

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

**ATRİYAL FİBRİLASYONDA
ANLIK STEROİD SEVİYELERİ:
OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

Dr. AYTÜL ATAÇ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

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

**ATRİYAL FİBRİLASYONDA
ANLIK STEROİD SEVİYELERİ:
OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYTÜL ATAÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan Topaçoğlu

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2009/KB/SAG/12 sayı
ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Hakan Topaçoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Sedat Yanturalı'ya, Yrd. Doç. Dr. Gürkan Ersoy'a, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Atilla'ya ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Neşe Çolak Oray'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Reyhan Uçku'ya,

Tezimde emeği geçen Acil Tıp asistanı arkadaşlarıma, tüm acil servis ve endokrin laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin her aşamasında hayatımı kolaylaştıran canım arkadaşım Şebnem Cınık'a,

Desteđini hayatımın her anında hissettiren nişanlım Aykut Akseli'ye,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu zorlu dönemde de yanımda olan, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili aileme

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Aytül ATAÇ

İÇİNDEKİLER

I. TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	II
II. KISALTMALAR	III
III. ÖZET	1
IV. SUMMARY	3
V. GİRİŞ VE AMAÇ	5
VI. GENEL BİLGİLER	7
1. Atriyal Fibrilasyon Genel Özellikler.....	7
2. Atriyal Fibrilasyon Nedenleri	10
3. Elektrokardiyografi ve Teşhis	12
4. Atriyal Fibrilasyonda Elektriksel, Kontraktıl ve Yapısal Yeniden Biçimlenme	13
5. Tedavi.....	16
6. Adrenal Korteks ve Kortizol	19
VII. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
VIII. BULGULAR.....	24
IX. TARTIŞMA	26
X. SONUÇLAR.....	30
XI. KAYNAKLAR.....	31
XII. EKLER	36
EK-1 (FORM 1).....	36
EK-2 (FORM 2)	39
EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	41

I.A TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Çeşitli parametrelere göre AF'un sınıflandırılması

Tablo 2. AF için yatkınlık oluşturan etmenler

Tablo 3. Atriyal fibrilasyon ve yeniden biçimlenmede zamansal süreç

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri

Tablo 5. Olgu ve kontrol grubunun ek hastalık dağılımı

I.B ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Atriyal fibrilasyon çeşitleri

Şekil 2. Atriyal fibrilasyon elektrokardiyografi örneği

II. KISALTMALAR

AAİ	Antiaritmik ilaç
ACC	Amerikan Kardiyoloji Derneği
AS	Acil Servis
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AF	Atriyal fibrilasyon
AV	Atriyoventriküler
BB	Beta bloker
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EKV	Elektriksel kardiyoversiyon
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner arter hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY	Kalp yetmezliği
KV	Kardiyoversiyon
SA	Sol atriyum
SAA	Sol atriyum apendiks
SR	Sinüs Ritmi
SV	Atım hacmi
TE	Tromboemboli
TEE	Transözofagial ekokardiyografi
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
VF	Ventriküler fibrilasyon

III. ÖZET

Atriyal Fibrilasyonda Anlık Steroid Seviyeleri: Olgu-Kontrol Çalışması

Aytül Ataç, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç

Kortizol, stres anında artan katekolaminlerin sentezinde aktif rol oynayan steroid yapıda bir hormondur. Katekolaminler de kalbin ileti sistemine etki ederek aritmi yaratabilirler. Literatürde, atriyal fibrilasyonun (AF) kardiyovasküler cerrahi sonrasında steroid tedavisi uygulanan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla daha az saptandığına dair bir çalışma mevcuttur. Ayrıca literatürde pulse steroid tedavisi uygulanan dört hastada AF geliştiği belirtilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, AF'lu hastalardaki serum kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olup olmadığının tespit edilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Üniversite hastanesi acil servisinde birebir eşleştirilmiş olgu kontrol çalışması olarak yürütülen çalışmaya 138 olgu (69 hasta, 69 kontrol) alındı. AF saptanan 18 yaş ve üstü hastaların serum serbest kortizol seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 138 hastanın yaş ortalaması 71 ± 12 olup, 82'si (%59.4) kadındı.

Serum kortizol seviyeleri ortalaması AF'lu grupta 25.1 ± 20.1 mg/dL, kontrol grubunda ise 21.4 ± 14.0 mg/dL olarak tespit edildi (p: 0.214). Serum kortizol düzeylerinin diurnal ritme göre normal ve yüksek olarak kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunamadı (p: 0.609).

Serum kortizol seviyeleri ortalaması paroksizmal AF'lu grupta 31.4 ± 22.5 mg/dL, kalıcı AF'lu grupta ise 20.7 ± 17.3 mg/dL olarak tespit edilirken (p: 0.040) diurnal ritme göre anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0.436).

Sonuçlar

Bu çalışma, serum kortizol seviyesinin diurnal ritme göre anormalliğinin AF etyolojisi ve kalıcılığı üzerine etkisi olmadığını gösterebilir, paroksizmal AF'lularda kortizol

ortalamalarının yüksek bulunması çalışmanın daha fazla hastayı kapsayacak şekilde tekrarlanmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: atriyal fibrilasyon, kortizol, acil servis

IV. SUMMARY

Instant Steroid Levels in Atrial Fibrillation: Case-Control Study

Aytül Ataç, MD. Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Emergency Medicine, İzmir, Turkey

Introduction and Purpose

Cortisole is a hormon made of steroid, playing active role for sentesis of catecholamines while in stress conditions. Catecholamines can result in arrhythmia by effecting the conduction sistem of the heart. A study in the literature revealed that atriyal fibrillation (AF) in the patients treated with corticosteroids after the cardiovascular surgery is less evident as compared to the control group. Besides, in a group of four patients administered pulse steroid treatment exhibited AF.

The purpose of this study is to determine whether there is any difference of the serum cortisol levels in patients with AF as compared to the control group.

Material and Method

This one-on-one case-control study made in the emergency room of the university hospital included 138 cases (69 patients, 69 control). The serum free-cortisol levels of these cases at the age of 18 or above that exhibited AF are compared with the control group.

Results

The mean age of 138 cases included in this study were 71 ± 12 , 82 of them were women (%59.4)

The mean blood steroid levels were 25.1 ± 20.1 mg/dL in group with AF and 21.4 ± 14.0 mg/dL in the control group (p: 0,214). No difference was found between the groups when we defined steroid levels as normal and abnormal based on diurnal rhythm (p: 0.609).

Although mean blood steroid levels were 31.4 ± 22.5 mg/dL in the group with paroxysmal AF and 20.7 ± 17.3 mg/dL in the group with chronic AF (p: 0.040), there was no significant statistical differences based on diurnal rhythm (p: 0.436).

Conclusion

This study showed that serum cortisol level anomalies by diurnal rhythm are not effect on the ethiology and permanency of AF, but serum cortisol levels are high at the paroxysmal AF cases. Therefore, we recommend to conduct further studies on this issue with more patients can be usefull.

Keywords: atriyaI fibrillation, cortisol, emergency department

V. GİRİŞ VE AMAC

Atriyal fibrilasyon (AF), erişkin toplumda en sık görülen aritmidir ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Aynı zamanda hastaneye yatırılmayı en çok gerektiren aritmidir (1). AF, düzensiz atriyal aktivasyon ve bozulmuş atriyal kontraktil fonksiyonlar ile karakterize bir atriyal taşiaritmidir.

AF insidansı yaşla birlikte artmaktadır (1). Ayrıca hipertansiyon (HT), kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), hipertiroidi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) sık görülmektedir (2). Bununla birlikte, altta yatan hiçbir hastalık olmadan da AF görülebilir. Bu durum "Lone" AF olarak tanımlanır (3). AF'un nadir görülen ailesel formları da vardır (4).

AF, hastalarda çarpıntı, atriyum kontraktilitesinin azalmasına bağlı olarak kardiyak debide azalma ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, kötü ventriküler hız kontrolüne bağlı olarak taşikardi ile indüklenen kardiyomyopati ve tromboembolik olaylara neden olabilir (1). Bu nedenle AF tedavi edilmesi gereken bir ritm bozukluğudur.

AF'da atriyumlarda kısa ve uzun dönemde elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme meydana gelmektedir. Bu yeniden şekillenmenin mekanizmalarının anlaşılması, AF tedavisi için önemlidir. AF tedavisinde klasik olarak sinüs ritminin (SR) sağlanması ve idamesi hedeflenir. Bunun sağlanamadığı durumlarda yeterli ventriküler hız kontrolü ile birlikte antikoagülasyon tedavisi yapılır. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalar, AF tedavisinde ritm kontrol stratejisinin hız kontrol stratejisine mortalite açısından üstün olmadığını göstermiştir (5,6,7). Bu verilerden sonra AF tedavisinde kullanılan antiaritmik ilaçlar (AAİ) sorgulanmaya başlanmıştır. AAİ'lerin ciddi yan etkileri ritm kontrol yönteminden beklenen faydaları gölgelemektedir.

Geçen on yıl içerisinde deneysel çalışmalar AF'un başlangıç ve devam mekanizmasını anlamada büyük gelişmeler elde edilmesine yardımcı olmuştur. Spesifik kardiyak iyon kanallarına yönlendirilen ilaçlar, AF önleyici ya da kontrol edici olarak düzenlenen nonfarmakolojik tedavi girişimleri ve bazı hastalarda AF'a genetik yatkınlığın olduğunun anlaşılması bu ilerlemelerden bazılarıdır (4).

