanıklık ve iskemik ataklar LA'dan kaynaklanan tromboembolik olaylara bağlanmasına rağmen, tromboembolizmin patogenezi karışıktır (2). Atriyal fibrilasyonlu hastada inmenin %25'lik kısmı intrinsek kardiyovasküler hastalıklar, diğer

kardiyak emboli kaynakları ve proksimal aortadaki ateromatöz patoloji nedeniyle olmaktadır (35) Atriyal fibrilasyonlu hastalardaki yıllık inme riski, eşlik eden risk faktörlerine bağlı olmakla birlikte %3-8 arasındadır (15). AF’de inme risk faktörlerini kanıta dayalı olarak araştıran/ortaya koyan iki yeni sistematik derleme (36) geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır. İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ila ciddi LV sistolik işlev bozukluğunun varlığı çok değişkenli analizde inme için bulunan tek bağımsız ekokardiyografik risk faktörüdür.

a. İnme ve tromboembolizm için risk tabakalandırması

Çeşitli klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çeşitli inme riski şemalarının yayınlanmasına yol açmıştır. Çoğu, inme riskini (yapay olarak) “yüksek”, “orta” ve “düşük” risk tabakalarına kategorize etmiştir. En basit risk değerlendirme şeması *Tablo3*’de gösterildiği üzere **CHADS2** skorudur (2).

Tablo 3 CHADS2 skoru

CHADS skoru ²	Hastalar (n =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)

AF = atriyal fibrilasyon; CHADS₂= Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı).

CHADS2 [kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atriyal 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(103). CHADS2 skoru ve inme oranı arasında net bir ilişki bulunmaktadır. Non-valvüler AF’si olan hastalarda inmenin öngördürülmesi amacıyla 12 adet yayınlanmış risk-sınıflama şemasının bir karşılaştırmasını yapılmıştır ve AF’si olan hastalarda inme riskinin sınıflaması için tasarlanan yayınlanmış şemalar arasında önemli, klinik açıdan anlamlı farklar olduğu sonucuna varılmıştır. Çoğunda inme için çok zayıf bir öngördürücü değer bulunmuştur ayrıca, bireysel risk kategorilerine yerleştirilen hastaların oranı şemalar arasında

geniş çapta farklılık göstermiştir. CHADS2 skoru birçok inme riski faktörünü içermemektedir ve diğer “inme riski değiştiricilerinin” kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

“**Majör**” risk faktörleri (geçmişte “yüksek” risk faktörleri olarak adlandırılan) geçmiş inme veya GİA, veya tromboembolizm ve ileri yaştır (≥ 75 yaş). Bazı valvüler kalp hastalığı tiplerinin varlığı (mitral darlık veya protez kalp kapakçıkları) bu tip “valvüler” AF hastalarını “yüksek risk” grubunda kategorize edecektir(2).

“**Klinik açıdan anlamlı majör olmayan**” risk faktörleri (geçmişte “orta düzeyde” risk faktörleri olarak adlandırılan) kalp yetersizliği [özellikle, bazen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq 40\%$ olarak tanımlanan, orta ila ağır düzeyde sistolik LV işlev bozukluğu], hipertansiyon veya diyabettir. Diğer “klinik açıdan anlamlı majör olmayan” risk faktörleri (geçmişte “daha az geçerliliği kanıtlanmış risk faktörleri” olarak adlandırılan) kadın cinsiyetini, 65-74 arası yaş ve damar hastalığını (spesifik olarak, miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve PAH) 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 unutmamalıdır.(2)

Valvüler olmayan AF’li 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)].(38) 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 kardiyak yetersizlik, damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve, geçmiş revaskülarizasyon, PAH’a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır.

b. Trombüs Oluşumunun Patofizyolojisi

Sol atriyal apendiksdeki staz nedeniyle trombüs oluşumu AF’li hastalardaki kardiyembolik iskemik atakların başlıca kaynağı olarak öngörülmektedir. Bu trombüsler transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile görüntülenemeyebilir, transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) ise sol atriyal apendiks (LAA) değerlendirilmesinde ve trombüs formasyonunun araştırılmasında daha duyarlı ve özgül bir metoddur (37). Atriyal fibrilasyon’dan sinüs ritmine dönüş sürecinde SA ve LAA’ye yönelik yapılan seri TEE çalışmalarında, AF sırasındaki organize mekanik kontraksiyonun azalmasıyla ilişkili olarak LAA’in akım hızlarının azaldığı gösterilmiştir (38).

Trombüs iskemik atak geçiren AF'lu hastalarda, iskemik atak geçirmeyenlere göre daha sık bulunmuştur (39). Trombüs formasyonunun klinik olarak değerlendirilebilmesi için AF'nin yaklaşık 48 saattir devam ediyor olması gerekmektedir (40).

c. Klinik Etkileşimler

Atriyal fibrilasyon'da kompleks tromboembolik mekanizmalar mevcuttur. Atriyal fibrilasyon için risk faktörleri olan atriyal staz ve endotelial disfonksiyon, sistemik ve lokal hiperkoagülabilitateye neden olarak tromboembolizme neden olur. Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda HT ve inme arasındaki güçlü ilişki muhtemelen LAA'daki oluşan trombüs kaynaklıdır. Ancak HT, AF'li hastalarda nonkardiyak emboli riskini de artırmaktadır(41). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yaşla birlikte inme riskinde artış gözlenir. Kalp yetmezliği hikayesi ya da TTE ile gösterilen sol ventrikül disfonksiyonu, antitrombotik tedavi almayan AF'li hastalarda iskemik inme riskinin tahminini sağlar (42). LV sistolik disfonksiyonu, AF'li hastalarda sol atriyal trombüs ve nonkardiyak inme ile ilişkili bulunmuştur (43).

2.1.7. Tedavi

AF hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu tedavi hedefleri özellikle yeni saptanan AF'nin ilk başvurusuyla birlikte, paralel olarak izlenmelidir. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler halihazırda semptomları hafifletebilir ancak semptomların ortadan kalkması kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritm kontrolü tedavisi gerektirebilir (2).

A. Farmakolojik ve Non-Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

İlaçlar ve ablasyon, hız ve ritim kontrolünde etkilidir. Bazı özel durumlarda cerrahi tedavi tercih edilebilir. İnme riskinin azaltılması için antikoagülan tedaviye ihtiyaç vardır. Ritim kontrolü için ilaçlar ilk tercihtir. Bazı hastalarda, özellikle uzun süre ilaç tedavisi almış semptomatik AF'li genç hastalarda radyofrekans ablasyon tedavisi tercih edilebilir. Kapak onarım cerrahisi ya da koroner bypass cerrahisi uygulanacak hastalarda sol atriyum ablasyonu, postoperatif rekürren AF gelişiminin önlenmesinde etkilidir. Sol atriyal apendiks, tespit edilebilen trombüslerin % 95'inin lokalizasyonu olduğundan, bu yapı kardiyovasküler cerrahi

sonrası postoperatif AF gelişim riski olan hastalarda genellikle çıkartılmaktadır. Fakat bunun inme riskini önlediği gösterilememiştir(44).

a. Hız Kontrolü mü? Ritim Kontrolü mü?

Haftalar süren semptomatik AF'li hastalar için başlangıç tedavisi antikoagülasyon ve hız kontrol tedavisi iken, uzun dönemde hedef sinüs ritminin sağlanmasıdır. Hız kontrolü ile yeterli semptomatik iyileşme sağlanamaz ise uzun dönemde sinüs ritminin sağlanması açık hedef haline gelir. Bunun aksine yaşlı hastalarda hız kontrolü ile semptomların düzelmesi klinisyeni sinüs ritmini sağlama girişimlerinden uzaklaştırabilir. Atriyal fibrilasyonlu hastalardaki ritim ve hız kontrolünü karşılaştıran çeşitli randomize çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında mortalite ve inme oranlarında hastalar arasında fark bulunamamıştır. RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) çalışmasında mortalite ve morbiditenin önlenmesinde hız kontrolünün, ritim kontrolünden daha başarısız olmadığı gösterilmiştir. Antiaritmik ilaçlarla tedavi edilen asemptomatik hastalarda klinik olarak sessiz AF rekürrensleri antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonra görülen tromboembolik olaylardan sorumlu olabilir. Bununla beraber inme açısından yüksek riskli hastalar gerek hız, gerekse ritim kontrolü seçilmiş olsun antikoagülan tedavi gerektirirler (2). Hız kontrolü ve ritim kontrolü tedavi seçeneklerinin yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkındaki bilgiler büyük çalışma sonuçlarından öğrenilebilir (45). AFFIRM, RACE, PIAF (Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation) ve STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) çalışmaları, hız kontrolü ve ritim kontrolü açısından karşılaştırıldığında yaşam kalitesi açısından hiçbirinde fark bulunamamıştır. PIAF ve HOT CAFE (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation) çalışmalarında ritim kontrolü, hız kontrolüne göre daha iyi egzersiz toleransı ile sonuçlanmıştır (46). AF'li hastalarda maze prosedüründen sonra semptomatik iyileşme bildirilmiştir (47). Semptomlara bağlı olarak hız kontrolü, kalp hastalığı veya HT'nu olan persistan AF'li yaşlı hastalarda başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir. Genç bireyler için ise özellikle paroksizmal lone AF'li hastalarda ritim kontrolü başlangıç yaklaşımı olarak daha iyi olabilir (2). Antiaritmik ilaç tedavisine yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda sinüs ritminin sağlanması amacıyla kateter ablasyonu düşünülebilir (48). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ventriküler hız, istirahat halindeyken kontrol altında olmasına rağmen egzersizde aşırı şekilde hızlanabilir. Hız kontrolü kriteri hastanın yaşıyla değişebilmektedir ve genellikle istirahatte 60-80 atım/dk arasında, hafif egzersizde ise 90-115 atım/dk arasındaki kalp hızlarını amaçlamaktadır (2). Atriyal fibrilasyon sırasında hızlı

ventriküler yanıtı sahip semptomatik hastalarda hızlı medikal değerlendirme yapılmalı ve eğer semptomatik hipotansiyon, angina veya KY varsa kardiyoversiyon düşünülmelidir. Devam eden kontrolsüz taşikardi, ventriküler fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir, bu durum hız ve ritim kontrolüyle 6 ay içinde düzelme eğilimindedir. Taşikardi tekrarladığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalır ve KY kısa sürede tekrar ortaya çıkar ve bu durum rölatif olarak kötü prognozludur (49).

a.1. Atriyal Fibrilasyon Sırasında Farmakolojik Hız Kontrolü

AF sırasında ventrikül hızının ana belirleyicileri atriyoventriküler düğümün iletim karakteristikleri ve refrakterliği ve sempatik ve parasempatik tonustur. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digitalistir. İlaç kombinasyonları gerekli olabilir. Dronedaron da AF nüksleri sırasında kalp hızının etkili şekilde düşürülmesinde etkili olabilir. Amiodaron başka şekilde hız kontrolünün sağlanamadığı bazı hastalar için uygun olabilir. β -bloker ve digitalis kombinasyonu kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olabilir. (2)

Hız kontrolü tedavisinin yoğunluğu

Morbidite, yaşam kalitesi ve semptomlar açısından optimal kalp hızı kontrol düzeyi hala bilinmemektedir. Geçmiş kılavuzlar AFFIRM çalışmasında uygulanan tedavi tipine dayalı olarak, orta düzeyde egzersiz sırasında 90-115 bpm ve istirahatte 60-80 bpm kalp hızını amaçlayan sıkı hız kontrolü önermiştir(50). Sıkı hız kontrolü tedavisi AFFIRM çalışmasında 147 hastada (%7.3) semptomatik bradikardi için kalp pili implantasyonunu gerektirirken, daha yüksek istirahat kalp hızları kötü prognoz ile ilişkilendirilmemiştir. Yakın zamanda yayınlanan RACE II (kalıcı atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği) çalışması bu iki tedavi stratejisinden birine randomize edilen 614 hastada sıkı hız kontrolünün ılımlı hız kontrolünden üstün olmadığı gösterilmiştir(51). Hafif hız kontrolü terapötik hedef olarak AF'de 110 bpm'nin altında bir istirahat kalp hızı kullanırken, sıkı hız kontrolü 80 bpm'nin altında bir istirahat kalp hızını ve orta düzeyde egzersiz ile kalp hızında yeterli bir artışı amaçlamıştır. Birincil bileşik sonuca 81 hastada ulaşılmıştır. Semptomlar, olumsuz olaylar ve yaşam kalitesi her iki grupta da benzer bulunmuştur. Hafif hız kontrolüne ayrılan hastalar daha az hastane viziti gerçekleştirmiştir. Çalışma yüksek bir ventrikül hızına bağlı ağır semptomları olmadığı varsayılan RACE II'ye kaydedilen hastalarda, hafif bir hız kontrolü tedavisi yaklaşımının makul olduğunu göstermiştir.

AF sırasında ventrikül hızının ana belirleyicileri atriyoventriküler düğümün iletim karakteristikleri ve refrakterliği ve sempatik ve parasempatik tonustur. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digitalistir. İlaç kombinasyonları gerekli olabilir. Dronedaron da AF nüksleri sırasında kalp hızının etkili şekilde düşürülmesinde etkili olabilir. Amiodaron başka şekilde hız kontrolünün sağlanamadığı bazı hastalar için uygun olabilir. Bir β -bloker ve digitalis kombinasyonu kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olabilir(2).

β -blokerler özellikle AF ile ilişkili olarak meydana gelen semptomatik miyokart iskemisinde ve yüksek adrenerjik tonus varlığında yararlı olabilir. Kronik tedavi sırasında, β -blokerlerin plaseboya ve digoksine karşı yapılan çeşitli çalışmalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. AFFIRM'de, β -blokerler sıkı hız kontrolünün sağlanması için yaygın şekilde kullanılmıştır(2). **Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri** (verapamil ve diltiazem) AF'nin akut ve kronik hız kontrolü için etkilidir. Bu ilaçlar negatif inotropik etkileri nedeniyle sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Digoksin ve digitoksin istirahat halinde (egzersiz halinde değil) kalp hızı kontrolü için etkilidir. Bir β -bloker ile kombine halde, kalp yetersizliği olan veya olmayan hastalarda etkili olabilir. Digoksin (yaşamı tehdit eden) olumsuz olaylara neden olabilir ve dolayısıyla dikkatlice uygulanmalıdır. Diğer ilaçlar ile etkileşimler meydana gelebilir.

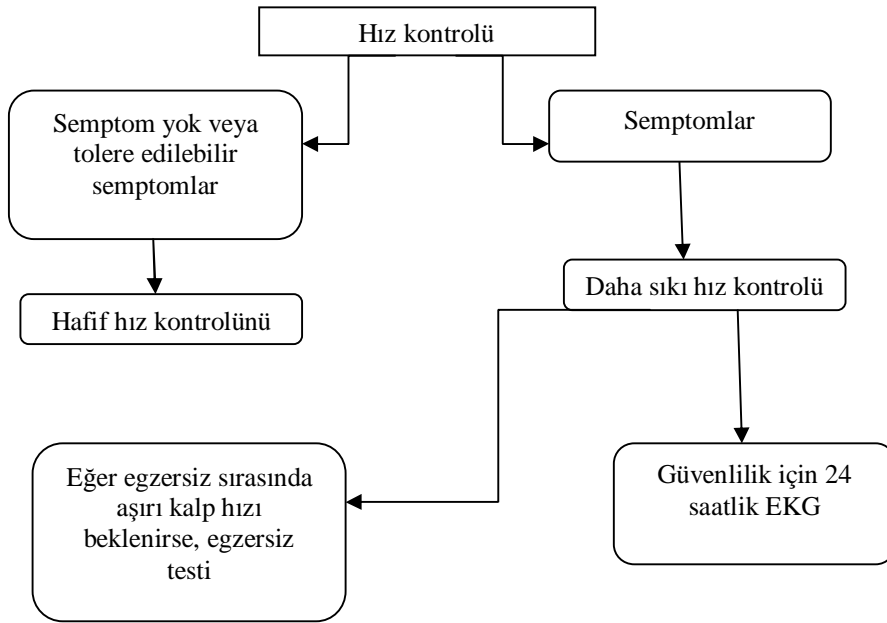
Dronedaron istirahat halinde ve egzersiz sırasında kalp hızını anlamlı olarak azaltarak, kronik tedavi için hız kontrolü sağlayan bir ilaç olarak etkilidir. Dronedaron etkileri diğer hız kontrol ajanlarının etkilerine aditifdir. Ayrıca, AF relapsları sırasında kalp hızını başarılı bir şekilde düşürmekte, ancak kalıcı AF için hali hazırda onay almamıştır.

Amiodaron etkili bir hız kontrol ilacıdır. İntravenöz amiodaron hemodinamik açıdan hasta kişilerde etkilidir ve iyi tolere edilmektedir. Amiodaron ayrıca konvansiyonel önlemler etkili olmadığında kronik tedavi için kullanılabilir ancak tiroid işlev bozukluğu ve bradikardi gibi ciddi kalp dışı olumsuz olaylara neden olabilir. Çoğunlukla ritm kontrolü için başlanan amiodaron, AF'nin kalıcı hale gelmesi durumunda hız kontrolü için farkında olunmayarak kullanılmaya devam edilebilir.

