



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**FİBROZİS BİYOBELİRTECİ OLAN DÖNÜŞTÜRÜCÜ BÜYÜME  
FAKTÖRÜ BETA-1'İN (TRANSFORMING GROWTH FACTOR  
BETA-1) VE SOL ATRİYAL BENEK TAKİP STRAİN  
EKOKARDİYOĞRAFİNİN KARDİYAK İMPLANTE  
EDİLEBİLİR CİHAZLARLA SAPTANAN ATRİYAL YÜKSEK  
HIZLI EPİZOTLAR İLE İLİŞKİSİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON  
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Güldeniz UZAR

Ankara, 2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**FİBROZİS BİYOBELİRTECİ OLAN DÖNÜŞTÜRÜCÜ BÜYÜME  
FAKTÖRÜ BETA-1'İN (TRANSFORMING GROWTH FACTOR  
BETA-1) VE SOL ATRİYAL BENEK TAKİP STRAİN  
EKOKARDİYOĞRAFİNİN KARDİYAK İMPLANTE  
EDİLEBİLİR CİHAZLARLA SAPTANAN ATRİYAL YÜKSEK  
HIZLI EPİZOTLAR İLE İLİŞKİSİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON  
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Güldeniz UZAR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Orçun ÇİFTÇİ

Ankara, 2023

*Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkânlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu rektörü **Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,***

*Kardiyoloji eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerinden her aşamada yararlandığım, beni destekleyen ve yönlendiren, değerli hocam, Başkent Üniversitesi rektörü **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu'na,***

*Uzmanlık eğitimimde ve özellikle elektrofizyoloji alanında çok büyük emeği mevcut, sabrı ve hoşgörüsüyle bana her zaman örnek olan değerli hocam, anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. M. Bülent Özın'e,***

*İhtisas sürem boyunca birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum, özellikle elektrofizyoloji alanında mesleğime büyük katkısı ve tezimin her aşamasında emeği olan değerli hocam **Doç. Dr. Orçun Çiftci'ye,***

*Girişimsel kardiyoloji eğitimimin temellerini atan, bu eğitimin her aşamasında büyük emeği olan, uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim manevi desteğini her an hissettiğim değerli hocam **Prof. Dr. Alp Aydınalp'e,***

*Uzmanlık eğitimim süresince çalışkanlık ve disiplin ile bana örnek olan, her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ekokardiyografi eğitimimde önemli yer tutan değerli hocam **Prof. Dr. Bahar Pirat'a,***

*İhtisas süresince kardiyoloji eğitimimde emekleri ve destekleri olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Aylin Yıldırım, Prof. Dr. Melek Uluçam, Prof. Dr. Elif Sade Akdoğan, Prof. Dr. Serpil Eroğlu, Prof. Dr. Kaan Okyay, Doç. Dr. Emir Karaçağlar, Doç. Dr. Uğur Abbas Bal ve Doç. Dr. Kerem Can Yılmaz'a,***

*Asistanlık süresi boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, eğitimimde katkıları olan değerli uzman ağabey ve ablalarım **Uzm. Dr. Senem Hasırcı, Uzm. Dr. Arzu Neslihan Akgün ve Uzm. Dr. Olgun Çelik'e,***

*Beş yılımlı birlikte geçirdiğim, birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım, her zaman ve her konuda birbirimizi desteklediğimiz kıymetli arkadaşım **Dr. Umut Altaş'a,***

*Uzmanlık tezimin istatistiksel analizine yardımcı olan **biyoistatistik ekibine,***

*Beni yetiştiren ve bugünlere getiren, bunun için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımın her döneminde desteklerini hissettiğim sevgili annem ve babam, **Ayşe Uzar ve Prof. Dr. Ali İhsan Uzar'a,***

*Teşekkürlerimi sunarım.*

**Dr. Güldeniz Uzar**

**ANKARA, 2023**

## ÖZET

**Fibrozis biyobelirteci olan dönüştürücü büyüme faktörü beta-1'in (Transforming Growth Factor beta-1) ve sol atriyal benek takip strain ekokardiyografinin kardiyak implante edilebilir cihazlarla saptanan atriyal yüksek hızlı epizotlar ile ilişkisi ve atriyal fibrilasyon gelişimindeki rolü**