Bilindiği gibi kortizol, stres anında artan katekolaminlerin sentezinde aktif rol oynayan steroid yapıda bir hormondur (8). Katekolaminlerin de kalbin ileti sistemine etki ederek aritmi yaratma potansiyelleri mevcuttur (9). Glukokortikoidler sodyum-adenozin trifosfat ve

potasyum-adenozin trifosfat ve katekolamin sentezinde de gereklidir. Bu nedenle kalp üzerindeki pozitif inotropik etkiden de kısmen sorumludur (10).

Literatürde kardiyovasküler cerrahi sonrasında uygulanan steroid tedavisi ile AF'un daha az saptandığına dair, paroksizmal AF'un sirkadian ritm gösterdiği ve bunun plazma kortizol seviyesi ile ilişkili olabileceğine dair ve pulse steroid tedavisi uygulanan dört hastada AF geliştiğine dair yayınlar mevcuttur (11,12,13). Ayrıca sistemik glukokortikoid kullanımının AF gelişim riskini neredeyse iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Glukokortikoid kullanımına yeni başlayanlarda ise bu risk dört kata çıkmaktadır (14)

Bu bilgiler ışığında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) hastanesi Acil Servis'ine (AS) başvuran AF'lu hastalarda serum kortizol düzeylerinin normal gruba göre farklı olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

VI. GENEL BİLGİLER

1. Atriyal Fibrilasyon Genel Özellikler

1.1 Tanım

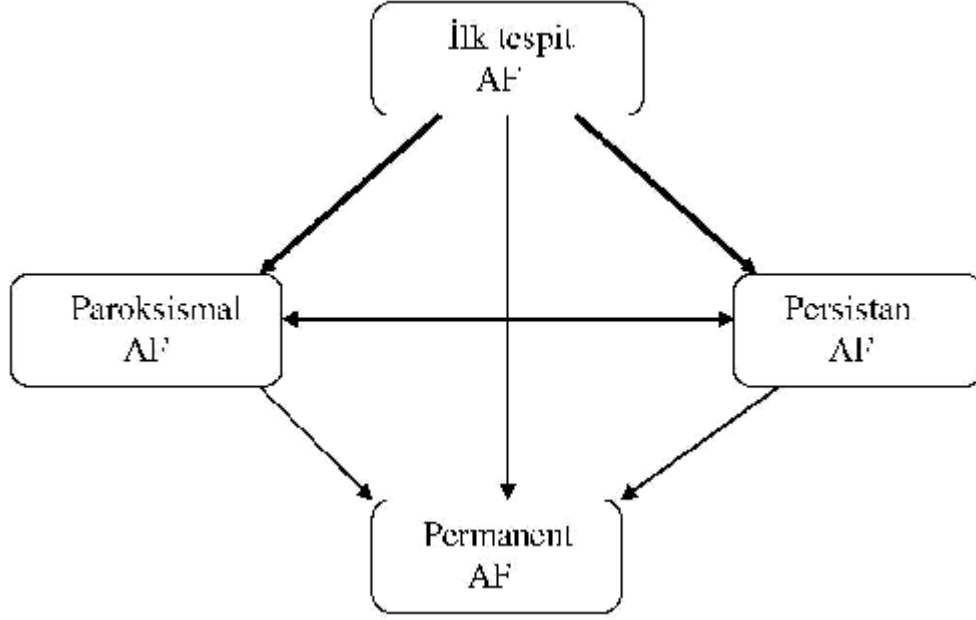
Atriyal fibrilasyon (AF), atriyum aktivasyonunun tümüyle yitilmesi sonucu etkin atriyum kasılmasının görülememesiyle karakterize supraventriküler bir aritmidir. Birçok yönde oluşan düzensiz atriyum depolarizasyonları, efektif bir atriyum kasılmasına izin vermemektedir. EKG’de atriyum kontraksiyonunu gösteren ‘p’ dalgaları yerine, izoelektrik hat üzerinde küçük, düzensiz, farklı amplitüd ve morfolojiye sahip ‘f’ dalgaları görülür. Bu dalgaların sıklığı dakikada 350 ile 600 atım arasında değişmektedir. Ventrikül cevabı tamamen düzensiz olup, tedavi edilmemiş normal atriyovenriküler (AV) iletiye sahip kişilerde genellikle dakikada 100 ile 160 atım arasındadır. Ventrikül cevabını belirleyen ana faktör AV nodun refrakter süresidir. Bu süreyi sempatik ve vagal tonus ile ilaçlar etkileyebilir (1,15).

1.2 Sınıflandırma

AF için, EKG paternini, epikardiyal ya da endokaviter kayıtları, atriyal elektriksel aktivite dağılımını ya da klinik özelliklerini temel alan sınıflandırma sistemleri önerilmiştir.

Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Cemiyeti/Avrupa Kardiyoloji Derneği (ACC/AHA/ESC) AF kılavuzunda sınıflandırma şu şekilde yapılmıştır (1).

AF çeşitleri birbirlerine dönüşebilmektedir. Bu durum Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Atriyal fibrilasyon çeşitleri

a) İlk AF atağı: Semptomatik ya da asemptomatik olan, kendiliğinden düzelen veya düzelmeyen bu grupta, atak süresi öngörülemediği ve daha önceki ataklar hasta tarafından saptanamamış olabilir. Esas olan özellik AF'un klinisyen tarafından ilk defa saptanmış ve dokümente edilmiş olmasıdır.

b) Rekürent (Yineleyen) AF: İki ya da daha fazla AF atağı geçirilmiş olma halidir.

b1) Paroksizmal AF: Aritmi kendiliğinden ilk 7 gün içinde (çoğunlukla ilk 24 saatte) medikal müdahale olmaksızın sonlanır.

b2) Persistan (Direngen) AF: Aritmi yedi günden uzun sürer. Atağın farmakolojik tedaviyle ya da doğrudan elektriksel kardiyoversiyonla (EKV) sonlandırılması bu isimlendirmeyi değiştirmez.

c) Kalıcı (Permenant) AF. Medikal veya elektriksel kardiyoversiyonla SR'ne dönmeyen bir aritmidir. AF ilk atak olarak ya da tekrarlayan atakların sonrasında kalıcı hale dönüşebilir.

Çeşitli parametrelere göre AF sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tablo 1. Çeşitli parametrelere göre AF'un sınıflandırılması.

Ayırt edici özellik	Sınıflandırılmış AF Örnekleri		
Etyoloji	Lone	Kalp Kapak Hastalığı	Diğer
Semptom	Semptomlu	Semptomsuz	
Ventriküler Hız	Hızlı	Kontrollü	Yavaş
Yüzey EKG Görünümü	Kaba Dalgalı	İnce Dalgalı	
Zaman İçindeki Seyir	Paroksizmal	Persistent	Permanent
Başlangıç Şekli	Vagal	Duraklamaya Bağlı	Adrenerjik
Elektrofizyolojik Özellikler	Organize	Kaotik	
Fokal RF Ablasyona Yanıt	Fokal	Fokal Olmayan	

1.3. Epidemiyoloji ve Prognoz

AF, klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmidir. Son 20 yılda populasyonun yaşlanması, kronik kalp hastalıklarının yaygınlığının artması ve ambulatuvar cihazların kullanılarak daha sık tanı konulması nedeniyle hastaneye başvuran AF'lu hasta sayısı %66 artmıştır (1).

Prevalans: AF'un hesaplanan prevalansı genel populasyonda %0,4-1 arasındadır. AF hastalarında medyan yaş yaklaşık 75'dir. 75 yaş altı AF'lu kadın ve erkek hastaların sayısı yaklaşık olarak eşitken, 75 yaşın üzerindekiilerin %60'a yakını kadındır (1). AF'un 80 yaş ve üstü erkeklerde prevalansı %10'un üzerine çıkmaktadır (17). Topluma dayalı çalışmalarda kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan AF'lu hastalar, tüm vakaların %12'sinden azını oluşturmaktadır (18).

İnsidans: Prospektif çalışmalarda AF insidansı, 40 yaşından gençlerde %0,1'den az olup 80 yaş üzerindeki kadınlarda %1.5'in, erkeklerde %2'nin üzerindedir. KY nedeniyle takip edilen hastalarda üç yıllık insidans yaklaşık %10'dur (19).

Prognoz: AF, inme, KY ve tüm nedenlere bağlı mortalitede uzun dönemde özellikle kadınlarda artmış risk ile ilişkilidir (20). AF'lu hastalarda mortalite hızı, normal sinüs ritmindeki hastalara göre ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak iki kat artmıştır (21). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) gibi büyük çalışmalarda AF'un mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (22). KY, AF'u indüklerken, AF da KY'ni kötüleştirir ve bu iki durumun birlikte olduğu bireyler kötü prognoza sahiptirler (23).

İnme riski yaşla birlikte artmaktadır, 50-59 yaşları arasında yıllık risk AF'lu hastalarda %1.5 ken, 80-89 yaşları arasında bu oran %23.5'lere çıkmaktadır. AF, esasen iskemik inme riskinde 3-4 kat artışa neden olması nedeniyle artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (24).