RACE II sonucu ve randomize olmayan çalışmalarda elde edilen geçmiş gözlemler istirahat durumunda 110 bpm'nin altında bir kalp hızını amaçlayan başlangıçta hafif bir hız kontrol yaklaşımının kullanılması gerektiğini öne sürmektedir. Bu hedefe ulaşılan kadar, hız kontrol ilaçlarının dozu arttırılabilir ve ilaçlar kombine edilebilir. Eğer hastalar semptomatik kalırsa ve özellikle şikayetler aşırı hız veya düzensizlik ile ilgiliyse, daha sıkı bir hız kontrolü hedefi uy-

gulanmalıdır. Ventrikül hızı hasta asemptomatik hale gelene kadar veya semptomlar tolere edilebilir hale gelene kadar veya semptomların ventrikül hızından veya ritminden ziyade altta yatan hastalığa bağlı olduğu anlaşılana kadar azaltılmalıdır. Sıkı bir hız kontrol politikası benimsendiğinde (istirahat durumundaki kalp hızı <80 bpm ve orta düzeyde egzersiz sırasında hedef kalp hızı <110 bpm), duraklamaların ve bradikardinin değerlendirilmesi için 24 saatlik bir Holter takibi yapılmalıdır.(şekil 1) Eğer semptomlar egzersiz ile ilgiliyse, bir egzersiz testi yapılabilir. Hız kontrolüne yönelik ilaçların seçimi yaşa, altta yatan kalp hastalığına ve tedavi hedefine bağlıdır. Sıkı hız kontrolü tedavisinde semptomatik kalan hastalarda, ritm kontrolü tedavisi düşünülebilir(2). Hız kontrolünde kullanılan ilaçlar ve dozları tablo 4 de özetlenmiştir.

Şekil 1 Kalp hızı kontrolünün optimal düzeyi. (2)



Özel Durumlar

Intravenöz uygulanan β -blokerler, digitaller, adozin, lidokain ve non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (tümü atriyoventriküler düğümdeki iletiyi baskılar) WPWS ve taşikardiyle ilişkili ventriküler preeksitasyonlu hastalarda kontrendikedir. Bu ilaçlar, AF sırasında aksesuar yol aracılığıyla olan antegrad iletiyi kolaylaştırırlar ve bu durum da artmış ventrikül hız, hipotansiyon ve VF ile sonuçlanabilir(52). Eğer aritmi hemodinamik bozulmaya sebep oluyorsa erken elektriksel kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

Tablo 4 Hız kontrolü için ilaçlar(2)

	Intravenöz uygulama	Olağan oral idame dozu
β-blokerler		
Metoprolol CR/XL	2.5–5 mg	2–200 mg o.d. (ER)
Bisoprolol	N/A	2.5–10 mg o.d.
Atenolol	N/A	25–2 mg o.d.
Esmolol	10 mg	N/A
Propranolol	1 mg	10–40 mg t.i.d.
Karvedilol	N/A	3.125–25 mg b.i.d.
Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri		
Verapamil	5 mg	40 mg b.d. ila 360 mg (ER) o.d.
Diltiazem	N/A	60 mg t.d.s. ila 360 mg (ER) o.d.
Digitalis glikozidleri		
Digoksin	0.5–1 mg	0.125 mg–0.5 mg o.d.
Digitoksin	0.4–0.6 mg	0.05 mg–0.1 mg o.d.
Diğerleri		
Amiodaron	1 saatte 5 mg/kg ve idame olarak 50 mg/saat	2 mg–200 mg o.d.
Dronedaron*	N/A	400 mg b.i.d.
ER = genişletilmiş salınımlı formülasyonlar; N/A = uygulanabilir değil. *Yalnızca kalıcı olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda		

a.2. Atriyoventriküler nod ablasyonu

Atriyal Fibrilasyonlu seçilmiş hastalarda geçici pacemaker implantasyonu ile beraber atriyoventriküler düğüm ablasyonu, kalp hızını oldukça etkili şekilde kontrol altına alır ve semptomlarda düzelme sağlar (53). Genellikle bu stratejiden fayda görecektir olan hastalar antiaritmik ve negatif kronotropik ilaçlarla ventrikül hızının kontrol altına alınmadığı taşikardiye bağlı kardiyomiopati gelişen hastalardır. Atriyoventriküler düğüm ablasyonunun tam kalp bloğuna neden olabilmesi, atriyoventriküler senkronun kaybı ve uzun süre pile bağımlı olma gibi kısıtlamaları mevcuttur (2). Hipertrofik kardiyomiopati ve hipertansif kalp hastalığı gibi kardiyak debinin atriyoventriküler senkroniye önemli ölçüde bağımlı olduğu durumlarda atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve pil implantasyonu sonrası atriyoventriküler senkroni bozularak dirençli semptomlar gelişebilmektedir. Yapılan işlemler geri dönüşümsüz olduğundan hastalar iyi değerlendirilmelidir. Normal sol ventrikül fonksiyonu yada geri dönüşümlü sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ise, atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve pil implantasyonu daha iyi tolere edilebilmekte ve bu hastalar tedaviden daha fazla faydalanabilmektedirler (54).

b. Tromboembolizmin Önlenmesi

b.1. Risk Sınıflaması

SPAF III(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III) çalışmasında aspirin tedavisi alan paroksizmal ve persistan AF'li hastalarda iskemik inme hızı benzer olarak bulunmuştur (sırasıyla %3.2 ve %3.3) (55). Daha önce inme yada geçici iskemik atak geçiren hastalarda aspirin tedavisi altında yıllık inme riski % 10-12 bulunmuş ve bunlar uygun doz antikoagülan tedaviden fayda görmüşlerdir (56). Non-valvüler AF'li hastalarda KY, HT, ileri yaş, DM, kadın cinsiyet iskemik inme açısından bağımsız risk faktörleridir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda iskemik inme riskinin sınıflandırılması için bir çok şema öne sürülmüş olup antikoagülan tedaviden fayda görme eşiği hastaya göre değişiklik gösterir (2). Atriyal flutterli hastalarda tromboembolizm riski AF'li hastalarda olduğu kadar ortaya konamamıştır. Ancak bu risk genel olarak sinüs ritmindekilere göre yüksek, AF'lu hastalara göre düşüktür. Her ne kadar atriyal flutterli hastalardaki tromboembolizm riski genel olarak daha az hesaplanmış olsa da, daha ikna edici veriler elde edilene kadar her iki aritmi için benzer risk sınıflaması yapmanın doğru olacağı gözükmektedir (57).

b.2 Antitrombotik Tedavi Strateji

Kohort verilerinin yanı sıra klinik çalışmaların warfarin verilmeyen kolları AF'de artmış inme riski ile ilgili olabilecek klinik ve ekokardiyografik risk faktörlerini tanımlamıştır (58). Bu risk faktörleri bu çalışmalarda belgelenenler ile sınırlı olup birçok başka potansiyel risk faktörü sistematik olarak belgelenmemiştir. AF'de inme risk faktörlerini kanıta dayalı olarak araştıran/ortaya koyan iki yeni sistematik derleme (58,59) geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır.

CHADS2 inme risk sınıflama şeması, özellikle birinci basamak bakım doktorları ve uzman olmayan doktorlar için uygun olan, başlangıç için basit (veya kolay hatırlanan) bir inme riski değerlendirme aracı olarak kullanılmalıdır. CHADS2 skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.0-3.0 aralığında bir INR değerine ulaşmak için ayarlanmış bir dozda VKA tedavisi gibi kronik OAK tedavisi önerilmektedir.

CHADS2 skoru 0-1 olan hastalarda veya daha ayrıntılı bir inme riski değerlendirmesinin endike olduğu durumlarda, tromboembolizm için diğer risk faktörlerini de içeren, daha kapsamlı bir, faktöre dayalı yaklaşımın kullanılması önerilmektedir (Tablo 5). Bu risk faktörüne dayalı

yaklaşım CHA2DS2-VASc skoru şeklinde, puana dayalı bir skorlama sistemi olarak da ifade edilebilir. AF’de inmenin önlenmesine ilişkin birçok güncel klinik çalışma dahil edilme kriterlerinin bir parçası olarak bu ilave risk faktörlerinin bazılarını içermiştir.(60) 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 (yani, bir CHA2DS2-VASc skoru 1) – OAK tedavisinden ziyade aspirin düşünülebilir.

Tablo 5 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	OAKa
Bir “klinik açıdan önemli majör olmayan” risk faktörü	1	OAKa 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 uygulanmaması.

Antikoagülan tedavinin yoğunluğunda hedef özellikle yaşlı hastalarda, iskemik inmenin önlenmesi ve hemorajik komplikasyonlardan kaçınma arasında denge kurmak şeklinde olmalıdır. İskemik inmeden korunma için INR (uluslararası normalize edilmiş oran) düzeyinin 2,0 - 3,0 arası olması gerekir (61). Antikoagülan tedavi alan yaşlı AF’li hastalarda intraserebral hemoraji oranı yılda % 0,1- 0,6 arasındadır. Antikoagülan tedavi dozunun daha kontrollü ayarlanması ve HT’nin daha başarılı tedavisiyle bu hemorajik inme oranları geçmişe göre belirgin olarak azalmıştır (62). Aspirin, AF’lu hastalarda tromboemboliye karşı orta düzeyde bir koruma sağlamaktadır. Çeşitli çalışmaların metaanalizi incelendiğinde aspirin ile inme riskinde % 19 düzeyinde azalma saptanmıştır (63). Aspirin ve oral antikoagülan tedavi kombinasyonu, özellikle yaşlı AF’lu hastalarda intrakraniyal hemoraji riskini artırabilir. Stabil KAH’ı olan birçok AF’li hastada warfarin ile antikoagülasyon (INR 2,0-3,0) serebral ve miyokardiyal iskemik olayları önleme açısından yeterli antitrombotik profilaksi sağlamaktadır. Kronik antikoagülan tedavi almakta olan ve anjioplasti uygulanan hastalarda trombosit inhibe edici ajanların kullanımı

hakkında yeterli çalışma yoktur. Ancak çoğunluğun görüşü bu hastalarda koronerlerin ve stent açıklığının devam etmesi açısından tedaviye klopidogrel ve aspirin eklenmesinin kanama riskini artırdığı yönündedir. Anjioplasti işlemi sırasında periferik arteriyal giriş yerinden kanamanın önlenmesi için antikoagülan tedaviye ara verilebilir yada doz azaltılabilir, bu dönemde geçici olarak aspirin verilebilir. Uzun dönem tedavide 75 mg/gün klopidogrel ile warfarin (INR 2,0-3,0) 9-12 ay için kombine edilebilir, eğer koroner olay tekrarlamazsa tedaviye warfarin ile monoterapi şeklinde devam edilir (2). Genel olarak düşük molekül ağırlıklı heparinin standart heparine göre, daha uzun yarılanma ömrü, biyoyararlanımının daha iyi olması (s.c. enjeksiyon sonrası % 90), atılımının tahmin edilebilmesi, vücut ağırlığına göre antitrombotik etkinin tahmin edilebilmesi böylece obezite, böbrek yetmezliği ve gebelik dışında laboratuvar takibi gerektirmemesi gibi bir çok farmakolojik avantajları vardır (64). Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin bu özellikleri, akut durumlarda AF'nin tedavisini kolaylaştırmakta, antikoagülan tedavisinin başlangıç sürecinde hastaneye yatış süresini kısaltmakta ya da ortadan kaldırmaktadır (2). Elektif cerrahi işlemler için bazen antikoagülan tedaviye ara verilebilmektedir. Mekanik prostetik kapağı olan hastalar için, fraksiyone olmayan heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin trombotik olayları önlemek için oral antikoagülan tedavinin yerine kullanılabilir (65). Non-valvüler AF'li hastalarda, kanama riski olan cerrahi işlemlerde yaygın görüş 1 hafta oral antikoagülan tedavinin kesilebileceği şeklindedir (heparin eklenmeksizin). Yüksek riskli hastalarda (inme, geçici iskemik atak ve sistemik emboli öyküsü) ya da daha uzun süreli antikoagülasyonun kesilmesini gerektirecek cerrahi işlemler sırasında fraksiyone olmayan yada düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanabilir (2).

c. Atriyal Fibrilasyon'da kardiyoversiyon

Persistan AF'li hastalarda kardiyoversiyon elektif olarak uygulanabilir. Eğer aritmi, KY'den, hipotansiyondan ya da KAH'da anginanın şiddetlenmesinden sorumlu ise kardiyoversiyon acilen yapılmalıdır. Kardiyoversiyon ilaçla ya da elektriksel olarak yapılabilir (2).

c.1 Farmakolojik kardiyoversiyon

Farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyon direkt olarak karşılaştırılmamışsa da farmakolojik kardiyoversiyon, daha kolay fakat daha az etkilidir. Major risk kullanılan ilaçların toksisitesidir. Farmakolojik kardiyoversiyonda pek çok ilaçtan yararlanılabilmektedir. Class IC antiaritmiklerden propafenon ve flekainid farmakolojik kardiyoversiyonda oldukça yararlıdırlar. Sinüs ritmi sağlanmasında kullanılan ilaçlar tablo 6 da özetlenmiştir. (2)

Tablo 6 Yaygın olarak kullanılan antiaritmik ilaçlar için önerilen dozlar ve ana uyarılar(2)

İlaç	Doz	Ana kontrendikasyonlar ve önlemler	Dozun düşürülmesini veya kesilmesini gerektiren EKG özellikleri	AV düğüm yavaşlama sı
Disopiramid	2–250 mg t.i.d.	Sistolik kalp yetersizliğinde kontrendikedir. QT'yi uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide kullanılırken, dikkatli olunmalıdır.	QT aralığı >500 ms	Yok
Flekainid Flekainid XL	2–200 mg b.i.d. 200 mg o.d.	Kreatinin klirensi <50 mg/mL ise, koroner arter hastalığında ve azalmış LV ejeksiyon fraksiyonunda kontrendikedir. İletim sistemi hastalığı varlığında dikkatli olunmalıdır.	QRS süresi artışı başlangıca göre >%25	Yok
Propafenon Propafenon SR	150–300 mg t.i.d. 225–425 mg b.i.d.	Koroner arter hastalığında, azalmış LV ejeksiyon fraksiyonunda kontrendikedir. İletim sistemi hastalığı ve böbrek bozukluğu durumlarında dikkatli olunmalıdır	QRS süresi artışı başlangıca göre >%25	Hafif
Sotalol	80–160 mg b.i.d.	Anlamlı LV hipertrofi, sistolik kalp yetersizliği, önceden varolan QT uzaması, hipokalemi, kreatinin klirensi <50 mg/mL varlığında kontrendikedir. Orta düzeyde böbrek işlev bozukluğu dozun dikkatlice adapte edilmesini gerektirmektedir.	QT aralığı >500 ms	Yüksek dozda β -blokerler ile benzer
Amiodaron	4 hafta boyunca 600 mg o.d., 4 hafta boyunca 400 mg o.d., ardından 200 mg o.d.	QT uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide ve kalp yetersizliğinde dikkatli olunmalıdır. K vitamini antagonistlerinin ve digitoksin/digoksinin dozu azaltılmalıdır.	QT aralığı >500 ms	AF'de 10–12 bpm
Dronedaron	400 mg b.i.d.	NYHA sınıf III-IV veya stabil olmayan kalp yetersizliğinde, QT uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile ve kreatinin klirensi <30 mg/mL olduğunda kontrendikedir. Digitoksin/digoksin dozu azaltılmalıdır. Serum kreatinininde 0.1-0.2 mg/dL'lik yükselmeler yaygındır ve azalmış böbrek işlevini yansıtmamaktadır.	QT aralığı >500 ms	AF'de 10–12 bpm

AF = atriyal fibrilasyon; AV = atriyoventriküler; bpm = vuru-dakika; CYP = sitokrom P; EKG = elektrokardiyogram; LV = sol ventrikül; NYHA = New York Kalp Cemiyet

c.2. Elektriksel kardiyoversiyon

Elektriksel kardiyoversiyon, EKG de R dalgasını dikkate alarak elektriksel şok vermeyi kapsar, tüm anormal kardiyak ritimlerin (VF hariç) sinüs ritmine döndürülmesini sağlayabilir (2). Elektriksel kardiyoversiyonun en önemli komplikasyonu tromboemboli olmakla birlikte, ventriküler aritmiler, sinüs bradikardisi, hipotansiyon, akciğer ödemi, cilt yanıkları, geçici ST segment ve T dalga düzensizlikleri diğer görülebilen komplikasyonlardır (2). Akut AF,

hemodinamik instabilite, angina, MI, kardiyojenik sok, pulmoner ödeme neden olmuşsa yeterli antikoagülasyon düzeyi elde edilmesi için işlem geciktirilmemelidir(2).

d. Sinüs ritminin devamı

Sık rekürren paroksizmal AF (ayda bir epizoddan fazla) için risk faktörleri, kadın cinsiyet, HT, yaşın 55'in üzerinde olması, geniş SA, altta yatan kalp hastalığının bulunması ve AF'nin 3 aydan uzun süreli olmasıdır (2). Uygun antiaritmik ajan seçimi güvenlik, altta yatan kalp hastalığı ve AF epizodlarının sayısına bağlı olarak yapılmalıdır (66). Stabil KAH'da β -blokerler ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Sotalol uzun dönem toksisitesi amiodaron göre daha az olan bir β -bloker ajan olup iskemik kalp hastalıklı AF'li hastalarda ilk tercih olarak düşünülebilir. Amiodaron daha önceden MI geçiren yaşlı AF'li hastalarda kalıcı pacemaker implantasyonu gerektiren bradiaritmilere neden olabilir. Flekained ve propafenon KAH'da tercih edilmez(67). Sol ventrikül hipertrofisi bulunan hipertansif hastalarda artmış Torsade riski nedeniyle amiodaron ilk tercih edilecek ilaçtır (2).