Atriyal fibrilasyon (AF) en yaygın sürekli aritmi olmakla birlikte atriyal yüksek hızlı epizot (AHRE) sıklıkla klinik AF gelişiminden önce mevcuttur ve her ikisi de artmış tromboembolizm riski ile beraber birçok vakada serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumludur. Bu çalışmada amaç kardiyak implante edilen cihaz (KİEC) bulunan hastalarda dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF-β1) düzeyinin ve ekokardiyografik sol atriyum strain ölçümünün AHRE ile ilişkisi ve klinik atriyal fibrilasyon gelişimindeki rolünü saptamak idi. Çalışmamıza, Ocak 2022-Ocak 2023 arası KİEC'i bulunan 28 AHRE grubu ve 38 kontrol grubu olmak üzere 66 hasta dahil edildi ve hastalar 6 ay medyan süre ile takip edildi. Çalışmaya dahil olan kişilerin 0. ve 6. ay KİEC verileri, TGF-β1 ölçümleri, sol atriyal benek takip strain ekokardiyografi ölçümleri demografik veriler eşliğinde karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonucunda, çalışmaya alınan toplam hasta popülasyonunda yeni AHRE gelişiminin tek başına AF gelişimini istatistiksel olarak anlamlı artırdığı [OR 8,518 (%95 CI) 1,167-46,368; p=0,013] ancak alt gruplarda tek başına AF gelişimi riskini artırmadığı, buna karşılık AHRE grubunda; yeni gelişen AHRE'nin toplam süresinin belirlenen kestirim değerinin (3 saat 20 dakika) üzerinde olduğu durumda, klinik AF gelişme olasılığının anlamlı olarak arttığı [OR 4,231 (%95 CI) 1,167-35,368; p=0,026] saptandı. TGF-β1'in; çalışmaya alınan toplam hasta popülasyonunda saptanan uygun kestirim değerine (1568 ng/L) göre yüksekliğinin [OR 12,36 (%95 CI) 1,112-56,755; p=0,009] ve AHRE grubunda saptanan uygun kestirim değerine (1015 ng/L) göre yüksekliğinin [OR 3,76 (%95 CI) 1,136-28,832; p=0,029] klinik AF geliştirme olasılığını anlamlı olarak artırdığı saptandı. Çalışmaya alınan toplam hasta popülasyonunda, sol atriyal rezervuar strain değeri (SAS<sub>R</sub>) için %26,20'lik bir kestirim değerine göre düşük değerlerin [OR 8,622 (%95 CI) 3,038-54,403; p=0,012] ve sol atriyal kontraktıl strain değeri (SAS<sub>CT</sub>) için %15,20'lik uygun kestirim değerinden düşük değerlerin [OR 7,863 (%95 CI) 2,044-39,473]; p=0,018] klinik AF geliştirme olasılığını anlamlı olarak artırdığı saptandı. Buna ilaveten, AHRE grubunda da; SAS<sub>R</sub>'in belirlenen kestirim değerine göre (%23,15) düşüklüğünün [OR 2,914 (%95 CI) 1,044-16,473]; p=0,037] ve SAS<sub>CT</sub> uygun kestirim

değerine (%14,25) göre düşüklüğünün [OR 2,326 (%95 CI) 0,838-15,836]; p= 0,047] klinik AF gelişme olasılığını anlamlı olarak artırdığı saptandı. Son olarak, yüksek TGF- $\beta$ 1 ve düşük SAS<sub>R</sub>'e birlikte sahip olmanın, toplam hasta popülasyonunda [OR 15,346 (%95 CI) 3,586-92,286; p=0,003], AHRE grubunda [OR 8,763 (%95 CI 4,723-76,345); p=0,010] ve kontrol grubunda [OR 6,242 (%95 CI 2,379-54,154; p=0,029] klinik AF gelişme olasılığını anlamlı olarak artırdığı saptandı. Çalışmamızın sonucunda, KİEC olan hastalarda TGF- $\beta$ 1 ve sol atriyal strain ekokardiyografinin tek başına veya birlikte, AF gelişiminde öngördürücü olduğunu saptadık. Bu durumda, AF gelişim riski ve dolayısıyla antikoagülan tedavi stratejilerinin belirlenmesi için daha fazla sayıda örneklem ve uzun takip süresine sahip, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar bu konuya ileri ışık tutabilir.