2. Atriyal Fibrilasyon Nedenleri

AF, her biri ayrı mekanizmaya sahip akut sebeplerin etkisiyle ortaya çıkabilir. Akut miyokard infarktüsü, akut perikardit, akut miyokardit, pulmoner emboli, hipertiroidi, kardiyak cerrahi, alkol kullanımı, akut ilaç uygulaması gibi durumların AF'a neden olabildiği saptanmıştır.

AF'un ortaya çıkması, kalp kapak hastalıkları, hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalıkları ve HT gibi kronik sebeplerle de ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklar atriyumlarda inflamasyon ve genişleme gibi yapısal değişikliklere yol açarlar (1).

Hasta sinüs sendromlu hastalarda da AF'a sık rastlanır. Uzun sinüs duraklamalarına veya sinüs bradikardisine eşlik eden atriyal refrakterlikte düzensizlik, aritmi başlamasının nedeni olarak kabul edilmiştir (25).

AF, emosyonel olarak stabil olmayan bazı hastalarda vagal tonus artışı (vagatonik AF) yada adrenerjik tonus artışı (adrenerjik AF) ile tetiklenebilir. Bu iki grup AF'a nörojenik AF denir. Nörojenik AF, genellikle paroksismaldir ve kronikleşme eğilimi düşüktür (1). Katekolaminlerin indüklediği adrenerjik AF, genellikle bir kalp hastalığı ile birliktelik gösterdiği halde vagatonik AF, kalp hastalığı ile birlikte değildir (26).

AF için yatkınlık oluşturan etmenler Tablo 2'de verilmiştir.

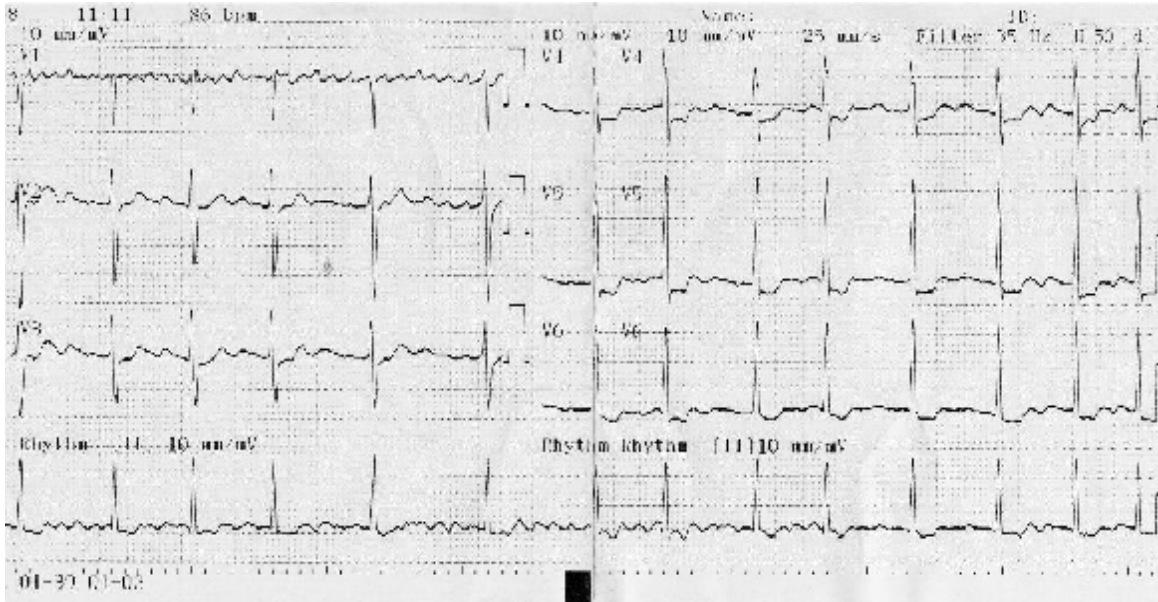
Tablo 2. AF için yatkınlık oluşturan etmenler

X`ş	Hipoglisemi
@kj nkud j nj`hmj t kè mÂ Â	Mitral darlık ve yetmezliği
@nqş c`qkġÂud xdsl dykġgh	Miyokard infarktüsü
@sqk`krdoş`kcedej s	Miyokardit
Nsnmml hj crennj rhxnm	Neoplastik hastalık
J`çhx`j ud snq`rhj bdaq`gh	Obezite
J`çhxnl hxno`sh	Perikardit
J`qnihj`j bhgdq`rs`kġÂ	Pnömoni
J`nmidnıs`kj`ko g`rs`kġÂ	Pulmoner emboli
J`nqnmıq`çdq`g`rs`kġÂ	Romatizmal kalp hastalığı
J`nmidrşej`ko xdsl dykġgh	Hasta sinüs sendromu
Rnk`sqk`kf dntşkdı d	Sigara ve aşırı kahve kullanımı
Rnkudnısj`~kghodçşneh	Sistemik infeksiyon
Di nrxnmıkrşqr	Wolf-Parkinson-White sendromu
Rnkudnısj`~kchrennj rhxnm	Hipoksi
Dqj dj bhrhıks	Hipovolemi
L`hşq`k`nı kdqj`krhşj`rxnm	Hipokalemi
Diabetes Mellitus	Hipertiroidi
İk`k`q`Çınrdı o`snl H`dsıj`kdq	Hipertansiyon

3. Elektrokardiyografi ve Teşhis

AF, görsel olarak organize olmayan, etkili atriyum kontraksiyonu olmaksızın atriyum depolarizasyonu ile karakterizedir. EKG’de SR’ndeki p dalgaları yerini AF’un f dalgalarına bırakır. Atriyumun elektriksel aktivitesi EKG’de 350 ile 600 vuru/dk hızında, amplitüd ve şekli küçük, bazale göre düzensiz dalgalanmalar şeklindedir (Şekil 2).

AF’dan şüphelenilirse, 12 derivasyonlu EKG ve 1 dakikalık ritm şeridi tanıyı doğrulamak için alınmalıdır. Paroksizmal AF için 24 saat ambulatuvar EKG elde edilmelidir (27). Pil ya da defibrilatör implante edilmiş hastalarda, cihazın tanısız ve bellek kayıtları doğru tanıya olanak verebilir (28). Göğüs grafisi daha çok intrensek bir pulmoner patolojiyi saptamada ve pulmoner damarlanmayı değerlendirmede yararlıdır. Elektrolitlerinin ölçülmesi ve hemogram yapılması önemlidir (29). Bütün AF hastalarında iki boyutlu Doppler ekokardiyografiyle sol atriyum (SA) ve sol ventrikül boyutları, sol ventrikül duvar kalınlığı ve işlevi değerlendirilmeli ve gizli valvüler ya da perikardiyal hastalık ve hipertrofik kardiyomiopati dışlanmalıdır. Transezofajiyal ekokardiyografi (TEE) dışında bir yöntemle SA ya da sol atriyum apendiksinde (SAA) trombus çok seyrek saptanır. Valvüler olmayan AF hastalarında TE ile ilişkili TEE özellikleri arasında trombus, spontan eko kontrast, SAA akım hızının yavaşlaması ve aortta ateromatöz anormallikler bulunmaktadır (30). İnme ya da sistemik emboli koşullarında SA/SAA’da trombus saptanması kardiyojenik mekanizmalara işaret eder (31).



Şekil 2. AF elektrokardiyografi örneği.

4. Atriyal Fibrilasyonda Elektriksel, Kontraktıl ve Yapısal Yeniden Biçimlenme

4.1 Elektriksel Yeniden Biçimlenme

Atriyumda taşikardiyle birlikte elektriksel yeniden biçimlenme olduğu düşüncesi ile ilgili olarak uzun süreli yüksek hızlı atriyal pacing yapılan bir köpek modelinde Morillo ve ark. atriyal refrakter periyodun %15 civarında azaldığını bulmuşlardır (32). Wijffels ve ark. ise kendi modellerinde, SR çıktıkça otomatik olarak uyarı salvoları veren bir fibrilasyon pacemakeri ile AF'un devamlılığını sağlamışlardır (33). Bu yolla atriyal refrakterlikte belirgin kısalmalar ve refrakter periyodun hız uyumunda kayıplar elde edilmiştir. Atriyal refrakterlikte taşikardiyle oluşan bu değişikliklerin iyon kanallarının ekspresyonundaki değişimlerden kaynaklandığı düşünülmüş ve elektriksel yeniden biçimlenme olarak ifade edilmiştir (33). Altı hafta boyunca hızlı atriyal pacing yapıldıktan sonra, köpeklerin %82'sinde 15 dakikadan uzun süren AF atakları oluşturulmuştur. Wijffels ve ark.'nın modelinde ise sabit-yüksek hızlı pacing ile sadece kısa AF atakları oluşturulabilirken, iki gün AF'da kaldıktan sonra oluşturulan AF atakları dört saatten uzun sürmüş ve 12 hayvanın ikisinde AF sürekli (>24 saat) hale gelmiştir. İki-üç hafta sonra hayvanların %90'ında AF artık kalıcı hale gelmiştir. Kalıcı AF için bir substrat oluşturan taşikardinin neden olduğu bu gözlem "atriyal fibrilasyon doğuran atriyal fibrilasyon" (AF begets AF) kavramının kullanılmasına yol açmıştır (32,33).