Yeni bir anti aritmik olan Dronedaron sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanallı bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir (68). Dronedaronun güvenlilik profili yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ve kalp hastalığı olan stabil hastalarda avantajlıdır (69,70). ATHENA çalışması 4628 hastayı kaydetmiş ve paroksizmal veya ısrarcı AF'si veya flutteri ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları günde iki kez dronedaron 400 mg veya plasebo tedavisine randomize etmiştir. Birincil sonuç olaylar (tüm nedenlere bağlı ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış) dronedarona randomize edilen 734 hastada (%31.9) ve plaseboya randomize edilen 917 hastada (%39.4) meydana gelmiştir Dronedaron grubunda ölümlerde sayısal ancak anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir Dronedaron AKS'si, kronik stabil anjinası, hipertansif kalp hastalığı ve stabil NYHA sınıf I-II kalp yetersizliği olan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir. NYHA sınıf III veya IV veya yakın zamanda ortaya çıkan stabil olmayan kalp yetersizliği olan hastalar dronedaron almamalıdır.

e. Atriyal Fibrilasyon'da Non-Farmakolojik Tedavi

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

Cerrahi Ablasyon

Cerrahi tedavi, AF'nin rutin non-farmakolojik tedavisi olarak kabul edilmemektedir ve ciddi semptomları olan, konvansiyonel tedaviye dirençli bir grup AF hastasında uygulanır. En sık kullanılan cerrahi yöntem Maze operasyonudur (71).

Kateter Ablasyonu

Radyofrekans ablasyon ile sinüs ritminin sağlanması için birkaç yöntem kullanılır. Sadece sağ atriyumda maze benzeri ablasyon hatları ile sağlanan yöntemde başarı oranı düşüktür. Hem sağ hemde sol atriyumda yapılan lineer ablasyon yöntemi AF ataklarını daha etkin olarak önler (72).

Pil Tedavisi

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, pil tedavisi endikasyonları, bradikardi-taşikardi sendromu ile birlikte sinüs düğümü disfonksiyonu ve atriyoventriküler bloktur. Atriyal odaklı pil uygulamaları AF'yi başlatabilen atriyal erken atımları azaltarak ve uzun duraklamaları önleyerek bradikardi esnasında oluşan AF'yi önleyebilir

Atriyal İmplant Edilebilir Defibrilatör

Atriyal bir defibrilatör kullanımı 'atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonu doğurur' kavramına dayanır. Bu kavram, AF'nin hemen geri döndürülmesinin nöksleri ve kalıcı AF riskini azaltacağını gösterir. Atriyal defibrilatör, hastaların ataklarını önlemeyi sağlayan bir araçtır. Seçilmiş hastalarda ilk atriyal defibrilatörlerle ilk klinik deneyimler umut verici olmuştur (73). Bu cihaz AF'nin varlığını saptar ve sinüs ritmini sağlamak için QRS senkronizasyonlu şoklar verir. Bu cihazların kullanımı sınırlı olup özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventriküler defibrilatör ile kombine edilerek kullanılabilir.

3.1. SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU

Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaların büyük bölümünde altta yatan patoloji sistolik fonksiyon bozukluğu iken, son yıllarda kalp yetersizliği semptom ve bulgularının ortaya çıkmasında diyastolik fonksiyon bozukluğunun da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (74). Kalp yetersizliğinin klinik bulguları olan hastaların %30-50'sinin sistolik fonksiyonları normaldir ve kliniğe sebep olan patoloji diyastolik disfonksiyondur. Diyastolik fonksiyonların ve LV dolum basıncının belirlenmesinde Doppler ekokardiyografi en önemli tanı yöntemidir (75).

Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyonun Tanımlanması

a) Hücresel Mekanizmalar: Hücresel diyastol, ATP hidrolizi ve aktin-miyozin çapraz bağlarının ayrılıp sarkomerik gevşemeye izin vermesi ile başlar. Bu olay sarkoplazmik kalsiyum re-uptake artışı sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun azalması ile oluşur. Bu hücresel olaylar miyokarddaki bazı hücrelerde aktif kasılma işlemi halen devam etmekteyken gerçekleşir. Bu sebeplerle LV basıncı halen yükselmeye devam ederken hücresel diyastol başlamış olur. Hücresel diyastolik disfonksiyon, ATP hidrolizindeki azalmaya ve sonrasında bozulan kalsiyum uptake'i ile aktin-miyozin ilişki süresinin uzamasına bağlıdır (75).

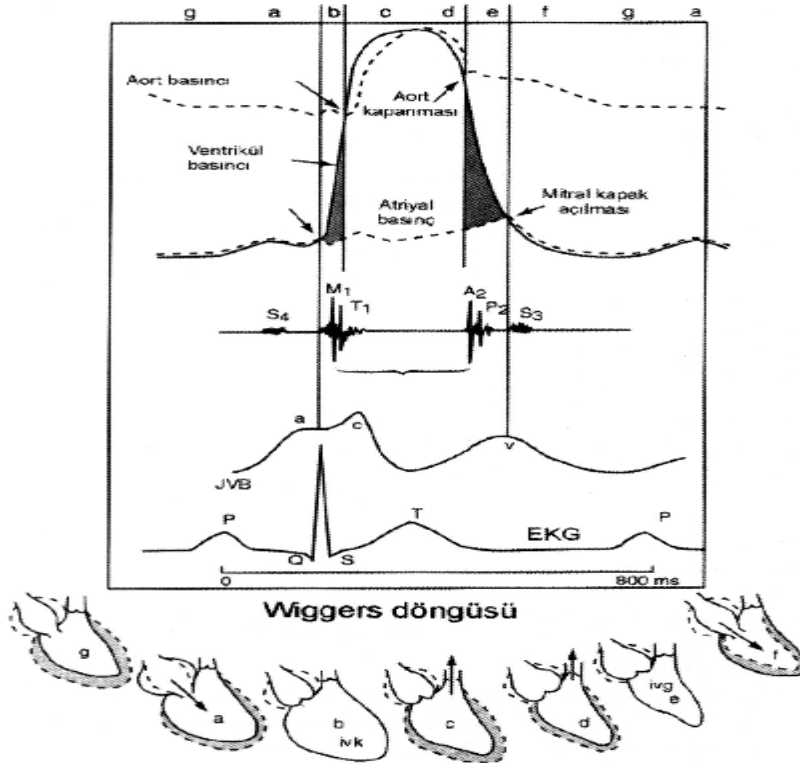
b) Mekanik Mekanizmalar: Mekanik diyastol izovolumetrik relaksasyon (gevşeme) fazında sol ventrikül basıncındaki azalmayla başlar. Bu durum metabolik olarak aktif bir dönemdir ve önemli sayıdaki miyokard hücresinin hücresel diyastole girmesini gerektirir (75). Sol ventrikül içinde basınç hızla düşmeye devam eder ve basınç sol atriyum basınç değerinin altına düşünce mitral kapak açılır. Normal kalpte mitral kapak açılması sonrası ventrikülün emme etkisi ile erken hızlı doluş gerçekleşir. Bu süreç tüm diyastolün 1/3'lük süresini kaplar ve perikardiyum ve miyokardiyumun fibroelastik özelliklerine bağımlılık gösterir. Sonrasında gerçekleşen atriyal sistol ile sol ventrikül doluşu tamamlanır. Hücresel diyastolde meydana gelen bozulma diyastolik doluşun bu iki aşamasını da bozar (75). Miyokardiyal fibrosis veya infiltratif hastalıklar miyokard katılığını artırıp pasif doluşu bozar (75). Diyastolik doluş sırası ile gevşeme, doluş ve atriyal kontraksiyon fazları ile gerçekleşir ve bu fazlardan herhangi birinde meydana gelen bozulma diyastolik disfonksiyona neden olur. Normal koşullarda sol ventrikülün %80'i erken diyastolde miyokard gevşemesi ile dolarken, atriyal sistolün diyastolik doluşa katkısı %15–20 dir (76).

Fizyopatolojik Temeller:

Her bir kalp atımı kontraksiyon, relaksasyon ve doluş fazı olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Kontraksiyon fazı sistole ait iken diğer fazlar diyastole aittir. Bu sıralama Wiggers tarafından tanımlanmıştır ve Wiggers döngüsü olarakta anılır (77). (Şekil 2)

Sistolik Faz: Kalpte toplanan kanın perifere atıldığı B-C bölümlerinden oluşur. (B), ejeksiyon öncesi fazdır ve izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) olarakta anılır ve atriyoventriküler kapakların kapanması yani EKG'deki R dalgası pik noktasından veya birinci kalp sesinin başlangıcı ile başlar ve aort kapağının açılması ile sonlanır bu süre içinde hacim değişikliği olmaksızın basınç artışı meydana gelir. (C), aort kapağının açılması ile kapanması arasındaki ejeksiyon fazıdır. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyon, pikten sonraki bölüm geç ejeksiyondur (78).

Diyastolik Faz: Miyokardiyumun gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) özellikleri belirleyicidir.



Şekil 2. Kalp Döngüsü (Wiggers)

a)Gevşeme: Kontraktıl elemanların çözülmesi ve miyofibrillerin kontrakte olmadan önceki uzunluklarına dönüşüdür. Na-K ve Ca pompalarının görev aldığı enerjiye gereksinim gösteren aktif bir olaydır. İlk gevşeme sistolün ortasında oluşan sistolik gevşemedir (D), izovolümetrik

gevseme (E) (İVGZ) aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına değin geçen zamanı temsil eder. Gevşemeyi belirleyen indeksler $-dP/dT$ (pik negatif dP/dT), İVGZ ve Tau'dur. $-dP/dT$ katetrizasyon sırasında ölçülebilen bir indeks olup aortik kapağın kapandığı andaki sol ventrikül basıncındaki ani düşüşü yansıtır. Aort ve sol ventrikül basınçlarından etkilenmesi nedeni ile değeri sınırlıdır. İVGZ, PW Dopplerle tayin edilebilir ve LV volümü sabit kalmak koşulu ile aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamanı yansıtır. PW Dopplerde ise aortik akımın bitişi ile mitral diyastolik akımın başlangıcı aralığında geçen süredir. Aort kapağı kapanması ve mitral kapak açılması üzerine etkisi olan bütün faktörlerden etkilenir Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı bu süreyi kısaltır. Tau olarak da bilinen gevşeme zaman sabiti invaziv olarak ya da PW Doppler ile hesaplanabilir ve ön yükten etkilenmediği için oldukça değerlidir (78).

Tablo 7 Ventrikül Kaynaklı Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri

Basınc yüklenmesine sekonder hipertrofi ve fibrozis

- Hipertansif kalp hastalığı
- Aort Stenozu

İskemik kalp hastalığı

- Akut miyokardiyal iskemi
- Kronik koroner arter hastalığı

Kardiyomiyopatiler

- Hipertrofik
- İnfiltratif (amiloidozis, hemosiderinozis vb.)
- Restriktif

b) Esneyebilirlik: Mitral kapağın açılması sonrasında ventrikül doluşu için gereken LV'nin pasif özelliğidir. Frank-Starling kanununa göre kalp ne kadar çok gevşer ve esnerse o kadar iyi kasılabilir. SV basıncındaki değişime karşı LV volümündeki göreceli değişimi yansıtan dV/dP pasif esneyebilirlik indeksidir. Esneme azaldığında aynı diyastolik volumü sağlayabilmek daha fazla basınç gerektirmektedir. Odacık katılığı (chamber stiffness) ve miyokardiyal katılıktaki artış esneyebilme özelliğini azaltır (78). Perikard hastalıkları (tamponad, konstrüksiyon), kapak hastalıkları (akut aort ve mitral yetersizliği, mitral stenoz,), kalp dışı bası durumları ve koroner damar tonus artışı gibi durumlar diyastolik fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Ancak diyastolik disfonksiyonun en sık nedenleri ventrikülün kendisinden kaynaklanan patolojilerdir ve

bunlar arasında ise çoğunluğu hipertansif kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı oluşturmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun ventrikül kaynaklı nedenleri tablo 7’te özetlenmiştir (79).

3.2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON TANISINDA EKOKARDİYOGRAFI

PW (pulsed wave) Doppler ile elde edilen transmitral ve pulmoner ven akım parametreleri diyastolik disfonksiyon tanısında kullanılmaktadır. Mitral akım paternini kaydetmek için örnekleme volümü anüler çizginin 1 cm üzerinde leaflet uçlarına eş gelen noktaya konulmalıdır. PW Doppler akımın spektral analizinde 4 klasik periyod vardır .

1)İzovolümetrik gevşeme periyodu

Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etki eden bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek sol atrium (LA) basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi kısaltırlar. LA doluş basıncı artmadan ve E/A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma İVGZ’de olmaktadır. İVGZ için 50 yaş altında 65-90 msn, 50 yaş üzerinde 70-110 msn arası değerler normal kabul edilir.

2) Hızlı Doluş Periyodu

E dalgası, E akım hızı, hız zaman integrali ve deselerasyon zamanı (DT) ile belirlenir. DT pik E akım hızı noktasından gradientin sıfırlanmasına kadar geçen süredir.

3)Diyastasis

Hızlı doluşu takiben sol atrium-sol ventrikül arası basıncın eşitlendiği anda akımın en aza indiği yavaş doluş fazıdır.

4)Atrial Katkı

Diyastol sonunda atriyum kasılarak atım hacmine katkıda bulunmak üzere içinde kalan kanı sol ventriküle aktarır. A dalgası, akım hızı, süresi ve hız zaman integrali ile ifade edilir. Transmitral doppler parametrelerinin yaşa göre normal sınırları tablo 8 de gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyonun doğal seyri hafiften ciddiye doğru 5 aşama gösterir.

1)Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde $E/A > 1$, $DT = 200 \pm 40$ msn’dir. Yapılan çalışmalar transmitral akım paterninin yaştan etkilendiğini ortaya koymuştur. Yaş ilerledikçe özellikle 50 yaş üzerinde E/A oranı küçülmeye başlar, $E/A < 1$ olabilir. DZ normal değerlerin üzerine çıkabilir (79).

2)Uzamış Gevşeme Paterni

E akım hızında azalma, A akım hızında artma ($E/A < 1$), DT ve İVGZ'de uzama ile belirlenir. LA-LV arası erken diyastolik basınç gradientindeki azalmaya bağlı olarak erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme oluşur. A dalgası akım hızındaki artış atriyum katkısının arttığını gösterir. Tipik olarak LVH, LV iskemisi varlığında ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kateterizasyon çalışmalarında bu evrede LV diyastol sonu basıncı normal sınırlarda saptanmıştır (79).

3)Yalancı Normal (psödo-normal) Patern

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın eklenmesi ile oluşur. LV diyastol sonu basıncı normalin üst sınırını aşmıştır. Normal Doppler akım parametrelerini taklit etmesi nedeni ile normalden ayırımı gereklidir (79).

4)Restriktif Patern

Gevşeme ve esneyebilme özelliklerinin kaybolduğu bu aşamada miyokardiyal katılık (stiffness) ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncındaki artma, yüksek LA basıncına neden olur. Mitral kapağın açılması ile birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş ile 1 m/sn 'lik yüksek E akım hızı ve 150 msn'nin altında DT ile karakterizedir. Atriyumun katkısı yükselen LV diyastol sonu basıncı nedeni ile oldukça azalmıştır ($E/A > 2$) (79).

5)İleri Restriktif Patern

LV basıncının LA basıncını aşması nedeniyle A akım örneği neredeyse kaybolmuştur. Yapılan çalışmalarda A dalgasının kaybolmasının nedeninin atriyum fibrozisi ve buna bağlı olarak gelişen atriyum sistolik disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. LV sistolik fonksiyonuna bağlı olmaksızın kötü prognoz göstergesidir (79). Yaş, kalp hızı, PR intervali, solunum, ilaçlar, ön ve ard yük gibi fizyolojik değişkenler mitral Doppler parametrelerine etki ederler. Yaş ilerledikçe diyastolik fonksiyonlarda azalma olur. Bu azalma duvar kalınlığında artma, gevşeme ve esneyebilirlikteki azalma ve LV kitle indeksindeki artma ile ilgili bulunmuştur. Solunumun transmitral akıma başlıca etkisi inspiryumda önyükün azalması sonucunda E dalgası hızı ve hız zaman integralinin azalmasıdır. Triküspit kapak üzerinde ise E ve A zirve hızları artar. Tetkik sırasında hasta sakin nefes almalı ve kayıtlar ekspiryum sonunda alınmalıdır. Kalp hızındaki artma ile birlikte E dalga hızı ve hız-zaman integralinde değişiklik olmazken A dalga hız ve integralinde artma olmaktadır. Bir çalışmada ise kalp hızında 2/dk'ya kadar olan artışlarda E dalgası hız ve integralinde azalma, A dalgası hız ve integralinde ise artma olmakta, 2/dk üzerinde ise E-A füzyon görünümü izlenmektedir. PR uzaması özellikle >250 msn olduğunda E hızında düşme, A hızında artma olmakta, büyük A paterni gözlenmektedir .

Diyastolik Disfonksiyon Tanısında Doku Doppler Yöntemi

Doku Doppler ile yüksek yoğunluklu ve düşük hızlı miyokardiyum dokusu incelenmektedir. Örnek volüm incelenecek miyokardiyum alanına yerleştirilir, 50–2 mm/sn hızla (sweep rate) ve -20/+20 cm/sn (tissue rate) hız aralığında alınır. Mitral annulusdaki longitudinal miyokardiyal lifler bölgesel anormalliklerden daha az etkilenir ve global sol ventrikül gevşemesini diğer miyokard bölgelerinden daha iyi gösterir. Doku Doppler görüntüleme (DDG) ile erken diyastolik (Em), geç diyastolik (Am) ve sistolik (Sm) olmak üzere 3 dalga elde edilir. İzovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ) ve izovolumik gevşeme zamanı (İVGZ) zamanı sırasında ise küçük bifazik dalgalar izlenir. Miyokardiyal hızlar mitral annulustan apekse doğru azalır. Genç ve sağlıklı bireylerde aktif ventriküler gevşeme ve doluş atriyal katkıdan daha önemlidir ve Em dalgası Am dalgasından daha yüksek hızlıdır. Buna bağlı olarakta Em/Am>1 olarak hesaplanır (80).