SR sağlandıktan sonra AF ile oluşan değişikliklerin geri dönüşü ve bunun zamansal seyri incelenmiş ve uzun AF dönemlerinden sonra bile atriyal refrakterlikteki kısalma ve hız uyumundaki kaybın tam olarak geri dönebildiği gösterilmiştir (33).

Köpeklerde hızlı elektriksel uyarıdan 42 gün sonra atriyal iletim hızında %25 oranında azalma bildirilirken (34), keçilerin sağ atriyum haritalaması ile AF'dan aylar sonra bile atriyal iletimde bir azalma gösterilememiştir (33).

Atriyal aksiyon potansiyelin kısalmasının kalıcı AF gelişimindeki tek etmen olmadığı düşünülmektedir. AF'un sürekli hale gelmesi için gerek uzun zaman süreci ve tekrarlayan AF ataklarının birikici etkileri, güçlü bir biçimde çok daha yavaş bir ikinci faktörün rol aldığını düşündürmektedir (33). KY'nin hayvan modellerinde gösterildiği gibi doku fibrozisi veya gap bağlantı proteinlerinin lokal ekspresyonunda bir değişiklikten kaynaklanan doku anizotropisinde bir artış, böyle bir ikinci faktör için adaydır (35). Sözü edilen kalp yetmezliği modelinde atriyal refrakter periyod ve refrakterliğin dispersiyonu değişmemiştir ve AF'un stabilitesindeki artışın nedeni yavaş iletimli bölgeler olduğu gösterilmiştir.

4.2 Kontraktıl Yeniden Biçimlenme

Ekokardiyografi çalışmaları atriyum kontraktilesindeki bozulmanın AF'un süresiyle ilişkili olduğunu ve atriyal kasılma işlevinin tam olarak geriye dönmesinin aylar alabileceğini ortaya koymuştur (36). Harjai ve ark. EKV yapılan hastaların ilaçla KV yapılan hastalara göre daha fazla atriyal işlev bozukluğu gösterdiklerini bildirmiştir (37). Ancak KV biçimi ile atriyumlardaki sersemleme hali arasında böyle bir ilişki desteklenmemiş ve AF'nun kendiliğinden sonlanmasından sonra bile benzer ölçüde bir atriyal kasılma kaybı olduğu gösterilmiştir (38). Tromboembolik olaylar KV'dan sonra kısa bir sürede ortaya çıkarsa da birkaç gün hatta birkaç hafta sonra bile gelişebilirler (39).

Fibrilasyon sonrasındaki kasılma işlev bozukluğundan sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Başta, elektriksel şokun bizzat kendisinin atriyal sersemlemeye neden olduğu düşünülmüştür (39). Ancak kısa süre sonra ilaçla ve kendiliğinden SR'ne dönen AF'lu hastalarda da atriyal kasılma işlevinin azaldığı anlaşılmıştır (40). Kısa AF ataklarından sonra atriyum işlevlerindeki bozulma hücrel metabolizmadaki değişikliklerin sonucu gibi görünmektedir. Sürekli atriyal taşikardileri olan köpeklerde izole atriyal miyositlerin kısalabilme derecelerinin azaldığı ve bunun geçici kalsiyum akımlarında belirgin bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41).

4.3 Atriyal Miyositlerde ve Atriyumda Yapısal Yeniden Biçimlenme

AF'un atriyal miyositlerin hücrel yapısında değişikliklere neden olduğuna ilişkin ilk gözlemler Morillo ve ark. tarafından bildirilmiş (32), daha sonra yayınlanan çalışmalar bu önemli gözlemi desteklemiştir (42). Fibrilasyonda olan atriyumda gelişmenin daha fetal dönemlerine doğru bir fenotipik adaptasyon olur (43). Atriyumdaki yapısal değişikliklerin dağılımı homojen değildir, bazı hücreler çok fazla etkilenirken diğerleri etkilenmeyebilir.

AF'un neden olduğu yapısal değişiklikler dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmemekte, kronik kalsiyum aşırı yüküne ve metabolik strese karşı fizyolojik bir adaptasyonun sonucu olarak değerlendirilmektedir (43).

İnsanlarda AF'un sonucu olarak gelişen yapısal yeniden biçimlenmeye ilişkin veriler henüz sınırlıdır. Lone AF'da yapılan bir çalışmada çeşitli hayvan modellerine benzer biçimde atriyal miyositlerde dediferansiyasyon saptanmıştır (44). Hayvan modelleriyle karşılaştırıldığında insanlarda gözlenen daha yaygın yapısal değişikliklerin ileri yaş ve/veya eşlik eden kalp hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (43).

AF’da meydana gelen elektriksel, kontraktil ve yapısal yeniden biçimlenmenin zamansal süreç içindeki gelişiminin kısa bir özeti Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Atriyal fibrilasyon ve yeniden biçimlenmede zamansal süreç (43)

<p>İlk dakikalar: Elektriksel yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none">• Atriyal refrakter periyod, iletim hızı ve iyon konsantrasyonlarında yeni kararlı durum<ul style="list-style-type: none">◦ Aksiyon potansiyelinde ve refrakter periyodda kısalma◦ İletim hızında yavaşlama
<p>İlk günler: Elektriksel ve kontraktil yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none">• Atriyal refrakter periyod ve kontraktilite de 3-5 gün süren kararlı durum<ul style="list-style-type: none">◦ Refrakter periyoda ilerleyici kısalma◦ Kontraktilitede ilerleyici azalma
<p>İlk aylar: Elektriksel, kontraktil ve yapısal yeniden biçimlenme</p> <ul style="list-style-type: none">• AF’un birkaç hafta içinde süregelenleşmesi ve ikincil faktörler ve reentri altyapısı<ul style="list-style-type: none">◦ Atriyal miyositlerde yapısal değişiklikler ve dediferansiyasyon◦ Konneksin dağılımında anormallikler ve gap-junction’larda yeniden biçimlenme◦ Bağ doku artışı, fibrozis ve intra-atriyal iletim anormallikleri

5. Tedavi

AF'un tedavisindeki amaçlar, ritm kontrolü ile semptomatik iyileşme, hız kontrolü ve TE riskinin azaltılmasıdır.

5.1 Ritm kontrolü

Direnge AF hastalarında SR'ni geri getirmek için elektif olarak KV uygulanabilir. KV ilaçla ya da elektriksel şoklarla sağlanabilir.

Farmakolojik kardiyoversiyonla en etkili sonucun, AF atağını izleyen yedi gün içinde başlatıldığında elde edildiği düşünülmektedir. AF'un yeni başladığı hastalarda SR'ne geri dönüşü sağlayabilir. Ancak 24 ile 48 saatten sonra plaseboya üstünlüğü pek azdır. Direnge AF bulunan hastalarda ise ilaç tedavisi çok daha etkilidir.

SR'nin sağlanması amacıyla farmakolojik tedavi semptomatik kişilerde, paroksizmal AF ya da KV'a rağmen tekrarlayan ataklarda yapılır. Hastalarda rekürrensi arttıran risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, atriyal genişleme ve altta yatan kalp hastalıkları sayılabilir (45).

İlk atağını geçiren bir hastada medikal tedavi gerekmebilir. Şikâyetlerin hafif olduğu ve ender olarak görülen paroksizmal AF'da da aynı şekilde tedavi bekletilebilir.

EKV'da, kalbin elektriksel aktivitesi ile QRS kompleksleriyle senkronize, 'R' dalgası ile eş zamanlı uyarı verilir. 50 J ile 200 J arasında enerji kullanılarak başlanır, gerektiğinde 400 J'e kadar enerji arttırılabilir. Bu yöntem asenkronize yapılan VF'un defibrilasyonu dışındaki tüm aritmilerde kullanılabilir. Başarısı altta yatan kalp hastalığına, verilen direkt akıma ve uygulanma şekline bağlıdır, farmakolojik tedaviye göre daha etkilidir. Yapılan araştırmalarda bu yöntemin etkinliği hastanın klinik özellikleriyle bağlantılı olarak %70-90 arasında değişmektedir. Akut AF'da EKV uzun süreli AF'da yapılanaya göre daha başarılı olmaktadır. Ayrıca farmakolojik olarak destekleniyorsa SR'nin sağlanma olasılığı daha da artmaktadır (15). Altta yatan kalp hastalığı, yaş ve SA çapı sonuçları etkilemektedir.

Her iki KV metodu doğrudan karşılaştırılmamış olmakla birlikte, farmakolojik yaklaşımların daha basit ve daha az etkili olduğu düşünülmektedir. TE ve inme riski açısından herhangi bir fark olduğunu gösteren kanıt yoktur. AAİ'lerin toksisite riski bulunmakta olup EKV'un dezavantajı bilinçli sedasyon ya da anestezi gerektirmesidir. EKV'un risk ve komplikasyonları arasında emboli, aritmi (ventriküler erken atımlar, bradikardi, sinüs arest, VF) ve miyokard hasarı sayılabilir (46).

5.2 Hız kontrolü

Paroksizmal ve direngen AF hastalarında tedavide diğer bir seçenek ventrikül cevabının kontrolüdür. Yapılan randomize çalışmalarda klinik sonuçlar birbirine benzer çıkmıştır, ancak efor halinde ritm kontrolünün daha etkili olduğu bulunmuştur (5).

Tedavinin etkinliği semptomlarda iyileşme ve EKG takibiyle ispatlanır. Kalp hızının dinlenme esnasında 60 ile 80 atım/dakika, orta dereceli efor sırasında ise 90 ile 115 atım/dakika olması hız kontrolünün sağlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (47).

Hız kontrolünün sağlanmasıyla taşikardiye bağlı şikâyetler olan hipotansiyon, çarpıntı hissi, anjina ve KY bulgularında düzelme görülmektedir. Yeterli tedavi ile taşikardinin ventrikül fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisinininse (taşikardiye bağlı kardiyomiyopati) azaltıldığı belirtilmiştir (48,49). Farmakolojik tedavi ile AV düğümü üzerinde iletinin yavaşlatılarak taşikardiye bağlı ventrikül cevabı, refrakter periyodun uzamasıyla azaltılır. AV düğümü refrakter süresini uzatan diğer bir etken hastanın kolinerjik aktivitesidir. Paroksizmal AF'lu bazı hastalarda beta blokerler (BB), Ca-antagonistleri ve dijitaler arasında etkileşime bağlı hipotansiyon, bradikardi ve sinüs aresti görülebilir.

Akut/Paroksizmal AF'lu hastalarda ventriküler cevabı azaltmak için kullanılan digoksinin SR'ne dönüşüm oranı açısından plaseboya üstünlüğü yoktur ve AF süresini uzattığı görülmüştür (50,51). Artmış sempatik aktivite sırasında etkinliği paroksizmal AF'da azdır (52). Bu sebeple tedaviye BB eklenmesinin ventrikül cevabını azaltmaktadır (53).

Verapamil ve diltiazem AF tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan ikisidir. Acil şartlarda IV olarak her iki ilaç da hız kontrolü açısından etkin olmalarına rağmen, etki süreleri kısadır. Bu yüzden ek doz ya da idame tedavi gerekir. Özellikle verapamil, KY olan hastalarda sistolik fonksiyonları olumsuz etkilediği için kullanılmamalıdır.

Propranolol, atenolol, metoprolol ve esmolol özellikle yüksek sempatik aktivite esnasında (postoperatif AF gibi) etkindirler.

Amiodaron, sempatolitik ve kalsiyum antagonistik etkisiyle AV iletiyi yavaşlatır ve AF'da ventrikül cevabını olumlu etkiler. IV olarak kullanıldığında ciddi problemleri olan hızlı cevaplı AF hastalarında kalp hızının kontrol edilmesinde etkindir (51).

Direngen AF'lu hastalarda ise hız kontrolü amacıyla sıklıkla kalsiyum antagonistleri, BB'ler ve digoksin kullanılmaktadırlar. Özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kronik dönemde hız kontrolü için digoksin kullanılabilir (1). Kalsiyum antagonistleri KOAH

bulunan hastalarda BB'lere tercih edilir. Verapamil ve diltiazem egzersiz ve dinlenme sırasında kalp hızını plasebodan daha fazla azaltırlar ve egzersiz toleransları daha iyidir (54).

Birden fazla ilacın eşzamanlı kullanılması tedavide kalp hızında aşırı yavaşlamaya sebep olabilir. Digoksin ile BB'lerin beraber kullanımı AV düğüm üzerinde sinerjistik etki gösterir. Genellikle bu birleşim digoksin diltiazem kombinasyonundan daha etkili olmaktadır (53). Diğer anti-aritmikler de kalp hızı takip edilerek tedaviye eklenebilmektedir.

Non-farmakolojik yöntemlerle de hız kontrolü sağlanabilmektedir. Spontan AV ileti sırasında ortalama ventrikül hızı ile ventriküler pacing, AV nodu refrakter periyodunu düzenli olarak uzatarak hız kontrolünü sağlayabilir. Non-farmakolojik AV nodu ablasyonu ve kalıcı pacemaker implantasyonu ise seçilen hastalarda fayda görülen bir yöntemdir (55).

5.3 Tromboemboli (TE) riskinin azaltılması:

Nonvalvüler AF vakalarında HT, konjestif kalp yetmezliği, ileri yaş ve diabetes mellitus (DM) iskemik inme açısından bağımsız risk faktörleridir. AF ve kapak hastalıkları varlığında bu risk daha da artmaktadır. Oral antikoagülasyon aspirin ve warfarin ile yapılmaktadır.

Yapılan TEE incelemesinde SA'da trombüs görülmesi ya da 48 saatten sonra antikoagülan almayan hastalar için KV kontraendikedir. Hastalara işlem öncesi heparin (ya da 4 hafta öncesinden oral antikoagülasyon) başlanarak TEE yapılmalı ve atriyal trombüs görülmeyen hastalara KV uygulanmalıdır. Bu sebeple tedavi seçeneklerinin planlanması ve emboli riskinin azaltılması amacıyla antikoagülan tedavi önemlidir.

Lone AF dışındaki tüm AF hastaları TE riskinin azaltılması amacıyla oral antikoagülasyon ya da aspirin almalıdır. Hastaların risk faktörleri ve kanama eğilimleri göz önünde bulundurularak tedavileri planlanmalıdır.

Düşük riskli hastalar ile oral antikoagülasyon kullanılmasının sakıncalı olduğu hastalara günlük 81-325 mg aspirin önerilmektedir (1).

6. Adrenal Korteks ve Kortizol

Adrenal bezin kortikal kesimi mineralokortikoid, glukokortikoid, ve adrenal kökenli seks steroidleri olarak bilinen üç grup hormonu salgılamaktadır. Glukokortikoidler ve katekolaminler hayati önem taşıyan hormonlardır. Bu nedenle bu hormonların salınımlarındaki değişiklikler hayatı tehdit eden ya da önemli bozukluklara sebep olan hastalıklara yol açmaktadır (56).

Adrenal korteks steroidlerinin yarısını kortizol oluşturur. Kalan yarının büyük bir bölümü adrenal androjenlerdir.

Kortizolün büyük kısmı (%75) kortizol bağlayıcı globuline, daha az bir kısmı (%15) proteine bağlı olup %10'u serbest şekilde dolaşır. Albumin de kortizolü periferde taşıyabildiğinden kortizol bağlayıcı globulin bu amaç için zorunlu değildir (56).

Kortizol kanda kortizol bağlayan protein ya da transkortin adı verilen globuline, daha az ölçüde de albumine bağlanarak taşınır. Başlıca karaciğerde yıkılır, %25 kadarı safra ile atılarak feçesle, kalan %75 idrarla atılır. Kandaki konsantrasyonu 12 µg/100 mL ve salgı hızı günde ortalama 15 mg kadardır.

Yapılan çalışmalarda özellikle yoğun bakım hastalarında proteine bağlı kortizol seviyesinin azaldığı, buna karşın serbest kortizol seviyesinin arttığı görülmüştür (57).

İnfeksiyon, ateş, soğuk maruziyeti, emosyonel stres, yanıklar, inflamatuvar ajanlar, ağrı, hipotansiyon, egzersiz, kanama gibi durumlarda ve ciddi hastalık varlığında hipotalamik-pitüiter–adrenal aks aktive olarak kortizol salınımının artmasına sebep olur. Bu aktivasyon vücudun hastalık ve stres durumunda hücre ve organ hemostazı açısından adapte olabilmesi için mutlaka gereklidir. Aktivasyona sebep olan her bir mekanizmaya karşılık olarak kan kortizol düzeyi farklı değerlerde yükselir (12).

Stres durumunda kan kortizol seviyesi 18-20 µg/dL'nin üstündedir. Ciddi hipoglisemi varlığında (glukoz seviyesi <30 mg/dL) kan kortizol seviyesi 25µg/dL'nin üzerine çıkarken orta dereceli hipoglisemide (glukoz seviyesi 40-60 mg/dL) kan kortizol seviyesi >20 µg/dL civarında seyretmektedir (12).

Çoklu travma hastalarında serum kortizol seviyesi en az 1 hafta boyunca 30 µg/dL'nin üzerinde seyrederek ve 40-50 µg/dL seviyesinde en yüksek değerine ulaşır. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve özellikle yüksek hastalık ağırlık skoruna sahip ve mortalitesi yüksek olan hastalarda serum kortizol seviyesinin arttığı görülmüştür (12,58).

VII. GEREK VE YÖNTEM

Araştırmanın tipi ve popülasyonu

Bu çalışma, birebir eşleştirilmiş olgu kontrol çalışması olarak yürütüldü. Olgu ve kontrollerin kortizol düzeyleri arasında orta düzeyde (etki genişliği 20 ile 50 arasında) fark olması öngörülerek %90 gücü elde etmek için, %95 güven aralığında her bir grup için 69 olgu olmak üzere 138 olgu çalışmaya alınması planlandı. Bu olgu kontrol çalışmasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) hastanesi Acil Servis'ine (AS) başvuran ve çekilen EKG'lerinde AF saptanan onsekiz yaş ve üstü tüm hastalar çalışmaya alındı. Çalışma için Fakülte Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındı.

Çalışma bu sürecin tamamlanmasından sonraki yaklaşık iki aylık sürede olgu ve kontrol grubu için toplam 138 hastaya ulaşıldığında tamamlandı (1 Mart 2009 – 29 Nisan 2009).