Yaşlanma ile zirve Em hızı azalır, zirve Am hızı artar, İVGZ zamanı uzar (81). Yaşa bağlı Em /Am<1 değişimi septal anulus için 40-50 yaş aralığında gerçekleşirken lateral anulus için bu değişim 60 yaş üzerinde gerçekleşir (82). DDG ile bozulmuş gevşemenin erken evrelerinde İVGZ'de uzama, Em'de belirgin azalma ve Am'de hafif artış izlenir ve Em/Am<1 haline gelir (81). Restriktif doluş formu izlenen daha ileri diyastolik disfonksiyon evrelerinde Am 'de azalır. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde DDG'nin konvansiyonel Doppler yöntemlerinden iki temel farkı vardır. DDG ile örnek volümün yerleştirildiği yere ait hızlar siklus boyunca kaydedildiği için bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında fikir vermektedir. Bu özellik, özellikle iskemik kalp hastalıklarının tanısında uygulama alanı bulmuştur. İskeminin tetiklenmesiyle birlikte ilgili bölgelerde öncelikle diyastolik hızların ve ardından da sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir. İkinci önemli farklılık ise DDG ile elde edilen diyastolik parametrelerin geleneksel yöntemlere göre ön yükten, doluş basıncından daha az etkilenmesidir. Böylece diyastolik fonksiyonlar hastalığın hiçbir evresinde normalize olamaz. Konvansiyonel Dopplerde görülen psödonormal paterni net olarak ayırtedebilmesi nedeni ile güvenilir bir tetkiktir.

DDG ile kombine uygulanan PW Doppler uygulaması diyastolik disfonksiyonun tanısının ve evresinin tespitinde yalnız geleneksel PW Doppler kullanımına göre daha duyarlı ve güvenilir veriler elde edilmesine olanak sağlamaktadır (80).

İzovolumetrik Gevşeme Zamanı(İVGZ):İVGZ, sol ventrikül hacminin sabit kaldığı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar geçen süredir. Dolayısıyla İVGZ aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (83).

TABLO 8 PW Doppler ile ölçülen transmitral akım parametrelerinin normal değerleri

Parametre	3. Dekad	4. Dekad	5. Dekad	6. Dekad	7. Dekad	≥8. Dekad
Zirve E (cm/(sn))	75 ± 12	67 ± 14	72 ± 14	62 ± 10	62 ± 13	64 ± 19
Zirve A (cm/(sn))	36 ± 9	39 ± 10	46 ± 9	49 ± 8	62 ± 11	67 ± 17
E/A	2 ± 0,7	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,4
DT (msn)	182 ± 19	176 ± 19	177 ± 23	201 ± 22	214 ± 41	219 ± 42
İVGZ (msn)	71 ± 11	79 ± 8	79 ± 13	88 ± 18	94 ± 17	86 ± 15

DT: Deselerasyon zamanı, İVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı

Pulmoner Ven PW Doppler İncelemesi: Pulmoner ven akımı PW doppler eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup normal örnekten ayrılmasına yardım olmak için kullanılmaktadır.(84) Transmitral akımın doppler analizinin yeterli olmadığı durumlarda pulmoner ven akımının doppler analizi faydalı ek bilgiler verebilir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanında, sol atriyal doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda pulmoner ven akımı doppler analizinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Pulmoner venlerden sol atriyal doluşunda doppler velosite değişikliklerini tespit etmek amacıyla kullanılır. Pulmoner ve doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde PW sample volümünün 1-3 cm pulmoner ven içine akıma paralel olarak yerleştirilmesi ile elde edilir. Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş hem sistol de hemde diyastolde olur. Sonuç olarak sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik (S) ve diyastolik (D) dalgalardan oluşur. Atriyal kontraksiyonu takiben sistolik doluş ayrıca sol atriyum kompliansı, ortalama sol atriyum basıncı (85),sol ventrikül basıncı (86) ve mitral regürjitasyon varlığı ya da yokluğundan da (87) etkilenir. Diyastolik atriyal doluş (D dalgası) pulmoner ven ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur. Bu basınç gradiyenti atriyoventriküler doluş sırasında erken sol ventrikülün diyastolu esnasında oluşur ve erken velosite ve onun DT ile aynı faktörlerden etkilenir.

Normal sol atriyum basıncı varlığında sistolik akım dominanttır, ve sol atriyumun sistolik doluş fraksiyonu genellikle %60'dan daha fazladır. S ve D dalgalarını takiben atriyal kontraksiyonu yansıtan (A dalgası) küçük bir ters komponenti mevcuttur. Bu akım pulmoner ven – sol atriyal bileşkede kapakçıklar olmamasından kaynaklanmaktadır (88) ve önemsizdir. Normal gradient ve kompliyans atriyoventriküler doluşun sol atriyum kontraksiyonu esnasında ileri doğru olmasını sağlar (89). Sol atriyum basıncı arttıkça antegrad sistolik akım azalır ve diyastolik dalgalar daha belirgin hale gelir. DT ve D dalgasıda mitral inflow E dalgası ve DT ile aynı mekanizma ile daha

kısa hale gelir. Anormal sol ventrikül releksasyonu ve kompliansı ile sol ventrikül end diyastolik basınçtaki bir artış atriyal kontraksiyon ile minimal atrioventriküler doluşa ve belirgin ve uzamış pulmoner ven A dalgası ters dönmeşine neden olur Bu süre mitral inflow (A) dalgası süresindan daha uzun hale gelir. Son olarak mekanik atriyal yetersizlik sonucunda sol atriyal kontraksiyon pulmoner ven A dalgasının süre ve amplitüdünde azalmaya neden olur (90). Mitral inflow ve DT'ye benzer şekilde ki bunlar U şeklinde bir patern göstermekteydiler, pulmoner ven S/D oranı artan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ters dönmüş bir U paterni ile takip eder. Sol atriyum basıncını azaltan valsalva, nitrogliserin, diüretik uygulaması pulmoner ven akımlarındaki bu değişikliklerin bazılarını düzeltebilir. Birçok çalışmada izole diyastolik disfonksiyonda ve normal sol ventrikül sistolik fonksiyonunda mitral ve pulmoner akımı doluş basınçları ile açıkça ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Buna ek olarak doluş basınçlarını öngören mitral ve pulmoner venöz indeksler sinüs ritminin varlığına bağımlıdır. Yeni doppler parametreleri doku doppleri, renli M-mod velosite propogasyonu atriyal fibrillasyonda ya da füzyon yada yakın füzyonda doğruluklarını korurlar.

Renkli M – Mod Akım Yayılım Hızı (Velocity Propogation): Sol ventrikül erken doluş akımının ventrikül içerisine yayılım hızı, ilk olarak Brun ve ark. Tarafından renkli M-mod kullanılarak ortaya konan bir sol ventrikül gevşeme göstergesidir (91). Renkli M-mod ekokardiogarfi hem uzaysal (yaklaşık olarak 1 mm), hemde temporal (2,5–10 ms) olarak mitral annulustan sol ventrikül apeksine kadar tüm sol ventrikül kavitesi içindeki akım propogasyonunun gözlenmesine olanak verir (91). Renkli M- mod ile elde edilen bilgiler çok sayıda eş zamanlı olarak kayıt edilen doppler eğrilerinde elde edilen ve seri olarak mitral orifisden apekse doğru farklı seviyelerden kayıt edilen doppler eğrilerinde elde edilen bilgilerle karşılaştırılabilir doğruluktadır. Genç sağlıklı erişkinlerde renkli M-mod velositesi (V_p) > 50 cm/sn dir (92). V_p 'nin <50 cm/sn olması tüm derecelerde diyastolik disfonksiyon tanısı koydurur (93). Gecikmiş erken relaksasyon, örneğin ileri yaşlarda olduğu gibi sol ventrikül hipertrofisi veya restriktif kardiomyopatis velosite propogasyonunun yavaşlamasına ve yavaş V_p ye neden olur. Hem mitral annüler PW doppler hem de renkli M- mod velosite propogasyonu mitral inflow ve pulmoner ven akımına göre relatif olarak yükten bağımsız olmalarına (94) rağmen V_p 'nin sol ventrikül sistolik bozukluğunda en doğru sonucu verdiğini (95) hatırlatmakta fayda vardır. İzole disfonksiyonlu hastalarda bu velosite sol ventrikül volümleri normal yada artmış olduğunda uygulanabilir.

Sol atriyum

Sol atriyum boyutunun değerlendirilmesi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Anormal sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun en erken manifestasyonu sol atriyal büyümedir. Sol atriyal genişlemenin diyastolik disfonksiyonun süresini ve şiddetini değerlendirmedeki rolü diyabetteki HbA1c nin yaptığı göreve benzer değerdedir. Sol atriyal volümünün değerlendirilmesinde çeşitli metotlar tarif edilse de hiçbiri standardize edilmemiştir

4.1. BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİD (BNP)

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. B tip natriüretik peptid diğer üyeleri atrial natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olan natriüretik peptidler ailesine mensuptur (96). Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olabileceği fikri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (97). Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (98). İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir (99). Oysa takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (101). Bir diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptidin (CNP) kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin ise minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir. ANP, BNP, CNP öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır (102). ANP, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasit yapısı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (103).

Genetik Ve Molekuler Özellikler: İnsan BNP'si tek kopya gen halinde üç exon ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. mRNA'sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünülen translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUAA tekrarlayan zinciri varlığıyla karakterizedir. BNP öncü geninin posttranslasyonel işlenmesi ANP öncü geninden farklıdır. ANP regülasyonu depo granüllerinin salınımı seviyesinde oluşurken, BNP regülasyonu gen ekspresyonu esnasında olur. BNP kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar-ani salınımlar

şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N-terminal fragmandır “NT-proBNP”. Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilirler. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan aminoterminal ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir.

BNP sekresyonu

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (104). Artmış duvar gerilimi pek çok kardiyak hastalığın ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların “klinik marker”ı olarak hizmet edebilir. BNP ile ANP'nin depolanması ve salınımı farklıdır. ProANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına yol açar. Sekresyon sırasında hücre membranına bağlı bir atriopetidaz tarafından N-terminal ve C-terminal kısımlarına ayrılır. C-terminal ANP fizyolojik olarak aktif hormondur. Peptidin de novo sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur. ProANP'nin aksine ProBNP sekretuar granüller içinde paketlenmez veya az miktarda depolanır ve peptid sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağımlıdır. Bununla beraber BNP gen aktivasyonu ANP'ye göre daha hızlıdır. ProBNP kana salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metaboliti olan N-terminal BNP'ye parçalanır. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile BNP pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. İnaktif form olan NT proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tesbiti daha kolaydır (105).

BNP Fizyolojik Etkileri

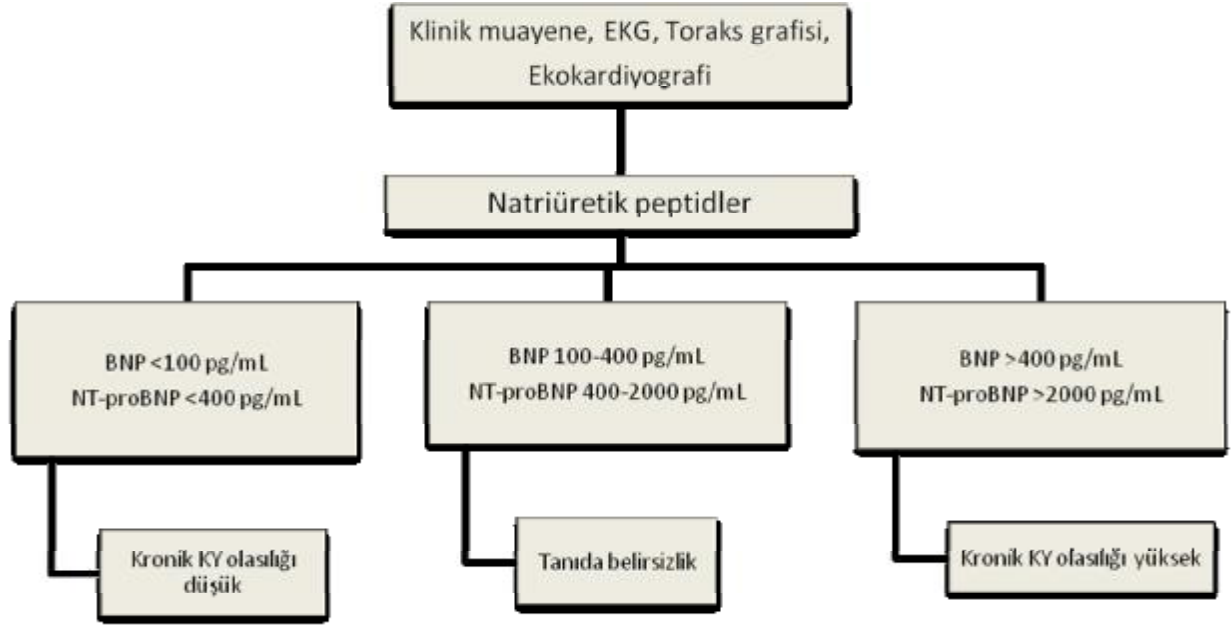
Natriüretik peptidler NPR A ve NPR B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR A'ya bağlanırken CNP NPR B'ye bağlanır. NPR C ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür (106). Dolaşımdaki natriüretik peptidlerse vasküler hücreler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilirler. Peptidlerin N-terminal pro halleri nötral endopeptidazlara direçlidir ve renal atılım yoluyla temizlenirler (107). Biyolojik etkileri ise şöyledir: Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriürece sebep olurlar (108). Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar (109). Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar (110). Renin, anjiotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (111). BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (113). BNP aşırı salgılayan transgenik fare modelinde ise sistemik hipotansiyon ve kemik malformasyonları gözlenmiştir. BNP üretimi tamamen durdurulmuş fare modelinde ise kardiyak fibrozis gözlenmiş ancak hipertansiyon gelişmemiştir. Bu durum kardiyak fibroblastlarda ayrı bir BNP reseptörü olduğu spekülasyonlarını doğurmuştur.

Kalp Yetmezliğinde BNP

Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidden farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (114). Randomize bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir (115). Kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisi, bu hastalığa sahip hastaların mortalite ve morbidite yüzdelerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir.

Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Altı dakikalık yürüyüş testinde, yürünen uzaklık ile pulmoner arter basıncı ve ejeksiyon fraksiyonu ile BNP

konsantrasyonları arasında anlamlı bir ters kolerasyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanısıra BNP yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır (116). Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme planlanmış olan olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakıldığında olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış ve BNP düzeyi bu hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (328 pg/ml karşılık 30 pg/ml, $p<0.001$)(117). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu daha önceden gösterilmiş olan gruptaki hastaların hepsinde ise anormal ekokardiyografik bulgular saptanmış ve bu grupta BNP düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur (545 pg/ml). Kalp yetmezliğinin sınıflandırılmasında rutin olarak kullanılan birçok plan vardır. New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) sınıflandırması aralarında en yaygın olarak kullanılanıdır(118). Hem tanı hem de sınıflandırmada BNP'nin yararlı olduğu gösterilmiştir. Acil servise dispne yakınması ile başvuran kalp yetmezliği olan 250 hastada yapılmış bir çalışmada, hastaların yatak başı hızlı BNP düzeyleri ölçülmüş, klinik ve laboratuvar bulguları ile kalp yetmezliği tanısı konan hastalarda BNP düzeyi 1076 pg/ml, kalp yetmezliği olmayanlarda 38 pg/ml, kalp yetmezliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda 141 pg/ml, KOAH'lı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) tanısı alanlarda ise 86 pg/ml saptamıştır (119). Ayrıca aynı çalışmada New York Heart Association (NYHA) sınıflamasında Evre 1'den Evre 4'e doğru gidildikçe BNP düzeyleri yükselmektedir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre BNP düzeyi için 80 pg/ml sınır alındığında kalp yetmezliği tanısında BNP %98 sensitivite, %92 spesifite göstermiştir. BNP, ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetmezliği ile yüksek derecede korelasyon göstermesi üzerine, ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetmezliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (120).



ŞEKİL 3 KY hastalarda natriüretik peptidlerle KY tanısı için akış şeması.

Birden fazla araştırma merkezinin katıldığı bir çalışmada, BNP seviyeleri, ortalama olarak Evre 1’de 71.1, Evre 2’de 204, Evre 3’te 349 ve Evre 4’te 1022 pg/ ml bulunmuştur (120). Tedavinin başarısının izlenmesinde BNP’nin yararlı olabileceği (121) ve ANP’ye göre daha iyi bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (123). BNP düzeyinin kalp yetmezliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetmezliğinde hemodinamik izlem yerine ardışık BNP düzeyi takibinin kullanılabilmesini akla getirmektedir. Uzun dönem prognozun öngörülmesinde de BNP düzeyleri değerlidir. Ejeksiyon fraksiyonu %45’in altında olan 85 hastanın iki yıl takibinde serum BNP düzeyi ve pulmoner kapiller basıncının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir(124). Hastaların BNP ya da semptom varlığı kılavuzluğunda tedavi etmek üzere randomize edildiği bir çalışmada ise BNP kılavuzluğundaki tedavi grubunda daha düşük BNP seviyesine ulaşılmış ve bu grupta kardiyovasküler ölüm, tekrar hastaneye yatış ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ataklarının azaldığı gözlenmiştir. BNP ve NT-proBNP kalp yetmezliğinin tanı ve evrelemede yararlı olduğu gösterilmiştir. BNP düzeylerindeki her 2 pg/l artış ölüm riskini rölatif olarak %35 artırmaktadır(125).