Araştırmanın finansmanı

Araştırmada DEÜTF hastanesi merkez laboratuvarından serum kortizol düzeyi ölçümüne dair hizmet alımı için DEÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Programı çerçevesinde Araştırma Fon Saymanlığı'na 2008-295 talep numarası ile başvuruda bulunuldu ve 2009/KB/SAG/12 proje numarası ile proje onayı alınarak gerekli finansman sağlandı. Hasta kan örneklerinin merkez laboratuvarında çalışılıp kayıt altına alınması için bilgi işlem kodu alındı.

Veri toplanması

Veri toplama aşamasında görev alacak tüm acil tıp uzmanları ve acil tıp asistanlarına çalışma öncesinde araştırma metodoloji ve uygulaması hakkında gerekli bilgiler verildi.

AS'e başvurup bakım ve tedavilerinin yapılacağı uygun bölüme alınan ve gerek duyulduğu için çekilen EKG'lerinde hastayı değerlendiren hekim tarafından AF saptanan tüm hastalar için çalışmada bulunan hekime haber verildi. Bu hastalar çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hastaya bilgilendirilmiş gönüllü hasta onam formu (Form 1) okutulup imzalatıldı. Bu sürecin sonunda çalışmaya katılmayı kabul eden her hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen tüm hastaların klinik özelliklerine göre tetkik ve tedavilerine devam edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), ek bir hastalığı (KY, renal yetmezlik, diabet, KOAH, kapak hastalığı, HT) olup olmadığı, kan örneğinin saat kaçta alındığı (24 saat üzerinden), hastaların düzenli ilaç kullanıp kullanmadıkları, ritm düzenleyici ilaç kullanıp kullanmadıkları, AF'un yıl-ay-gün bazında ne kadar süredir mevcut olduğu, mevcut AF tipi bilgisi (paroksizmal: 7 günden kısa süren, spontan sonlanan; direngen-persistan: 7 günden uzun süren, CV yapılmazsa sonlanmayan; kalıcı-permanent 7 günden uzun süren, SR'ye dönmeyen) veri toplama formuna (Form 2) işlendi.

Çalışmaya alınan hastalardan ilgili hekim tarafından Tablo 4'te belirtilen diğer kriterleri taşıyan hastalar çalışmadan dışlandı ve dışlanma nedenleri Form 2 üzerinde işaretlenerek veri toplama dosyasına eklendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ve yönetimlerinde çalışma nedeniyle herhangi bir aksama ve gecikmeye neden olunmadı.

Çalışma grubuna dahil edilen AF'lu hastalardan antekübital bölgeden biyokimya tüpü içine 5 cc kan örneği alındı. Mesai saatlerinde alınan kan örnekleri doğrudan endokrin laboratuvarına gönderildi. Mesai saatleri dışında alınan kan örnekleri ise biyokimya tüpü içinde buzdolabında +4 C'de saklanarak ilk iş gününde endokrin laboratuvarına gönderildi.

Kontrol grubu, çalışmaya alınan AF'lu olgularla aynı gün içerisinde başvuran, aynı cinsiyet ve yaş (± 3) grubunda olan ve çekilen EKG'lerinde sinüs ritmi saptanan hastalardan seçildi. Bu olguların sayısının AF'lu hastalardan daha fazla olduğu öngörüldüğü için kontrol grubuna alınacak hastalar random sayılar tablosu kullanılarak, basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerine uymayan kontrol grubu hastalardan da bilgilendirilmiş gönüllü hasta onam formu (Form 1) alınarak antekübital bölgeden biyokimya tüpü içine 5 cc kan alındı. Mesai saatlerinde alınan kan örnekleri doğrudan endokrin laboratuvarına gönderildi. Mesai saatleri dışında alınan kan örnekleri ise biyokimya tüpü içinde buzdolabında +4 C'de saklanarak ilk iş gününde endokrin laboratuvarına gönderildi.

Kan örnekleri endokrin laboratuvarında santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve Immulite 2500 Analyzer cihazı yardımı ile serumlardaki kortizol seviyeleri kantitatif olarak ölçüldü. Serum kortizol seviyesi diurnal varyasyon gösterdiği için, Immulite 2500 Analyzer cihazına

uygun olarak 00:00--1:59 saatleri arasında alınan kan örnekleri için normal değer aralığı 2.5-12.5 µg/dL, 12:00-23:59 saatleri arasında alınan kan örnekleri için normal değer aralığı 5-25 µg olarak kabul edildi. Çalışma bitiminde, alınmış olan tüm kan örnekleri imha edildi.

Veri analizi

Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences 15,0 for Windows” bilgisayar programına kaydedildi ve analizleri yapıldı.

Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler t test, kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Çalışma ve kontrol grubunun serum kortizol seviyeleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Daha sonra AFlu hastalar içinde bulunan paroksizmal grup ile kronik grup arasında serum kortizol seviyeleri karşılaştırıldı.

Verilerin analizinde iki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında student-t testi, katagorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde değerler olarak verildi. İstatistiksel olarak 0,05 değerinin altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
Bilinç değişikliği —Alzheimer hastalığı, demans vs —Yer, zaman, kişi oryantasyon bozukluğu —Kooperasyon kurulamaması Mevcut hastalıkları hakkında yeterli bilgi sahibi olmamak SSS (Hipofiz ve hipotalamus) tümörleri RT tedavisi altında olmak İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, histiositoz X, hemosiderozis) Tanı almış HIV, Tbc, Sistemik mantar enfeksiyonları (Candidiasis) Eksojen glikokortikoid tedavisi altında olmak (steroid kullanan astım, KOAH, romatizmal hastalıklar)

VIII. BULGULAR

1. Sosyodemografik ve genel veriler

Çalışmaya olgu ve kontrol gruplarında 69 hasta olmak üzere toplam 138 hasta alındı. Sadece bir hasta sistemik steroid kullanması nedeniyle çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya alınan hastaların 82'si (%59,4) kadın, 56'sı erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 71 ± 12 (aralık değer:29-90) olarak bulundu. Kadınların yaş ortalaması 70 ± 12 iken erkeklerin yaş ortalaması 72 ± 12 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların 62'sinde HT saptanırken, 37 hastada DM saptandı. Olgu ve kontrol grubunun ek hastalık dağılımı Tablo 5'te verildi.

Tablo 5. Olgu ve kontrol grubunun ek hastalık dağılımı

Ek Hastalıklar	Kontrol Grubu Hasta Sayısı (%)	AF Grubu Hasta Sayısı (%)
HT	36 (52,2)	26 (37,7)
DM	16 (23,2)	21 (30,4)
KOAH	13 (18,8)	14 (20,3)
KKY	7 (10,1)	22 (31,9)
Kalp Kapak Hastalığı	0 (0)	3 (4,3)
Renal yetmezlik	1 (1,4)	6 (8,7)

AF grubundaki 69 hastanın 28'inde (%40,6) paroksizmal AF, 41'inde (%59,4) kalıcı AF saptandı. AF hastalarının 39'u (%56,5) ritm düzenleyici ilaç kullanmaktaydı.

2. Kortizol düzeylerine ait veriler

Tüm olguların serum kortizol düzey ortalaması $23,2 \text{ mg/dL}\pm17,3$ (aralık: 2,2-110,0) olarak bulundu. AF grubunun serum kortizol düzey ortalaması $25,1 \text{ mg/dL}\pm20,1$ (aralık:

2,2-110,0), kontrol grubunun serum kortizol düzey ortalaması 21.4 ± 14.0 mg/dL (aralık: 4,5-96,1) olarak saptandı (t-test, p:0,214). Diurnal ritme göre kontrol grubunda serum kortizol düzeyi referans aralığına göre yüksek bulunan hasta sayısı 35 (%50,7) olarak saptanırken, hasta grubundaki 38 (%55,1) hastanın serum kortizol düzeyi referans aralığına göre yüksek bulunmuştur (Ki-kare testi, p:0,609).

AF'lu gruptaki hastalar incelendiğinde, kalıcı AF'u bulunan hastalarda serum kortizol düzey ortalaması $20,7 \pm 17,3$ olarak saptanırken, paroksizmal AF'lu hasta grubundaki $31,4 \pm 22,5$ olarak bulundu (t-test, p:0,040). Diurnal ritme göre bakıldığında kalıcı AF'lu hastaların 21'inde (%51,2) serum kortizol düzeyi referans aralığına göre yüksek tespit edilirken, paroksizmal AF'lu hastaların 17'sinde (%60,7) referans aralığına göre yükseklik saptandı. (Ki-kare testi, p:0,436).

IX. TARTIŞMA

Literatürde kardiyovasküler cerrahi sonrasında uygulanan steroid tedavisi ile Atriyal fibrilasyon'un (AF) daha az saptandığına dair, paroksizmal AF'un sirkadian ritm gösterdiği ve bunun plazma kortizol seviyesi ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (11,12). Buna zıt olarak pulse steroid tedavisi uygulanan dört hastada AF geliştiği bildirilmiştir (13). Ayrıca son dönemde yapılan toplum kökenli olgu kontrol çalışmasında, sistemik glukokortikoid kullanımının AF gelişim riskini neredeyse iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Glukokortikoid kullanımına yeni başlayanlarda ise bu risk dört kata kadar çıkmaktadır (14).

Literatürdeki mevcut bilgiler arasında çelişki var gibi görünmektedir. Kardiyovasküler cerrahi öncesi steroid uygulamasının cerrahi sonrasında oluşabilecek olan inflamatuvar süreci baskıladığı ve bu şekilde etyolojisinde inflamatuvar sürecin rol oynadığı bir aritmi olan AF gelişimini engellediği düşünülmektedir (11).