Atriyal fibrilasyon ve BNP

Atriyal fibrilasyon hastalarında BNP düzeyi artar. Tsuneaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AF’li 473 hastanın BNP düzeyi açısından değerlendirilmiş(126). Hastaların BNP

düzeyine göre değerlendirildiğinde BNP düzeyi >100 pg/ml olan 240 (51%) hasta, >150 pg/ml 171(36%)hasta, >200 pg/ml olan 117 (25%)hasta, >300 pg/ml 59 (13%) hasta kaydedilmiştir. Hastalar klinik özellikleri ve BNP düzeyi açısından değerlendirilmiş. Yapısal kalp hastalığı olan (n:185) hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak BNP yüksek bulunmuştur (165 pg/ml (70–283); 81 pg/ml (38–145) p<0.01). Kronik AF’li hastalarda(n:202) olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olarak kaydedilmiştir(159 pg/ml (92–259); 62 pg/ml (30–140);p<0.01). Yine kalp yetmezliği olan hastalarda(n:107) olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olarak kaydedilmiştir(191 pg/ml (122–372); 81 pg/ml (38–162);p<0.01). Permenant AF’li hastaların ortalama BNP düzeyinin paroxismal AF’li hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olarak kaydedilmiş(140 pg/ml (83–207); 46 pg/ml (22–88);p<0,01). Bu fark yapısal kalp hastalığı varlığında da devam etmiş(198 pg/ml (124–348); 126 pg/ml (54–240);p<0,01). AF’nin süresi ile BNP düzeyinin ilişkili olduğu ve permenant AF’ li hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.(126)

Atriyal fibrilasyona neden olan fizyopatolojik değişiklikler ile atriyumda olduğu gibi ventrikülde de eş zamanlı olarak gelişmektedir. Atriyal fibrilasyon ile diyastolik disfonksiyon gelişmesi BNP artışına katkıda bulunmakta ve özellikle bu iki durumun eş zamanlı olması ile BNP düzeyindeki artış daha fazla olmaktadır. Kalp hızının yüksek olması diyastolun süresini kısaltmakta ve atriyal katkınında olmaması nedeniyle sol ventrikül diyastol sonu basınç ve atriyumlarda volüm yükü giderek artmaktadır. Atriyum ve ventrikül üzerindeki stres BNP salınımını tetiklemektedir. Wozakowska-Kapłon B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (127) Permenant AF ve persistan AF’li hastalarda egzersiz sırasında BNP salınımını incelemek için 42 hasta permenant AF, 77 hasta persistan AF ve 20 hasta SR olan grupların efor testi öncesi ve sonrası natriüretik peptit değerleri karşılaştırılmıştır. Çoklu regresyon analizi ile ANP düzeyleri ve sol atriyal volümü (p = 0.0001), maksimal kalp hızı (p = 0.0036) ve NYHA sınıf (p <0.0001) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. AF süresi ve ANP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki doğru bir eğilim saptanmış. Persistan AF ve permenant AF grubunda kontrol grubuna göre egzersiz ile ortalama BNP artış daha fazla artış göstermiştir(18,9±27,6 pg/ml; 23,4 ± 32,6 pg/ml; 2,2 ± 1,6 pg/ml; p: 0.0043)(127).

Birçok çalışmada akut AF li hastalarda kardiyoversiyon öncesi BNP değerlerinin SR sağlama ve uzun dönemde SR idamesinin öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde Öztürk A. ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada paroxismal AF’ li 31 hasta değerlendirilmiş(2006) ve kardiyoversiyon öncesi, kardiyoversiyon sonrası 30. dk da ve 30. gün BNP değerleri karşılaştırılmış ve SR sağlanması ve idamesinde BNP değerinin öngördürücülüğü incelenmiştir.

Ortalama BNP değeri $241,9 \pm 180,9$; ortalama HR:104 vuru/dk olarak kaydedilmiştir. Hastalardan 28 inde SR sağlanmış ve 4 hasta 1. ay kontrolünde AF nüks olduğu izlenmiştir. SR sağlanan hastalar içinde erken nüks eden hastaların 30.dk BNP düzeyi nüks etmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($318,5$ pg/ml ; $153,42$ pg/ml p:0,05). Çalışma izleminde yüksek kalp hızının BNP de yüksek değerlerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

ÇALIŞMANIN AMACI

Atriyal fibrilasyon ve diyastolik kalp yetmezliği toplumun önemli bir sağlık sorunudur. Bu iki klinik durum sıklıkla iç içe olarak izlenir. Günlük pratikte polikliniklere ve acil servislere sık başvuru olmaktadır. Atriyal fibrilasyonu olan aktif hastalarda sıkı hız kontrolünün ek yarar sağlamadığı gibi bradikardi, fazla ilaç kullanılması, sıkı takip nedeniyle tedavi maliyetlerinin artması gibi ek sorunları beraberinde getirdiği öne sürülmektedir. Ancak asemptomatik ve semptomatik diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda kalp hızının uygun bir şekilde kontrol edilmesi ve hastaya özel uygun hız kontrol edici tedavilerin verilmesi ile atriyal fibrilasyon nedeniyle acil servislere başvuruların azaltılması sağlanabilir. Kalp hızının uygun kontrolü ile diyastolik doluş süresi daha uygun hale getirilerek diyastolik fonksiyonlarda düzelme sağlanabilir. Taşikardinin neden olduğu remodeling üzerine olumlu etki sağlanabilir. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda da semptomların iyileşmesi ve hastaneye yatışlar azaltılabilir. Beklenen bu iyileşme uygun tedavi ile BNP düzeyleriyle ve ekokardiyografide diyastolik parametreler ile gösterilebilir.

Tezimizin hipotezi; kalıcı AF'li olgularda sıkı hız kontrolü sağlandığında diyastolik fonksiyonların daha iyi olabileceği ve bu iyileşmenin BNP düzeylerinin düşmesi ile gösterilebileceğidir. Bunun için kronik atriyal fibrilasyonu olan 'hız kontrolü' stratejisi ile izlenen hastalarda sıkı kalp hızı kontrolü sağlanmasının BNP düzeylerine etkisi ve bu etkinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda düzelme ve kalbin remodelinginin durdurulmasıyla ilişkili olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya DEUTF kardiyoloji polikliniğine ilk defa müracat eden ya da kontrol amacıyla gelen 18 yaşından büyük, atriyal fibrilasyon tanısı konulup hız kontrolü stratejesine karar verilen hastaların alınması planlanmıştır. Bu hasta grubundan ekokardiyografide LVEF>%50 olan hastalar değerlendirildi. Atriyal fibrilasyon açısından antikoagülan ve hız kontrolü için ESC 2010 klavuzunun önerileri doğrultusunda medikal tedavileri düzenlenmiştir. Kalp yetmezliği tanı ve tedavisi için ESC 2008 klavuzundaki öneriler uygulandı. İlk değerlendirmede hastalar KAH, HT, KBY, KOAH, HL, DM, sigara, yaş, inme ve obezite açısından sorgulandı.

Aldıkları medikal tedavi dozları kaydedildi. Rutin fizik muayene ile değerlendirilmeleri yapılarak ve kardiyak semptomları kaydedildi. İlk değerlendirmede rutin BUN, kreatinin, elektrolit, hemogram ve gerektiğinde digoxin düzeyi ve INR bakıldı. Bu rutin tetkiklere ek olarak BNP değeri bakıldı. Rutin EKG kaydı alınarak ritim ve kalp hızı değerlendirildi. Hastaların EKO ile LVEF ve diyastolik parametreleri değerlendirildi. 24 saatlik holter EKG monitörizasyonu ile hastaların istirahat ve efor esnasında ortalama kalp hızı saptandı.

1. ay sonunda hastaların rutin EKG ve 24 saatlik holter EKG ile ortalama kalp hızı değerlendirildi. Fizik muayene ve kardiyak semptom sorgulaması yapıldı. Gerekli olan rutin tetkikler değerlendirilerek tedavileri düzenlendi.

2. ay sonunda hastaların rutin EKG çekilerek kardiyak semptom açısından değerlendirildi. Gerekli görülen hastalarda laboratuvar tetkiki istenmiştir.

3. ay sonunda hastalar rutin EKG ve 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu ile kalp hızı değerlendirildi. Rutin tetkikler ve fizik muayene ile hasta değerlendirildi. EKO ile LVEF ve LV diyastolik parametreler değerlendirildi. Almakta olduğu medikal tedavi ve dozları kaydedildi. BNP düzeyi ölçüldü.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük
- Kronik AF
- EF>%50

Haric tutulma kriterleri:

- 18 yaş altı
- Ciddi kapak hastalığı
- Protez kapak varlığı
- NYHA sınıf IV kalp yetmezliği
- Gebelik
- Hipertiroidi-hipotiroidi
- EF<%50
- SR
- Perikardit
- Kontrolsüz hipertansiyon(TA \geq 180/90)
- LV yardımcı cihazları
- PM olan hastalar
- Hemodiyaliz
- 90 gün içinde planlanan revaskülarizasyon ya da başka bir operasyon
- Çalışma protokolüne uymayan herhangi bir durum

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler SPSS 15.0 paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistiklerde bulgular ortalama±Standard sapma olarak verilmiştir. Gruplardaki değerlerin normal dağılımı uygunluğu Kolmogrov-smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Değerler normal dağılım koşulunu sağladığında, ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığı bağımsız grupların karşılaştırılmasında t testi ile, normal olarak dağılmadığı durumlarda iki bağımlı grubun ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı T testinin non-parametrik karşılığı olan Mann Whitney –U testi ile analiz edilmiştir. Bağımlı gruplarda ortalamalar arasındaki fark bağımlı gruplarda t testi ile, non parametrik koşullarda ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız için kronik atriyal fibrilasyon tanısı ile kardiyoloji polikliniğinde takip edilen 80 hasta değerlendirildi. Bu hastalar içinde 22 kişi eşlik eden ciddi kapak hastalığı olması, 5 hasta ciddi kalp yetmezliği nedeniyle hastanede yatarak tedavi görmesi, 4 hasta kapak operasyonu yapılmış olması, 3 hasta hemodiyaliz programında olması, 6 hastanın düzenli takibi olmaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Bu grup içinde 2 hasta izlenmiş olmasına karşın kronik atriyal fibrilasyon tanısı ile yaklaşık 2 yıldır hız kontrolü stratejisi ile izlenen fakat holter EKG de Paroxismal atriyal fibrilasyon olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 38 hasta ortalama kalp hızına göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 de ortalama kalp hızı ≤ 80 vuru/dk olan 'sıkı kalp hızı kontrolü grubu' ve grup 2 ise ortalama kalp hızı >80 vuru/dk üzerinde olan 'ılımlı kalp hızı kontrolü grubu' olarak tanımlandı.

Bu iki grup demografik özellikleri, klinik özellikleri, BNP ve EKO parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Grup 1 de hastaların 12'si (%48) erkek, 13'ü (%52) kadın toplam 25 hasta vardı. Bu 25 hastanın yaş ortalaması 71,4 yıl idi. Bu gruptaki olguların 12' sinde (%48) DM, 20'sinde (%80) Hipertansiyon, 13'ünde (%52) hiperlipidemi, 1'inde (%4) Kronik böbrek yetmezliği, 4'ünde (%16) KAH, 3'ünde (%12) inme, 5'inde (%20) sigara, 8'inde (%32) KOAH öyküsü vardı. Grup 1 de ki hastaların ortalama boyu 166,2 cm ve ortalama kilosu 83,4 kg idi. Ortalama takip süresi $115,3 \pm 43,9$ (min:55, max:197) gündü.

Grup 2 de hastaların 9'u (%69,2) erkek, 4'ü (%30,8) kadın toplam 13 hasta vardı. Bu 13 hastanın yaş ortalaması 66,4 yıl idi. Bu gruptaki olguların 6'sında (%46,2) DM, 13'ünde (%2) Hipertansiyon, 5'inde (%38,5) hiperlipidemi, 2'sinde (%15,2) Kronik böbrek yetmezliği, 1'inde (%7,7) KAH, 1'inde (%7,7) inme, 3'ünde (%23,1) sigara, 4'ünde (%30,8) KOAH öyküsü vardı. Grup 2 de ki hastaların ortalama boyu 168,5 cm ve ortalama kilosu 83,3 kg idi. Ortalama takip süresi $115,3 \pm 30,3$ (min:86, max:182) gündü. Grup 1 ve grup 2 deki hastaların demografik özellikleri tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri.

Özellik	Grup 1 n:25	Grup 2 n:13	P değeri
Yaş	71,4	66,4	0,110
E	12(%48)	9(%69,2)	0,183
K	13(%52)	4(%30,8)	
DM	12(%48)	6(%46,2)	0,593
HT	20(%80)	13(%2)	0,106
HL	13(%52)	5(%38,5)	0,327
KBY	1(%4)	2(%15,2)	0,265
KAH	4(%16)	1(%7,7)	0,433
İnme	3(%12)	1(%7,7)	0,576
Sigara	5(%20)	3(%23,1)	0,568
KOAH	8(%32)	4(%30,8)	0,619
Boy(cm)	166,2	168,5	0,345
Kilo(kg)	83,4	83,3	0,314
Takip süresi (gün)	115,3±43,9	115,3±30,3	0,879

E:Erkek, K:Kadın, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Grupların medikal tedavi yönünden karşılaştırılması

Hastalar hız kontrolü strateji ile takip edilirken klavuz önerilerine uyularak medikal tedavi verilmiştir. Tedavi açısından bakıldığında grup 1 de ki hastalardan 11'i (%44) yalnız β -bloker, 1'i (%4) yalnız Ca-kanal blokeri, 7'si (%28) β -bloker+digoxin, 4'ü (%16) Ca-kanal blokeri+digoxin, 2'si (%8) β -bloker+digoxin+Ca-kanal blokeri kullanmaktaydı. Grup 2 de ki hastaların 5'i (%38,7) yalnız β -bloker, 7'si (%53,8) β -bloker+digoxin, 1'i (%7,7) β -bloker+Ca-kanal blokeri kullanmaktaydı.(tablo 10)

Tablo 10. Hız kontrolünde kullanılan ilaçlar.

İlaç	Grup 1	Grup 2
β-bloker	11(%44)	5(%38,7)
Digoxin	0(%0)	0(%0)
Ca-kanal blokeri	1(%4)	0(%0)
B-bloker ve Digoxin	7(%28)	7(%53,8)
B-bloker ve Ca-kanal blokeri	0(%0)	1(%7,7)
Ca-kanal blokeri ve Digoxin	4(%16)	0(%0)
B-blokeri, Ca-kanal blokeri ve Digoxin	2(%8)	0(%0)

Grup 1 (sıkı kalp hızı kontrolü) olgularının başlangıç ve takip kalp hızına göre karşılaştırılması

A-Kalp Hızı ve BNP

Grup 1 hastaların başlangıç ve sıkı kalp hızı kontrolü sonrasındaki kalp hızı ve BNP değeri karşılaştırıldı. Hastaların sıkı hız kontrolü öncesi ortalama BNP değeri 392 ± 272 pg/dl, sıkı hız kontrolü sonrası BNP değeri 249 ± 224 pg/dl olarak ölçüldü ve bu fark istatistik olarak anlamlıydı($p<0,001$). Ortalama kalp hızı başlangıçta $101\pm 16,3$ vuru/dk, sıkı hız kontrolü sonrası ortalama kalp hızı $77\pm 5,2$ vuru/dk ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p<0,001$). Aktifken kalp hızı başlangıçta ortalama 125 ± 24 vuru/dk, sıkı hız kontrolü sonrası ise 97 ± 12 vuru/dk ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p<0,001$). İstirahatte iken ortalama kalp hızı sıkı hız kontrolü öncesi 75 ± 16 vuru/dk, sıkı hız kontrolü sonrası 59 ± 6 vuru/dk ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p<0,001$).

B-EKO Parametreleri

Grup 1de ki hastaların EF değerleri başlangıçta ve sıkı hız kontrolü sonrasında benzerdi (%56,8-%56,9; $p:0,714$). LVESV sıkı hız kontrolü öncesi $59\pm 8,9$ ml, sıkı hız kontrolü sonrası $57,8\pm 9,4$ ml ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p:0,017$). LVEDV sıkı hız kontrolü öncesi $119,7\pm 19,7$ ml, sıkı hız kontrolü sonrası 116 ± 18 ml ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p<0,001$). RVED alan sıkı hız kontrolü öncesi $18,8\pm 7$ cm², sıkı hız kontrolü sonrası $18,3\pm 6,3$ cm² ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi($p: 0,205$). LA alanı sıkı hız kontrolü öncesi $30,7\pm 7,4$ cm², sıkı hız kontrolü sonrası $29,8\pm 7,3$ cm² ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p:0,004$). RA alanı sıkı hız kontrolü öncesi $23,4\pm 5,6$ cm², sıkı hız kontrolü sonrası $22,6\pm 5,4$ cm² ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p:<0,001$). Sıkı hız kontrolü

yapılması ile hastaların ortalama LVEDV, RVED alanı, LA alanı ve RA alanı da anlamlı azalma izlendi.