Başka bir çalışmada da pulse steroid uygulaması sonucunda ya da düzenli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda AF gelişim riski artmaktadır (13,14). Burada dışarıdan uygulanan steroid tedavilerinin AF riskini arttırmasının nedeni olarak, stres anında daha fazla salgılanan kortizolün adrenerjik sistem üzerine etkisine benzer etkisinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Bu çalışmada atriyal fibrilasyonun etyolojisine ışık tutmak amacıyla AF'lu hastaların anlık serbest serum kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olup olmadığını araştırdık.

Bu konuda literatürde henüz AF ile anlık serbest serum kortizol seviyesinin ilişkisini karşılaştıran bir çalışma bulunmaması nedeniyle, olgu ve kontrol gruplarının anlık serum serbest kortizol düzeyleri arasında orta düzeyde (etki genişliği 20 ile 50 arasında) fark olması öngörülerek %90 gücü elde etmek için, %95 güven aralığında her bir grup için 69 olgu olmak üzere 138 olgu çalışmaya alındı. Ancak çalışmada olgu kontrol gruplar arasında ortalama değer farkı olarak %17'lik fark bulundu. Bu farkın beklenen farktan daha düşük olması (etki genişliği 0 ile 20 arasında) çalışmanın sonrasında hesaplanan çalışma gücünü düşürmektedir. Bu nedenle çalışmanın gücünü artırmak için düşük düzeyde fark olması planlanarak, olgu ve kontrol grubuna daha fazla hasta alınarak yapılmasının gerektiği söylenebilir.

Ortalamlar arasında %20'nin altında fark bulunduğundan çalışma sonrasında ortalamalar arasındaki farklılığa göre hesaplanan %80 gücü elde etmek için, %95 güven aralığında geriye dönük hesaplama yapıldığında örneklem genişliğinde her bir grup için hasta sayısı n=293 olarak bulunmuştur. Çalışmanın finansman desteği çalışma başlatılmadan önce 138 hastaya göre sağlandığı için çalışmadaki hasta sayısı artırılmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalarımızın demografik verilerini diğer çalışmalardaki veriler ile kıyasladığımızda benzerlik ve farklılıklar görülmektedir. AF'un hesaplanan prevalansı genel popülasyonda %0,4-1 arasında olduğu ve yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (1). Çalışma süresinde hesaplanan prevalans %0,6 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan AF'lu hastaların yaş ortalaması 71 olduğu için bulunan değer genel prevalans ile uyum göstermiştir.

Hastanemiz acil servisine çalışma sürecinde başvuran tüm hastaların %54'ünü kadın hastalar oluşturmaktaydı. ACC/AHA/ESC 2006 AF kılavuzunda, AF prevalansının erkeklerde kadınlara göre eşit veya daha fazla saptandığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada ileri yaşla birlikte kadın yüzdesi %60'a kadar çıkmaktadır (1). Çalışmamızda AF'lu gruptaki kadın hasta oranı %59 olarak bulunmuştur. Bu konuda ülkemizde henüz net veriler mevcut olmamasına rağmen çalışmamızda kadın oranının fazla bulunması, yaş ortalamasının yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Yaş ortalamaları dikkate alındığında, AF'lu hastaların cinsiyet oranları, ACC/AHA/ESC 2006 Atriyal fibrilasyon kılavuzundaki veriler ile benzer olarak görülmektedir.

AF insidans ve prevalansı yaşla birlikte giderek artmaktadır yani AF daha çok yaşlı popülasyonun hastalığıdır. ACC/AHA/ESC 2006 Atriyal fibrilasyon kılavuzunda AF için ortalama yaş yaklaşık 75 olarak bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızdaki AF'lu hasta grubunun yaş ortalamasının 71 olarak saptanması da bu bilgiyi desteklemektedir.

ACC/AHA/ESC 2006 Atriyal fibrilasyon kılavuzuna göre, AF için yatkınlık oluşturan etmenler arasında olan kalp kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, renal yetmezlik (1), bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre fazla oranda bulundu. Ayrıca çalışmamız literatürdeki mevcut olan glikokortikoid kullanımı ile AF ve flutter ilişkisini araştıran Danimarka toplumunda yapılmış olan çalışmayla kıyaslandığında, DM ve renal yetmezliğin AF'lu grupta daha fazla bulunduğu görülmüştür (14). Çalışmamızda bu hastalıklar sadece AF grubunda değil, kontrol grubunda da yüksek bulunmuştur. Toplumumuzda bu hastalıkların prevalansının yüksek olması bu durumu açıklamaktadır.

Çalışmamızda AF grubunun serum kortizol düzey ortalaması ve kontrol grubunun serum kortizol düzey ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Diurnal ritme göre serum kortizol düzeyinin yüksekliği gözetilerek de olgu-kontrol grupları arasında farklılık bulunamadı. Bu sonuçlar AF etyolojisinde serum kortizol seviyesinin etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ancak öngörülen etki genişliğinden farklı bir ortalama değer saptandığı için çalışmanın genişletilmesi bu sonuçları değiştirebilir.

AF grubundaki 69 hastanın 28'inde (%40,6) paroksizmal AF, 41'inde (%59,4) kalıcı AF saptandı. AF grubunda direngen AF olgusuna rastlanmadı. Direngen AF'lu hastaya rastlanmamış olmasının çalışmaya 69 hasta alınmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastaların paroksizmal ve kalıcı AF olarak alt grup analizleri yapıldığında, diurnal ritme göre kalıcı AF'lu hastaların yaklaşık %51'inde anlık serum serbest kortizol düzeyi referans aralığına göre yüksek tespit edilirken, paroksizmal AF'lu hastaların %61'inde referans aralığına göre yükseklik tespit edildi. Ancak kronik ve paroksizmal AF'lu hastaların anlık serum serbest kortizol düzey ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptandı. Çalışmamızın öngörülen etki genişliği tahmin edilenden daha düşük çıktığı için ortalama değerler ile diurnal ritme göre yüksek olma durumu arasında tutarsızlık beklenebilir bir sonuçtur. Bunu gösterecek kortizol seviyesi için bir eşik değerinin belirleneceği genişletilmiş bir çalışmanın yapılması gereklidir. Bu hasta sayısı ile eşik değeri belirlemek doğru olmayacağı düşünülmüştür. Burada gerçekte çalışmaya alınan hasta sayısı öngörüye göre doğru belirlenmiştir. Ancak literatürde AF'lu hastalar ile kontrol grubunun farklılığını gösteren veya öngören bir çalışma olmaması, çalışmaya alınacak olgu-kontrol grubunun hasta sayılarının belirlenmesinde güçlük yaratmıştır.

Serum kortizol seviye ortalamasının paroksizmal AF'lu grupta yüksek saptanması, oluşan AF'un geçici olup olmayacağı hakkında bir öngörü sağlayabilir. Belki de bazal kortizol seviyesinde artış sağlanması ile ilk AF atağındaki kişilerin kalıcı AF durumuna dönüşmesi engellenebilir. Bu durumun oluşmasında en yakın olası neden AF etyolojisinde rol oynayan inflamatuvar sürecin steroidler tarafından baskılanması olabilir.

Çalışmada elde edilen verilerden paroksizmal AF'lu grubun anlık serbest serum kortizol seviyelerinin ortalamasıyla, paroksizmal AF alt grubuna göre birebir eşleştirilerek alınan kontrol (28 olgu, 28 kontrol) grubuna ait hastaların istatistiksel analizleri yapılmadı. Çünkü hasta sayısının orta düzeyde bir fark elde etmek için yeterli olmayacağı öngörüldü.

Tüm bu veriler, bize henüz AF etyolojisinde serum kortizol seviyesinin rolü konusunda yeterli çalışma olmadığı ve bu çalışmada elde edilen verilerin daha fazla hasta sayısını içeren yeni çalışmalarda tekrarlanması gerekliliğini düşündürmektedir.

X. SONUCLAR

Bu çalışmada; diurnal ritme göre anlık serum serbest kortizol seviyesinin Atriyal fibrilasyon (AF) etyolojisinde ve AF'un kalıcılığı üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur.

Ayrıca AF'un alt gruplarına bakıldığında paroksizmal AF'lularda anlık serum serbest kortizol seviyelerinin ortalamaları, kalıcı AF'lu grubun ortalamalarına göre daha yüksek saptanmıştır. Ortalamalar arasında farklılık olmasına rağmen, bu alt gruplar arasında diurnal ritme göre anlık serum serbest kortizol seviye yükseklikleri arasında fark bulunamamıştır.

Çalışma verilerine göre sonradan yapılan analizle %80 gücü elde etmek için çalışmaya dahil edilmesi gereken hasta sayısı, çalışmamıza alınan hasta sayısından fazla olarak hesaplandığından örneklem genişliğini artırmak çalışma sonuçlarını etkileyebilir. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

XI. KAYNAKLAR

- 1 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006;48:149-246.
- 2 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271:840-4.
- 3 Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. JAMA 1985;254:3449-53.
- 4 Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Engl J Med 1997;336:905-11.
- 5 Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 2000;356:1789-94.
- 6 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825-33.
- 7 Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834-40.
- 8 Schoenfeld CN. Adrenal insufficiency and adrenal crisis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2004.pp.1315-8.
- 9 Hollander JE. Acute Coronary Syndromes: Acute myocardial Infarction and Unstable Angina. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2004.pp.343-51.
- 10 Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: A New Look to an old Problem. Chest 2002;122:1784-96.