Hastaların EKO takibinde değerlendirilen **diyastolik parametreleri** karşılaştırıldı. Sıkı hız kontrolü ile E pik hızı başlangıca göre artmış ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($125,1\pm 31$ cm/sn, $130,1\pm 30$ cm/sn; p: 0,002). Sıkı hız kontrolü ile DT başlangıca göre artmış fakat aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi ($196,3\pm 50,1$ msn, $202\pm 51,8$ msn; p: 0,176). Sıkı hız kontrolü ile MVPR başlangıca göre artmış fakat aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi ($57,5\pm 12,5$ cm/sn, $59,2\pm 13,1$ cm/sn; p: 0,069). Sıkı hız kontrolü ile e'S başlangıca göre anlamlı değişme izlenmedi ($12,1\pm 2,8$ cm/sn, $12,0\pm 3,0$ cm/sn; p: 0,879). Septal Sm de başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi ($8,0\pm 2,0$ cm/sn, $8,2\pm 1,9$ cm/sn; p: 0,195). Sıkı hız kontrolü ile e'L başlangıca göre anlamlı değişme izlenmedi ($11,4\pm 3,2$ cm/sn, $11,4\pm 3,1$ cm/sn; p: 0,493). Lateral Sm de başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi ($7,6\pm 1,5$ cm/sn, $7,5\pm 1,4$ cm/sn; p: 0,716). Sıkı hız kontrolü ile IVRT başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi ($63\pm 11,3$ msn, $63\pm 10,6$ msn; p: 0,974). Hastaların E/e'S oranında başlangıca göre artış izlendi ve bu artış istatistik olarak anlamlıydı ($10,9\pm 3,6$; $11,5\pm 3,8$; p: 0,032). Hastaların E/e'S oranında başlangıca göre artış izlendi ve bu artış istatistik olarak anlamlıydı ($11,8\pm 4,2$; $12\pm 4,2$; p: 0,025). Bu oranlarda artış E pik hızında artış ile ilişkiliydi. (Tablo 11)

Tablo 11 Grup 1 de ki hastaların klinik, ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	İlk ölçüm	İkinci ölçüm	p değeri
BNP(pg/dl)	392±272	249±224	<0,001
Ortalama HR(vuru/dk)	101±16,3	77±5,2	<0,001
Aktif HR(vuru/dk)	125±24	97±12	<0,001
İstirahat HR(vuru/dk)	75±16	59±6	<0,001
EF%	56,8	56,9	0,714
LV ESV (ml)	59±8,9	57,8±9,4	0,017
LV EDV (ml)	119,7±19,7	116±18	<0,001
RV EDA(cm2)	18,8±7	18,3±6,3	0,205
LAA(cm2)	30,7±7,4	29,8±7,3	0,004
RAA(cm2)	23,4±5,6	22,6±5,4	<0,001
E(cm/sn)	125,1±31	130,1±30	0,002
DT(msn)	196,3±50,1	202±51,8	0,176
MVPR(cm/sn)	57,5±12,5	59,2±13,1	0,069
e'S(cm/sn)	12,1±2,8	12,0±3,0	0,879
Sm S(cm/sn)	8,0±2,0	8,2±1,9	0,195
e'L(cm/sn)	11,4±3,2	11,4±3,1	0,493
Sm L(cm/sn)	7,6±1,5	7,5±1,4	0,716
IVRT(msn)	63±11,3	63±10,6	0,974
PAB(mmHg)	29,4±5,8	29,2±5,1	0,655
E/e'L	10,9±3,6	11,5±3,8	0,032
E/e'S	11,8±4,2	12±4,2	0,025

LVESV: Sol ventrikül end sistolik volümü, LVEDV: Sol ventrikül end diyastolik volümü, RVEDA: Sağ ventrikül end diyastolik alanı, LA ALANI: Sol atriyum alanı, RA ALANI: Sağ atriyum alanı, PAB: Pulmoner arter basıncı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselarasyon zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, BNP: Brain natriüretik peptit

Grup 2 (ılımlı kalp hızı kontrolü) olgularının başlangıç ve takip kalp hızına göre karşılaştırılması

A-Kalp Hızı ve BNP

Grup 2 hastaların başlangıç ve sıkı kalp hızı kontrolü sonrasındaki kalp hızı ve BNP değeri karşılaştırıldı. Hastaların başlangıç ortalama BNP değeri 265±142,6 pg/dl, takipte BNP değeri 389,5±191,5 pg/dl olarak ölçüldü. Grup 2 olgularında BNP de artış izlendi ve bu fark istatistik olarak anlamlıydı (p:0,01). Ortalama HR de izlemde anlamlı fark izlenmedi (94,6±6,8 vuru/dk;

94,2±5,9 vuru/dk; p: 0,697). Aktifken ortalama kalp hızında başlangıca göre azalma izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(123,2±13,7 vuru/dk, 110,8±17,9 vuru/dk; p: 0,005). İstirahatte ortalama kalp hızı başlangıçta 76,1±4,3 vuru/dk, takipte kalp hızı 77,1±3,7 vuru/dk olarak izlendi ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi(p:0,516).

B-EKO Parametreleri

Grup 2 hastaların EF değerleri başlangıç ve sonrasında benzerdi (%57,9; %57,8; p: 0,88). İlimli kalp hızı kontrolü olan grupta LVESV başlangıçta 60,5±7,2 ml ve takipte 60±8,8 ml olarak ölçüldü ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi (p:0,565). İlimli kalp hızı kontrolü olan grupta LVEDV başlangıçta 127±13,1 ml, takipte 127,3±15,8 ml olarak ölçüldü ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi (p:0,868). RVED alanı başlangıçta 20,3±5,5 cm², takip sonrası 20,6±6,2 cm² olarak ölçüldü ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi(p:0,354). LA alanı başlangıçta 31,4±11,6 cm², takipte 32±12,5 cm² ölçüldü. Başlangıca göre artış izlendi fakat aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi(p:0,094). RA alanında başlangıca göre artış izlendi(23,3±4,5 cm²; 24,1±5,3 cm²) ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı (p:0,034).

Grup 2 de E pik hızı başlangıca göre artmış fakat aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi (130,2±25,2 cm/sn; 132,9±14,2cm/sn; p:0,099). İlimli kalp hızı kontrolü olan grupta DT başlangıca göre azalmıştı, fakat aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi (219,8±51,7 msn; 216,5±61 ms; p:0,181). Bu grupta MVPR başlangıca göre azalmıştı, fakat aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi (68,3±14,2 cm/sn; 66,5±14,9 cm/sn; p:0,130). İlimli kalp hızı kontrolü olan grupta e'S başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi(10,5±1,5 cm/sn; 10,6±1,5 cm/sn; p:0,455). Septal Sm de başlangıca göre anlamlı değişim olmadı(7,2±1,4 cm/sn; 7,2±1,4 cm/sn; p:0,574). İlimli kalp hızı kontrolü olan grupta e'L başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi(12±2,1 cm/sn; 12,4±1,1cm/sn; p:0,916). Lateral Sm de başlangıca göre anlamlı değişim olmadı(7,4±1,1 cm/sn; 7,4±1,1 cm/sn; p:0,700). IVRT başlangıca göre anlamlı değişim olmadı (67,8±14,2 ms; 66,8±13,4 ms; p:0,258). Hastaların ortalama E/e'S oranında başlangıca göre artış izlendi ve bu artış istatistik olarak anlamlıydı (10,9±3,6; 11,5±3,8; p:0,032). Hastaların E/e'S ve E/e'L oranlarında başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 11,2±3,8; 11,5±4,4; p:0,382- 12,6±2,7; 12,7±2,9; p:0,600). (tablo 12)

Tablo 12 Grup 2 de ki hastaların klinik, ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	İlk ölçüm	İkinci ölçüm	P değeri
BNP(pg/dl)	265±142,6	389,5±191,5	0,01
Ortalama HR(vuru/dk)	94,6±6,8	94,2±5,9	0,697
Aktif HR(vuru/dk)	123,2±13,7	110,8±17,9	0,005
İstirahat HR(vuru/dk)	76,1±4,3	77,1±3,7	0,516
EF%	57,9±3,6	57,8±4,4	0,88
LV ESV (ml)	60,5±7,2	60±8,8	0,565
LV EDV (ml)	127±13,1	127,3±15,8	0,868
RVEDA cm2	20,3±5,5	20,6±6,2	0,354
LAAcm2	31,4±11,6	32±12,5	0,094
RAA cm2	23,3±4,5	24,1±5,3	0,034
E(cm/sn)	130,2±25,2	132,9±14,2	0,099
DT(msn)	219,8±51,7	216,5±61	0,181
MVPR(cm/sn)	68,3±14,2	66,5±14,9	0,130
e'S(cm/sn)	10,5±1,5	10,6±1,5	0,455
Sm S(cm/sn)	7,2±1,4	7,2±1,4	0,574
e'L(cm/sn)	12±2,1	12,4±1,1	0,916
Sm L(cm/sn)	7,4±1,1	7,4±1,1	0,700
IVRT(msn)	67,8±14,2	66,8±13,4	0,258
PAB(mmHg)	30,6±5,6	32,3±6,6	0,180
E/e'L	11,2±3,8	11,5±4,4	0,382
E/e'S	12,6±2,7	12,7±2,9	0,600

LVESV: Sol ventrikül end sistolik volümü, LVEDV: Sol ventrikül end diyastolik volümü, RVEDA: Sağ ventrikül end diyastolik alanı, LAA: Sol atriyum alanı, RAA: Sağ atriyum alanı, PAB: Pulmoner arter basıncı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselasyon zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, BNP: Brain natriüretik peptid

Gruplar arası karşılaştırma

İki grup kalp hızı, BNP ve EKO parametrelerinde ki ortalama değişimler hesaplanarak birbiri ile kıyaslandı. BNP de ortalama değişim grup 1 de ortalama 143,8±167,4 pg/dl azalma olurken grup 2 de 124,5±145,6 pg/dl artış izlendi ve iki grup arasındaki bu fark istatistik olarak anlamlıydı (p:<0,001). Grup 1 de aktifken ortalama kalp hızında azalma grup 2 den fazlaydı ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi(27,7±22,9 vuru/dk; 12,4±12,9 vuru/dk; p:0,079). Ortalama kalp hızında azalma grup 1 olgularında (23,9±17,4 vuru/dk) grup 2 den (1,15±4,1 vuru/dk) belirgin olarak fazlaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p:<0,001). Grup 1

olgularında istirahatte ortalama kalp hızında azalma ($16,1\pm 15$ vuru/dk) olurken grup 2 de artış ($0,9\pm 4,9$ vuru/dk) eğiliminde olup fark istatistik olarak anlamlıydı ($p: <0,001$).

Diyastolik parametrelerde ki değişimler değerlendirildiğinde grup 1 de E pik hızı $4,95\pm 8,2$ cm/sn artış, grup 2 de $2,7\pm 5,6$ cm/sn artış izlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,785$). Doku doppler ölçümünde grup 1 de e'septal ve e'lateral de azalma izlendi ($0,08\pm 0,98$ cm/sn; $0\pm 0,67$ cm/sn). Grup 2 de e'septal ve e'lateral de artış izlendi ($0,13\pm 0,5$ cm/sn; $0,23\pm 1,27$ cm/sn). İki grup arasında e' septal ve e' lateral arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,447$ v $p:0,785$).

Her iki hasta grubu kalp boşluklarındaki değişim açısından karşılaştırıldı. Grup 1 de LVESV de ortalama $1,26\pm 2,45$ ml azalma olurken grup 2 de $0,5\pm 3,1$ ml azalma izlendi ve iki grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,429$). Grup 1 de LVEDV de $3,7\pm 3,1$ ml azalma, grup 2 de $0,2\pm 5,2$ ml artış izlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,03$). Grup 1 de RVED alanda $0,43\pm 1,68$ cm² azalma, grup 2 de $0,2\pm 1$ cm² artış izlendi, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,104$). Grup 1 de LA alanında $0,89\pm 1,4$ cm² azalma, grup 2 de $0,76\pm 1,5$ cm² artış izlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,01$). Grup 1 de RA alanında $0,8\pm 0,9$ cm² azalma, grup 2 de $0,7\pm 1,1$ cm² artış izlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Her iki grubun klinik ve laboratuvar değerlerindeki ortalama değişim tablo 13'de gösterilmiştir. Her iki grubun başlangıç ve takip sonundaki kalp hızı, BNP ve EKO parametrelerinin karşılaştırılması tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 13 Gruplar arası klinik ve laboratuvar değerlerdeki ortalama değişim

Değişkenler *	Grup 1	Grup 2	P değeri
Δ BNP	-143,8 \pm 167,4	124,5 \pm 145,6	<0,001
Δ Aktif HR	-27,7 \pm 22,9	-12,4 \pm 12,9	0,079
Δ Ortalama HR	-23,9 \pm 17,4	-1,15 \pm 4,1	<0,001
Δ İstirahat HR	-16,1 \pm 15	0,9 \pm 4,9	<0,001
Δ E	4,95 \pm 8,2	2,7 \pm 5,6	0,785
Δ e'S	-0,08 \pm 0,98	0,13 \pm 0,5	0,447
Δ e'L	-0 \pm 0,67	0,23 \pm 1,27	0,785
Δ LVESV	-1,26 \pm 2,45	-0,5 \pm 3,1	0,429
Δ LVEDV	-3,7 \pm 3,1	0,2 \pm 5,2	0,03
Δ RVEDA	-0,43 \pm 1,68	0,2 \pm 1	0,104
Δ LA A	-0,89 \pm 1,4	0,76 \pm 1,5	0,01
Δ RA A	-0,8 \pm 0,9	0,7 \pm 1,1	<0,001

* Δ :ikinci ölçüm- ilk ölçüm

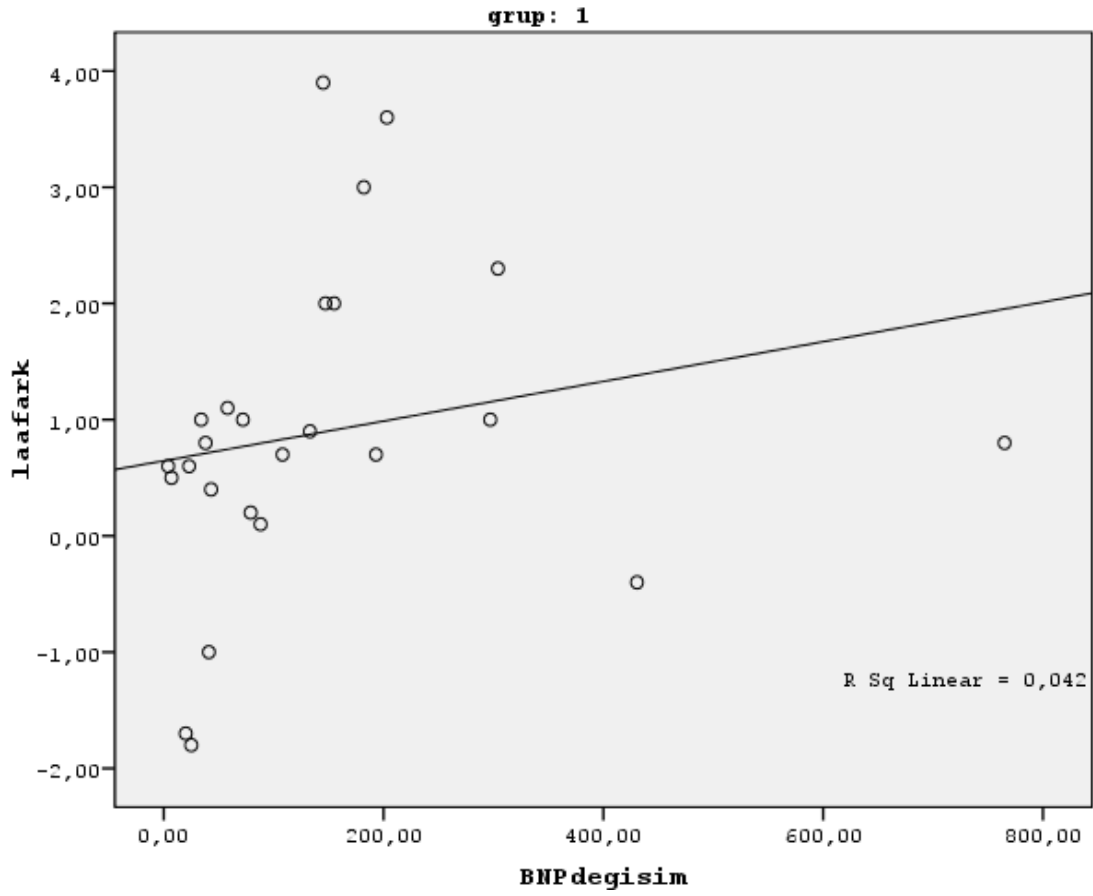
Tablo 14. İki grubun başlangıç ve takip sonrası kalp hızı, BNP ve EKO parametrelerinin karşılaştırması.