-
- 11 Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1562-7.
 - 12 Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1537-41.
 - 13 Iqbal F, Beeharilal P, Sadat K, et al. Steroid induced atrial fibrillation. *Comprehensive Therapy* 2008;34:111-4.
 - 14 Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F, et al. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. *Arch Intern Med* 2009;169:1677-83.
 - 15 Lundstrom T, L. Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53-9.
 - 16 Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18-28.
 - 17 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
 - 18 Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalance of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
 - 19 Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
 - 20 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.
 - 21 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.
 - 22 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.
 - 23 Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.

-
- 24 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
 - 25 Centurion OA, Fukatani M, Konoe A. Different distribution of abnormal endocardial electrograms within the right atrium in patients with sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1992;68:596-600.
 - 26 Ramanna H, Hauer RNW, Wittkamp FHM. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:995-1001.
 - 27 Ellis K, Ziada KM, Vivekananthan D, et al. Transthoracic echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus. *Am J Cardiol* 2006;97:421-5.
 - 28 Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369-82.
 - 29 Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156:2221-4.
 - 30 Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-6.
 - 31 Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155:2193-8.
 - 32 Morillo CA, Klein GJ, Jones D, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional and electrophysiologic characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
 - 33 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
 - 34 Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation a chronic dog model. *Circulation* 1997;96:4027-35.
 - 35 Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodelling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.

-
- 36 Manning WJ, Silverman DI, Katz SE. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995;75:624-6.
- 37 Harjai KJ, Mobarek SK, Cheirif J, et al. Clinical variables affecting recovery of left atrial mechanical function after cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:481-6.
- 38 Falk RH, Dcara J, Abascal V. Is pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation really preferable to electrical cardioversion? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1446-7.
- 39 Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:307-16.
- 40 Grimm RA, Leung DY, Black IW, et al. Left atrial appendage 'stunning' after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;130:174-6.
- 41 Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 1998;719-27.
- 42 Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in goat. *Circulation* 1997;96:157-63.
- 43 Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodelling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-4.
- 44 Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
- 45 Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993;71:710-3.
- 46 Rabbino MD, Likoff W, Dreifus LS. Complications and limitations of direct current countershock. *JAMA* 1964;190:417-20.
- 47 Atwood JE, Myers J, Sandhu S, et al. Optimal sampling interval to estimate heart rate at rest and during exercise in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:45-8.
- 48 Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993;72:567-73.

-
- 49 Lemery R, Brugada P, Cheriex E, Wellens HJ. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:1406–8.
- 50 Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503–6.
- 51 Jordaens L. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643–8.
- 52 Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990;63:225–7.
- 53 Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304–10.
- 54 Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47–59.
- 55 Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98:953–60.
- 56 Koloğlu S. Adrenal Glandlar. Koloğlu S: *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 1. baskı Ankara, Medikal Yayıncılık, 1996.s.533-573.
- 57 Beishuizen A, Thijs LG, Verries I. Patterns of corticosteroid binding globulin and free cortisol index during septic shock and multi trauma. *Intensive Care Med* 2001;27:1584-91.
- 58 Rydvall A, Brandström AK, Banga R, Asplund K, Backlund U, Stegmayr BG. Plasma cortisol is often decreased in patients treated in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000;26:545-51.

XII. EKLER

EK-1 (FORM 1)

“ATRİYAL FİBRİLASYONDA ANLIK STEROİD SEVİYELERİ: OLGU KONTROL ÇALIŞMASI”

TEZ ARAŞTIRMASI OLGU VE KONTROL GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ HASTA ONAM FORMU

Bu çalışmaya katılmak için karar vermeden önce sizi bilgilendirecek olan bu belgeyi incelemeniz önemlidir. Konuya ilişkin sorunuz olduğu takdirde lütfen doktorunuzla görüşmekten çekinmeyiniz.

Atriyal fibrilasyon kalpte oluşan bir ritm bozukluğudur. Oluşabilecek olan komplikasyonlar (felç, barsak damarlarında tıkanma vs) açısından ciddi bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada Atriyal Fibrilasyon (AF)'lu hastalarda serum kortizol düzeylerinin normal gruba göre farklı olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık. Eğer iki grup arasında anlamlı bir fark bulunursa hastalığın tanısında, tedavisinde ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde kullanılabilecek yöntem ve tedaviler geliştirilebilecektir.

AS'de çekilen EKG'sinde ritm bozukluğu olarak atriyal fibrilasyon saptanan hastaların ve aynı yaş grubundaki ritm bozukluğu olmayan hastaların o andaki serum kortizol seviyeleri ölçülecektir. Çalışmaya toplam 69 hasta ve 69 sağlıklı gönüllü alınacaktır. Bu çalışma içerisinde acil serviste kan örneğiniz alınacak ve biyokimya laboratuvarında serum kortizol seviyesi saptanacaktır. Öncelikle çekilen EKG'nizde ritm bozukluğu olarak Atriyal Fibrilasyon olup olmadığına bakılacak ve Atriyal Fibrilasyon saptanırsa çalışma hakkında çalışmada bulunan araştırmacı tarafından bilgilendirileceksiniz. Çalışmaya katılmanız uygun görüldüğünde ve kabul ettiğiniz takdirde çalışmaya dahil edileceksiniz. Sedyede yatar veya oturur pozisyonda iken kolunuzdan alınacak olan 5 cc kan örneği çalışma için kullanılacaktır. Kan örneği birkaç dakika içerisinde alınmış olacak ve gönüllü olarak sizin araştırmaya katılacağınız süre sona erecektir. Sizden alınan kan örneği araştırmacı tarafından uygun koşullarda laboratuvara gönderilecektir. Kan örneğinin alımı esnasında veya sonrasında karşılaşılabilecek riskler; damardan dışarıya kanama olması, cilt bütünlüğünün bozulması sonucu enfeksiyon (iltihap) oluşması, kan alınan bölgede sonradan gelişebilecek morluklar şeklinde sıralanabilir. Bu rahatsızlıkların oluşması nadiren gerçekleşmektedir. Bu risklerin

gerçekleşmesi durumunda acil servis içerisinde gerekli tıbbi bakımınız günün sorumlu hekimince gerçekleştirilecektir. Muhtemel zarar durumunda gönüllü veya yakını, bilgi için araştırmacı (Dr. Aytül ATAÇ) ile ilişki kuracaktır. Çalışma bitiminden sonra alınmış olan kan örneği imha edilecektir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Gönüllü olan siz; bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsinizdir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllü araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın;

Adı :

Soyadı :

Adres / telefon numarası :

Tarih :

İmza :

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı :

Soyadı :

Adres / telefon numarası :

Tarih :

İmza :

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı - Soyadı : Dr. Aytül ATAÇ

Telefon Numarası : 505-5251133/ 232-4122733

Tarih :

İmza :

EK-2 (FORM 2)

TEZ ÇALIŞMASI

ATA Dr. Aytül ATAÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan TOPAÇOĞLU

**ATRİYAL FİBRİLASYONDA ANLIK STEROİD SEVİYELERİ: OLGU KONTROL
ÇALIŞMASI**

Tarih:

Hastanın protokolü:

Yaş:

Cinsiyet: Erkek Kadın

Dışlama kriterleri:

Yok

Var

Hangi kritere göre dışlama yapıldı belirtiniz

1. SSS (Hipofiz ve hipotalamus) tümörleri
2. RT tedavisi altında olmak
3. İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, histiositoz X, hemosiderozis)
4. Tanı almış HIV, Tbc, Sistemik mantar enfeksiyonları (Candidiasis)
5. Eksojen glikokortikoid tedavisi altında olmak (steroid kullanan astım, KOAH, romatizmal hastalıklar)

Komorbid hastalıklar

KKY

Renal yetmezlik

Diabet

KOAH

Astma

Diğer

Düzenli ilaç kullanımı var mı?

Var Yok

İlaçlar

Ritm düzenleyici ilaç kullanımı

Var.....

Yok

AF ne kadar süredir mevcutyıl.....ay....gün

Hangi tip AF

Paroksizmal (7 günden kısa süren, spontan sonlanan)

Direngen – persistan (7 günden uzun süren, CV yapılmazsa sonlanmayan)

Kalıcı – permanent (7 günden uzun süren, sinüs ritmine dönmeyen)

Kan örneğinin saat kaçta alındığı..... (24 saat üzerinden)

EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

<p>Etik Kurul Üyeleri Prof.Dr.A.Arzu SAYINER Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Gülven ASLAN Doç.Dr.Servet AKAR Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI</p> <p>Etik Kurul Sekreteri Hatice İĞCİ</p>	<p>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</p> <p>Etik Kurulumuzun 26 Şubat 2009 tarih ve 09/05/2009 no.lu toplantısında; 12/2009 Protokol numaralı Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Hakan TOPAÇOĞLU'nun proje yöneticisi Dr.Aytül ATAÇ'ın sorumlu olduğu "Atriyal fibrilasyonda anlık steroid seviyesinin etkisi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p> Prof. Dr.A.Arzu SAYINER Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tel: 0232 412 22 54