Değişkenler	İlk ölçüm			İkinci ölçüm		
	Grup 1	Grup 2	P değeri	Grup1	Grup 2	P değeri
BNP(pg/dl)	392±272	265±142,6	0,161	249±224	389,5±191,5	0,005
Ortalama HR(vuru/dk)	101±16,3	94,6±6,8	0,175	77±5,2	94,2±5,9	<0,001
Aktif HR(vuru/dk)	125±24	123,2±13,7	0,902	97±12	110,8±17,9	0,021
İstirahat HR(vuru/dk)	75±16	76,1±4,3	0,450	59±6	77,1±3,7	<0,001
EF%	56,8	57,9±3,6	0,450	56,9	57,8±4,4	0,331
LV ESV (ml)	59±8,9	60,5±7,2	0,498	57,8±9,4	60±8,8	0,442
LV EDV (ml)	119,7±19,7	127±13,1	0,140	116±18	127,3±15,8	0,072
RV EDA (cm2)	18,8±7	20,3±5,5	0,382	18,3±6,3	20,6±6,2	0,191
LA A (cm2)	30,7±7,4	31,4±11,6	0,580	29,8±7,3	32±12,5	0,255
RA A (cm2)	23,4±5,6	23,3±4,5	0,914	22,6±5,4	24,1±5,3	0,281
E(cm/sn)	125,1±31	130,2±25,2	0,508	130,1±30	132,9±14,2	0,735
DT(msn)	196,3±50,1	219,8±51,7	0,190	202±51,8	216,5±61	0,498
MVPR(cm/sn)	57,5±12,5	68,3±14,2	0,360	59,2±13,1	66,5±14,9	0,234
e'S(cm/sn)	12,1±2,8	10,5±1,5	0,136	12,0±3,0	10,6±1,5	0,152
Sm S(cm/sn)	8,0±2,0	7,2±1,4	0,230	8,2±1,9	7,2±1,4	0,076
e'L(cm/sn)	11,4±3,2	12±2,1	0,139	11,4±3,1	12,4±1,1	0,113
Sm L(cm/sn)	7,6±1,5	7,4±1,1	0,853	7,5±1,4	7,4±1,1	0,963
IVRT(msn)	63±11,3	67,8±14,2	0,394	63±10,6	66,8±13,4	0,430
PAB(mmHg)	29,4±5,8	30,6±5,6	0,575	29,2±5,1	32,3±6,6	0,127
E/e'L	10,9±3,6	11,2±3,8	0,047	11,5±3,8	11,5±4,4	0,202
E/e'S	11,8±4,2	12,6±2,7	0,633	12±4,2	12,7±2,9	0,569

LVESV: Sol ventrikül end sistolik volümü, LVEDV: Sol ventrikül end diyastolik volümü, RVEDA: Sağ ventrikül end diyastolik alanı, LAA: Sol atriyum alanı, RAA: Sağ atriyum alanı, PAB: Pulmoner arter basıncı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselasyon zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, BNP: Brain natriüretik peptit

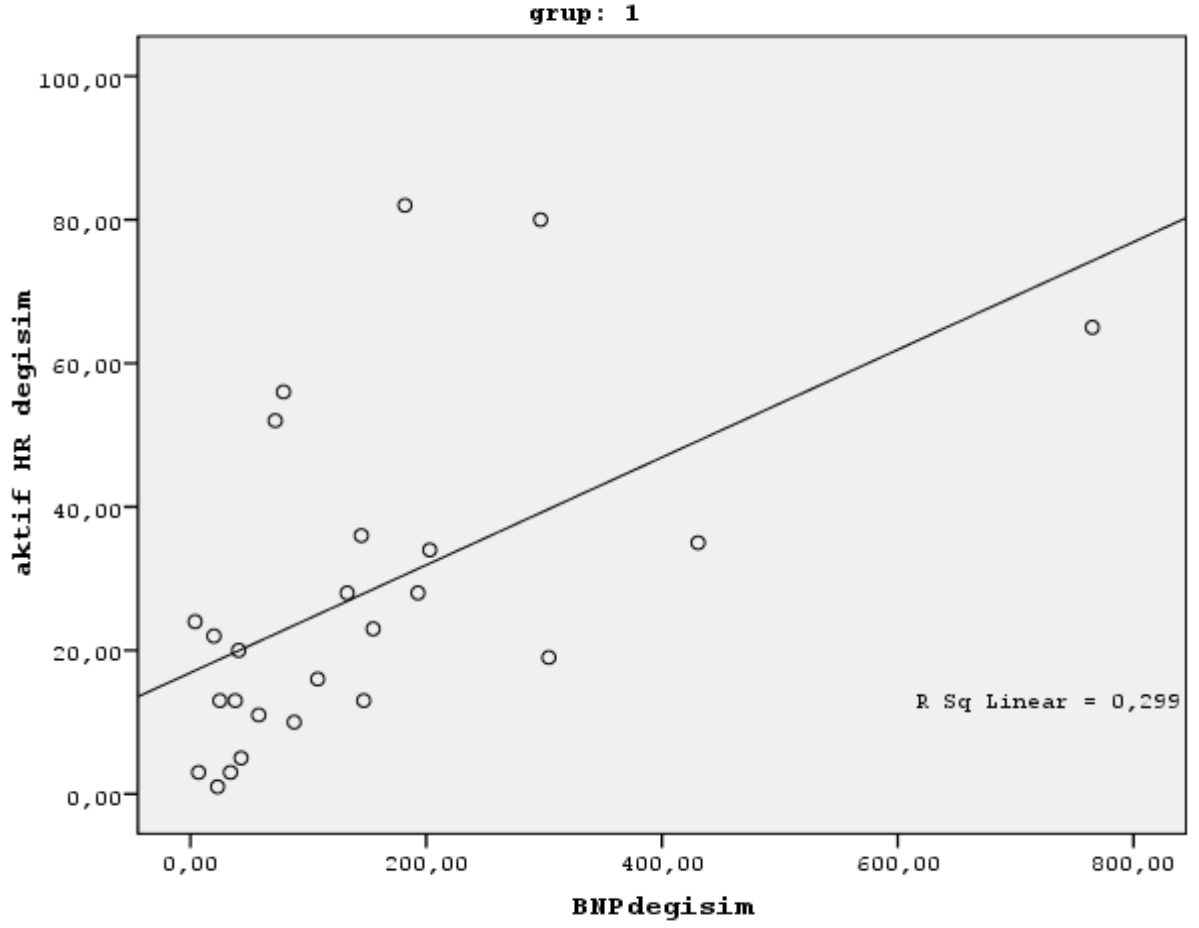
Kalp hızı değişimi, BNP ve kardiyak volüm ölçümlerinin korelasyonu

Korelasyon analizinde grup 1 de BNP de değişim ile LA alanındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde ilişki olduğu izlendi($p:0,015$, $r:0,481$).



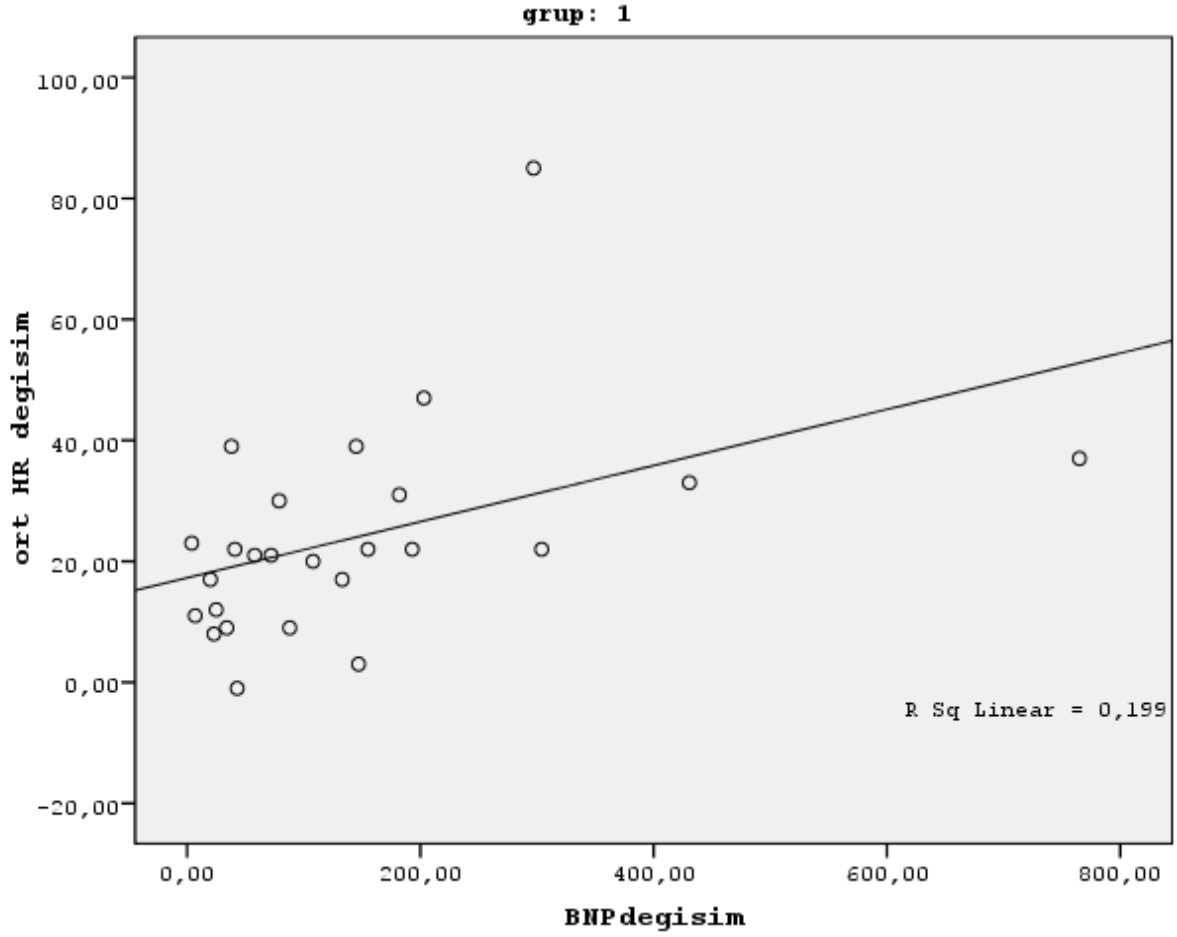
şekil 4. Grup 1 de BNP değişimi ve LA alanındaki değişiminin korelasyon analizi.

Grup 1 hastalarda BNP değişimi ile aktifken ortalama kalp hızı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif güçlü ilişki izlendi($p:0,001$, $r:0,61$).



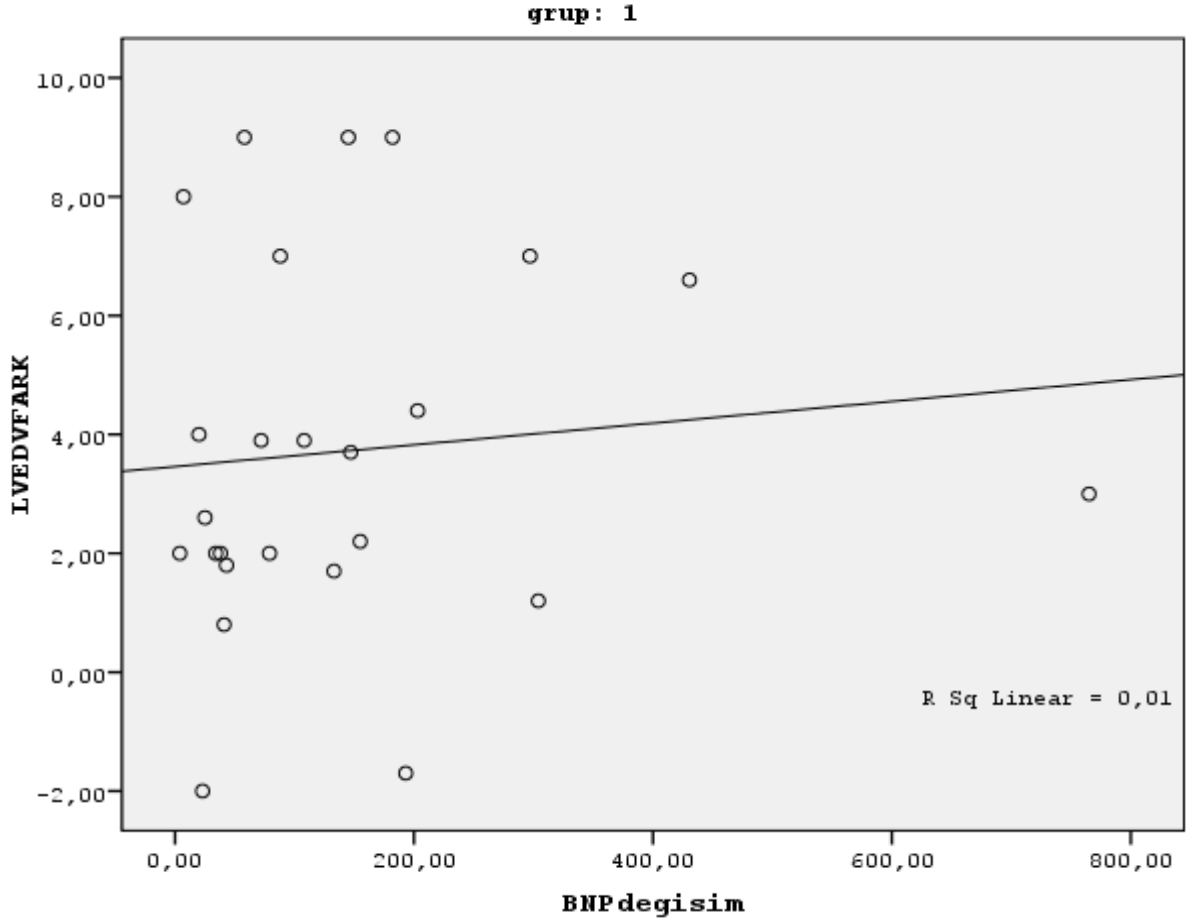
şekil 5. Grup 1 BNP değişimi ve aktifken ortalama kalp hızı değişiminin korelasyon analizi.

Grup 1 hastalarda ki ortalama BNP değişimi ile ortalama kalp hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde ilişki izlendi($p:0,008$, $r:0,515$).



şekil 6. Grup 1 BNP değişimi ve ortalama kalp hızı değişiminin korelasyon analizi

Grup 1 hastaların BNP değişimi ile LVEDV arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif zayıf ilişki izlendi(p:0,64, r:0,143)



şekil 7. Grup 1 BNP değişimi ve LVEDV değişiminin korelasyon analizi

TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon tedavisinde hız ve ritim tedavi stratejisi birçok araştırma ile incelenmiştir. Fakat hız stratejisi ile izlenen hastalarda optimal kalp hızının ne olması gerektiği ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Yakın zamanda sonuçlanan RACE II çalışması ile bu soruya cevap aranmıştır. Çalışmaya 614 hasta alınmış ve bu hastalar sıkı hız kontrolü (n:303) ve ılımlı kalp hızı kontrolü (n:311) gruplarına ayrılmıştır (51). Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanması planlanan hasta grubunda ortalama kalp hızı ≤ 80 vuru/dk, ılımlı kalp hızı kontrolü sağlanması planlanan hasta grubunda ise ortalama kalp hızı ≥ 80 vuru/dk ile ≤ 110 vuru/dk arasında tutulması hedeflenmiştir. Primer son nokta olan KV ölüm, kalp yetmezliği, inme, sistemik embolizm, majör kanama, PM ve ICD implantasyonu açısından ortalama 3 yıllık izlemde sıkı kalp hızı ve ılımlı kalp hızı kontrolü yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş (n:38 (%1,9), n:43 (%14,9) p:0.84). Sıkı kalp hızı kontrolü grubunda daha sık ziyaret yapılma gerekliliği ve tedavinin yan etkilerinin daha fazla olması nedeniyle ek mali yük getirdiği saptanmıştır. RACE II çalışmasına 'lone AF' hastaları alınmıştır. Bu hasta grubunda sıkı kalp hızı kontrolünün ek yararı saptanmamasına rağmen tedavinin hastaların semptomlarına ve eşlik eden hastalıklarına göre kişiselleştirilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda kalıcı atriyal fibrilasyonu olup, sistolik kalp yetmezliği ve ağır kapak hastalığı eşlik etmeyen olgularda sıkı kalp hızı kontrolünün BNP ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Bizim çalışmamızda ortalama 3 aylık izlem süresi sonunda hastalarda sıkı kalp hızı kontrolü (ortalama kalp hızı ≤ 80 vuru/dk) sağlanması ile BNP değerlerinde ortalama $143,8 \pm 167,4$ pg/dl düşüş izlendi. Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastalarda ise tam tersine ortalama $124,5 \pm 145,6$ pg/dl artış izlendi. Her iki gruptaki hastalar başlangıçta benzer demografik, klinik ve ekokardiyografik özelliklere sahipti. Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların kalp hızlarındaki azalmaya BNP'deki azalmanın eşlik ettiği izlendi. Özellikle BNP değişimi ile aktifken ortalama kalp hızı değişiminin korelasyon analizinde iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif güçlü ilişki izlendi (p:0,001, r:0,61). BNP ve ortalama kalp hızı arasında da orta derecede anlamlı korelasyon saptandı (p:0,008, r:0,515). Wozakowska-Kapłon B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (127) Permenant AF ve persistan AF li hastalarda egzersiz sırasında BNP salınımını incelemek için 42 hasta permenant AF, 77 hasta persistan AF ve 20 sinüs ritmi olan hasta kontrol grubu efor testi öncesi ve sonrası natriüretik peptit değerleri karşılaştırılmıştır. Çoklu regresyon analizi ile ANP düzeyleri ve sol atriyal volüm (p = 0.0001),

maksimal kalp hızı ($p = 0.0036$) ve NYHA sınıf ($p < 0.0001$) arasında bir ilişki gösterilmiştir. Persistan AF ve permanent AF grubunda kontrol grubuna göre egzersiz ile ortalama BNP artışı daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (18.9 ± 27.6 pg/dl; 23.4 ± 32.6 pg/dl; 2.2 ± 1.6 pg/dl; $p:0.0043$). Çalışmamızda egzersiz ile ifade edilen aktifken kalp hızındaki azalmanın BNP de azalmayla ilişkisinin güçlü olduğu izlendi.

RACE II çalışmasında ılımlı kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların LA çapında ortalama $0,8$ mm ($46,4 \pm 6,6$ mm; $47,1 \pm 6,6$ mm) artış izlenirken sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan hasta grubunda ise $0,8$ mm ($46,1 \pm 7,2$ mm; $45,3 \pm 6,8$) azalma izlendi. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşı iki grup arasında ortalama $1,6$ mm fark olduğu izlenmiştir ($p:0,09$). RACE II çalışmasında LA volümü ılımlı kalp hızı kontrolü sağlanan grupta ortalama $5,0$ ml ($71,7 \pm 26,6$ ml; $76,7 \pm 24,9$ ml) artış olduğu izlendi. Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan hasta grubunda ise ortalama $1,7$ ml ($72,6 \pm 27,5$ ml; $74,3 \pm 25,5$ ml) artış olduğu izlendi. Her iki grupta da LA volümlerinde artış olmasına rağmen sıkı kalp hızı ile LA volümünde artış istatistiksel anlamlı olmamakla ($p:0,88$) beraber ılımlı kalp hızına göre daha az olduğu izlendi. RACE II çalışmasında sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan hasta grubunda LV diyastol sonu çapında ortalama $1,4$ mm ($51,5 \pm 7,4$ mm; $50,1 \pm 6,7$ mm) azalma izlenirken ılımlı kalp hızı kontrolü sağlanan hasta grubunda ortalama $0,3$ mm ($51,1 \pm 7,4$ mm; $50,8 \pm 6,9$ mm) azalma izlendi. Her iki grupta LV diyastol sonu çapında azalma izlenmesine rağmen sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p:0,24$) bir azalma izlendi. Çalışmamızda sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan grupta LVEDV de ortalama $3,7 \pm 3,1$ ml azalma sağlandı. Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanamayan grupta ise $0,2 \pm 5,2$ ml artış izlenmiştir ($p:0,03$). Benzer şekilde sıkı kalp hızı kontrolü ile LA alanında $0,89 \pm 1,4$ cm² azalma olduğu izlendi. Fakat sıkı kalp hızı kontrolü sağlanamayan grupta ise $0,76 \pm 1,5$ cm² artış izlendi ($p:0,01$). Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanması ile RA alanında $0,8 \pm 0,9$ ml azalma izlenirken sıkı kalp hızı kontrolü sağlanamayan hasta grubunda ise ortalama $0,7 \pm 1,1$ cm² artış izlenmiştir. Kalp volümlerindeki bu azalmanın BNP deki azalmayla yakından ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar uzun vadede sıkı kalp hızı kontrolü ile taşikardinin tetiklediği kalbin yapısal değişikliklerini durdurabileceğini hatta geri çevirebileceğini düşündürmektedir. Kalp hızı yüksek seyreden grupta ise taşikardinin yarattığı yapısal değişikliklerin devam ettiği izlendi.

Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi sistolik disfonksiyona göre daha zordur. EKO ile mitral kapak ve pulmoner ven dolum desenleri, doku doppler dörüntüleme kullanılarak diyastolik parametreler değerlendirilmektedir. Atriyal fibrilasyonda sol atriyumun hemodinamik etkisinin olmaması, düzensiz kalp ritmi ve LV dolum değişkenliği nedeniyle diyastolik

disfonksiyon değerlendirmesi zorlaşmaktadır. Kalp yetmezliği olmayan AF hastalarında diyastolik disfonksiyon varlığı daha yüksek BNP değeri ile tanınabilir(128). Bakowski D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (129) AF'li hastalarda EKO ile diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde zorluk nedeniyle ANP ve BNP düzeylerinin diyastolik disfonksiyonu tesbit edebileceği düşünülmüştür. Persistan AF'li 42 hastaya kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlanınca 30. günde diyastolik disfonksiyon açısından değerlendirilmiş ve 15 hastada EKO ile normal diyastolik fonksiyon 27 hastada diyastolik disfonksiyon izlenmiş. İki hasta grubu kardiyoversiyon öncesi BNP değerlendirildiğinde diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda BNP ortalama $145,6 \pm 49,6$ pg/dl, normal diyastolik fonksiyonu olan hasta grubunda $49,5 \pm 14,7$ pg/dl olarak ölçülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark izlenmiş ($p < 0,001$) ve AF'li hastalarda yüksek BNP değerlerinin diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamıza alınan 38 hastanın başlangıçta sıkı kalp hızı kontrolü sağlanan grupta başlangıçta 392 ± 272 pg/dl ve ılımlı kalp hızı sağlanan grupta başlangıçta $265 \pm 142,6$ pg/dl olarak ölçülmüştür. Hastalarda EKO ile diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinin güçlüklerine rağmen BNP değerleri ile iki hasta grubunda da sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olmaması nedeniyle diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak yorumlanmıştır. Sıkı kalp hızı kontrolü ile BNP değerlerinde gözlenen düşüşün diyastolik fonksiyonlarda düzelmeye ilişkili olabileceği biçiminde düşünülebilirse de elde ettiğimiz ölçümler bu yorumu desteklememiştir.

Hastaların EKO ile değerlendirilen diyastolik parametrelerinde sıkı kalp hızı sağlanan grupta e'S başlangıçta $12,1 \pm 2,8$ cm/sn ve takip sonunda 12 ± 3 cm/sn olarak ölçüldü ($p:0,879$). Benzer olarak e'L de başlangıçta $11,4 \pm 3,2$ cm/sn ve takip sonrasında $11,4 \pm 3,1$ cm/sn olarak ölçüldü ($p:0,493$). Doku doppler dörüntüleme ölçülen değerlerde fark izlenmedi. Sıkı kalp hızı kontrolü sağlanmış grupta E pik hızında $4,95 \pm 8,2$ cm/sn artış izlendi ($125,1 \pm 31$ cm/sn; $130,1 \pm 30$ cm/sn; $p:0,002$). Bu artış ile E/e'S ($10,9 \pm 3,6$ cm/sn; $11,5 \pm 3,8$ cm/sn; $p:0,032$) ve E/e'L ($11,8 \pm 4,2$ cm/sn; $12 \pm 4,2$ cm/sn; $p:0,025$) değerinde de anlamlı artış izlendi. Bu artışın klinik anlamı net olmamakla beraber takip süresinin kısa olması ve ekokardiyograf arası ölçüm farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastaların uzun vadede takipleri ile klinik yarar değerlendirilebilir. Baba O. ve arkadaşlarının(130) yaptığı çalışmada permanent AF ve korunmuş LV EF li hastalarda E/e': >8 olan normal diyastolik fonksiyon, E/e': >15 olan hastalar diyastolik disfonksiyon ve E/e' 8-15 arası olan hastalar diyastolik disfonksiyonun belirsiz olduğu kabul edilerek 195 hastada BNP ve E/e' korelasyonu incelenmiştir. Lone AF ve korunmuş LV EF' si olan hastalarda ROC analizinde E/e' >15 tahmininde BNP düzeyinin 147 pg/dl cut off değeri %87,5 sensitivite ve %89,1 spesivite ile tahmin ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda bulunan

ortalama E/e' değeri 8-15 arası olarak belirlendi. Bu değerlerde diyastolik disfonksiyonu ortaya koymak için ek parametreye ihtiyaç var. Ancak AF'li hastalarda bu ek parametrelerin çoğu kullanılmamakta. Bu noktada uyumsuzluk, bu parametrenin tek başına bu aralıkta düşük sensitivite ve spesifisitesine bağlanabilir.

Çalışmamıza hasta dahil edilirken 2 hasta Paroxismal atriyal fibrilasyon olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalar 2 yıldan beri kronik atriyal fibrilasyon tanısı ile takip edilmekteydi. Bu hastaların 24 saatlik holter EKG kayıtlarında günün büyük kısmında atriyal fibrilasyon atağı yaşadığı ve belirli dönemlerde sinüs ritminde olduğu izlendi. Bu iki hastanın BNP değeri sırası ile 47 pg/dl ve 91 pg/dl olarak saptandı. Bu değerler çalışma grubumuzdaki ortalama BNP değerinden oldukça düşüktü. Yakın zamanda sonuçlanan bir çalışmada AF'li 473 hastanın BNP düzeyinin atriyal fibrilasyonun süresiyle olan ilişkisi değerlendirilmiştir(126). Hastaların BNP düzeyine göre değerlendirildiğinde BNP düzeyi >100 pg/ml 240 (51%), BNP >150 pg/ml 171 (36%), BNP >200 pg/ml 117 (25%), BNP >300 pg/ml 59 (13%) olarak kaydedilmiş. Kronik AF'li hastaların ortalama BNP düzeyinin paroxismal AF'li hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiş(140 pg/dl (83–207); 46 pg/dl (22–88); p<0,01) ve bu farkın yapısal kalp hastalığı varlığında da devam ettiği izlenmiş (198 pg/dl (124–348); 126 pg/dl(54–240); p<0,01). Bizim çalışmamızda da benzer olarak paroxismal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda BNP düzeyi anlamlı olarak kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalardan daha düşük olduğu izlendi. Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda BNP düzeyleri atriyal fibrilasyonun süresi hakkında bize bilgi verebilir. Bizim çalışmamızda paroxismal atriyal fibrilasyonu olan hastalar dahil edilmemiş olup atriyal fibrilasyonun zamanlaması açısından BNP düzeyinin yararı başka araştırmalarla incelenebilir.

RACE II çalışmasında sıkı kalp hızı kontrolü klinik olarak anlamlı fayda sağlamamasına karşın bu çalışmada sıkı kalp hızı kontrolü ekokaryografik ve laboratuvar bulguları ile anlamlı fayda sağlandığı ortaya konmamıştır. RACE II çalışmasında sıkı kalp hızı kontrolü grubunda kalp pili ihtiyacı olan bradikardi ve hastaneye yatışın fazla olması ayrıca sık ziyaret nedeniyle maliyetin artması göz önüne alınırsa kalıcı atriyal fibrilasyonda optimal kalp hızının ne olduğuna dair daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verilerin topluca değerlendirildiği ve bu yönlerden hastalar için ideal olan kalp hızının tanımlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rodney HF. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-78.
2. ESC 2010 Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86: 516–521.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.)
5. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28: 2803–2817.
6. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47: 285–289
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
9. Onat A: TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı, Orhan Matbaacılık Ltd Şti, Ağustos 2000.
10. 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.
11. 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.
12. 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;362:7-13.51
13. 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.

14. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-25.
15. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983-88.).
16. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28: 2803–2817
17. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54: 230-46.
18. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 883-91.
19. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129-35.)
20. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 2197-204.
21. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: Electrophysiological and electro-anatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;108:1461-68).
22. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95: 572-76.
23. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-32.
24. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10: 328-35.
25. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26: 1631-35.

26. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79: 815-16.
27. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in 52 patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-36.
28. 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.
29. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;2: 376-80.
30. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20: 552-71.
31. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;77: 260-65.
32. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)* 1994;86: 531-35.
33. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93: 1262-77.
34. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57: 563-570.
35. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Neurology* 1993;43: 32-36.
36. 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.
37. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation:

- identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 599-607.
38. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 1359-66
 39. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993;24: 1015-19.)
 40. 45. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 452-59.
 41. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardio-embolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of anti-thrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10: 39-43.
 42. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, et al. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;56: 61-70.
 43. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: Prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969-74.
 44. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LA ALANIOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288-93.
 45. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
 46. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
 47. Lonnholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2607-11.
 48. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.

49. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247-52.
50. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
51. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
52. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93: 1262-77.
53. 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.
54. 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.
55. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 183-87.
56. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-38.
57. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87: 346-49.
58. 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.
59. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69: 546–554.
60. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
61. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.

62. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-98.
63. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
64. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecularweight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119: 64-94.
65. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119: 220-27.
66. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;85: 3-11.
67. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, et al. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 249-54.
68. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, et al. 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.
69. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–678
70. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–999.
71. Sundt TM, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 1997;15: 739-48.
72. 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.
73. Wellens HJ, Lau CP, Luderitz B, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98: 1651-56.
74. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.

75. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003; 89: 18-23.
76. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function. *The Echo Manual*.1999; 45-57
77. Lionel H.Opie. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. *Braunwald's Heart Disease, A Textbook Of Cardiovascular Medicine*. Elsevier Health Science.7th Edition.2005; 474-478
78. Shannan K.Hamlin, Penelope S.Villars, Joseph T.Kanusky et al. Role Of Diastole In Left Ventricular Function: Diagnosis And Treatment. *Am J Critical Care*.2004;13: 453-468
79. William H.Gaasch, Michael R.Zile. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu. Rev. Med*.2004;55: 373-94
80. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996;132:648–56.
81. Nikitin NP, Witte KKA. Application of tissue Doppler Imaging in Cardiology. *Cardiology* 2004; 101:170-84.
82. Yamada H, Oki T, Mishiro Y, et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 574–81.
83. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, et al. The non invasive assessment of left ventricular diastolic dysfunction with two dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10: 271-292.
84. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, et al. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic PW doppler echocardiography in subjects without cardiac disease *Am J. Card*.1991; 67;1396 - 54. Appleton CP, Gonzales MS, Basnight MA Relationship of left atrial pressure and pulmonary venous flow velocities *J Am Soc. Echo*: 1994; 264;275.
85. Keren G, Sherez J, Megidish R;et al. Pulmonary venous flow pattern its relation to cardiac dynamics; a pulsed doppler echocardiographic study. *Circ*.1985; 71; 1105-11.
86. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, et al. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic PW doppler echocardiography in subjects without cardiac disease *Am J. Card*.1991; 67;1396.

87. De marchi SF, Boden muller M,Lai DL, et al. Pulmonary Venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart* 2001;85:23-29
88. Rossvoll O, Hatle LK, Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21: 1787-1796.
89. Plehn JF, Southworth J, Cornwell GG III. Brief report: atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med.* 1992;327:1570-1573.
90. Fleming AD, McDicken WN, Sutherland GR, et al. Assessment of color Doppler tissue imaging using test-phantoms. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20: 937-951.
91. Uematsu M,Miyatake K,Tanaka N,et al. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction; detection by two dimensional tissue doppler imaging technique *J Am Coll Card.*1995;26;217-223.
92. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic dysfunction using doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1753-1760.
93. Scalia GM, Melville RE, Burstow DJ, Clinical utility of color Doppler M-mode in the routine assessment of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1A-648A.
94. Garcia MJ, Smedira NG, Greengard NL, et al. Color M- mode doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation; animal and human validation *J. Am. Coll. Card.*:2000;35;201-208.
95. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Soc. Echo.*2000;13;902-909.
96. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. *Cardiovascular Drugs and Therapy*; 2003: 17: 41-52.
97. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4: 85-90.
98. Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
99. Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
100. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 251–259.

101. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130:229-39.
102. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic Peptides. *New England J Med* 1998; 339:321-328.
103. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al: 'A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with fallig wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Failure* 2001; 7: 21-9.
104. Yasue H, Yashimura M, Sumida H, et al. Localiztion and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patiens with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
105. Hama H, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64.
106. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in homans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
- 107.154. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearence receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metobolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271:R373-R380.
108. Marin Grez M, Fleming JT, Stenhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vazodilatation and post glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324:473-6.
109. Tonolo G, Richards AM, Manunta P, et al. Low dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* 1989; 80: 893-902.
110. Brunner La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, et al. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221-27.
111. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco Saenz R. Effect of atrial peptides on aldesterone production. *J Clin Invest* 1985; 76: 1807-11.
112. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.

113. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al.: Rapid transcriptional evation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy:evidence for BNP an emergency cardiac hormone aganist riculer overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-86.
114. Lunhner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular pession of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: 1684-92.
115. Francis GS, Benedict C, Jhonstone DE, et al: Comparision of neuroendocrine activation in patients with ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOVLD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
116. Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clic J Med* 2002; 69: 243-51.
117. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients reffered for echocardiography. *J Am Cardiol* 2000; 135:419A.
118. Criteria Committe of the New York Heart Association Functional capacity and objective assesment in Normenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great lessels. 9nd Ed., Braun and Co Boston 1994; 253-9.
119. Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001; 19: 557-71.
120. Guidelines fort he evaluation and management of chronic heart faliure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
121. Wieczorek SJ, Bailly KR, Thomas P, at al: Clinical evaluation of the Triage B type natriuretic peptide assay for point of core testing of patients with congestive heart failure. *Clin Chem* 2000; 46:A77.
122. Murdock DR, McDonagh TA, Byrne J, et al: Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparision of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailared versus typical theory. *Am Heart J* 1999; 139: 1126-32.
123. Davis M, Espiner E, Richards G, at al: Plasma brain natriuretic peptide in assesment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343:440-4.
124. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, at al. Attenuation of compansation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain

- natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
125. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116:e99–e109.
- 126.Sadanaga T, Mitamura H, Kohsaka S, Ogawa S. Steady-state B-type natriuretic peptide levels in patients with atrial fibrillation of various clinical backgrounds *Heart Vessels*. 2011 May 17.
- 127.Wozakowska-Kapłon B, Opolski G.*Kardiol Pol*. 2009 Mar;67(3):254-61. 184.
- 128.Jourdain P, Bellorini M, Funck F, et al. Short-term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: A hormonal study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 263–267.
- 129.Bakowski D, Wozakowska-Kapłon B, Opolski G. The influence of left ventricle diastolic function on natriuretic peptides levels in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Jun;32(6):745-52.
- 130.O. Baba, M. Izuhara, S. Kadota, et al. Determinant factors of plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation and preserved left ventricular systolic function. *J Cardiol*, 54 (2009)