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, KİEC, atriyal yüksek hızlı epizot, TGF- $\beta$ 1, sol atriyal strain ekokardiyografi

## ABSTRACT

### **The relationship between fibrosis biomarker Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) and left atrial speckle tracking strain echocardiography with atrial high rate episodes detected with cardiovascular implantable electronic devices and their role in the development of atrial fibrillation**

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia. Atrial high rate episodes (AHRE) often precedes the development of clinical AF. They both are responsible for cerebrovascular and cardiovascular complications in many cases due to an increased risk of thromboembolism. In this prospective study, we evaluated the relationship between AHRE and Transforming Growth Factor beta-1 (TGF- $\beta$ 1) level, echocardiographic left atrial (LA) strain measurement, and their role in the AF development in patients with Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIED). In this study, we enrolled 66 patients with CIED (28 patients with AHRE and 38 control subjects) between January 2022 and January 2023 and followed them for a median period of 6 months. CIED data, TGF- $\beta$ 1 and LA strain echocardiographic measurements at baseline and 6<sup>th</sup> month were compared. According to the results of our study, the development of new AHRE alone significantly increased the risk of AF development in the total patient population [OR 8.518 (95% CI) 1.167-46.368; p=0.013]; however, in the subgroups, the development of new AHRE alone did not increase the risk of AF development. On the other hand, in the AHRE group, patients who developed new AHRE episodes with a total time above a cut-off value of 3 hour 20 minutes had a significantly increased risk of developing AF [OR 4.231 (95% CI) 1.167-35.368; p=0.026]. A TGF- $\beta$ 1 level above a cut-off value of 1568 ng/L in the total patient population [OR 12.36 (95% CI) 1.112-56.755; p=0.009] and above a cut-off value of 1015 ng/L in the AHRE group [OR 3.76 (95% CI) 1.136-28.832; p=0.029] significantly increased the risk of AF development. In the total patient population, a left atrial reservoir strain (LAS<sub>R</sub>) level lower than a cut-off value of 26.20% [OR 8.622 (95% CI) 3.038-54.403; p=0.012] and left atrial contractile strain (LAS<sub>CT</sub>) level lower than a cut-off value of 15.20% [OR 7.863 (95% CI) 2.044-39.473; p=0.018] significantly increased the risk AF development. In addition, in the AHRE group, a LAS<sub>R</sub> level lower than a cut-off value of 23.15% [OR 2.914 (95% CI) 1.044-16.473; p=0.037] and a LAS<sub>CT</sub> level lower than a cut-off value of 14.25% [OR 2.326 (95% CI) 0.838-15.836; p= 0.047] significantly increased the risk AF development. Finally, in

patients with a combination of a high TGF- $\beta$ 1 and a low LAS<sub>R</sub> level, the risk of AF development significantly increased (for the total patient population [OR 15.346 (95% CI) 3.586-92.286; p=0.003]; for the AHRE group [OR 8.763 (95% CI 4.723-76.345); p=0.010]; and for the control group [OR 6.242 (95% CI 2.379-54.154; p=0.029]. In conclusion, it was determined that TGF- $\beta$ 1 and LA speckle tracking strain echocardiography alone or in combination predicted AF development in patients with CIED. In this context, multicenter randomized controlled studies with a larger sample size and a longer follow-up period may shed light on the risk of AF development and therefore the determination of anticoagulant therapy strategies in patients with CIED.

**Key words:** Atrial fibrillation, CIED, atrial high rate episodes, TGF- $\beta$ 1, left atrial speckle tracking strain echocardiography

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	14
2.GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Atriyal Fibrilasyona Genel Bakış .....	15
2.1.1.Tanım, insidans, epidemiyoloji ve risk faktörleri .....	15
2.1.2. Patofizyoloji .....	15
2.1.3. Klinik prezentasyon, sınıflandırma, AF yükü ve progresyon .....	16
2.1.4. AF tanı yöntemleri .....	19
2.1.5. Yeniden şekillenmenin sol atriyum substrat ve tetikleyiciler üzerindeki rolü ve sol atriyal görüntüleme yöntemleri.....	20
2.1.6. Ekokardiyografik sol atriyal strain görüntüleme.....	21
2.1.7.Oral antikoagülan tedavi, inme/kanama riski ve SAA kapama sonrası antiplatelet tedavi .....	24
2.1.8. Hız kontrolü.....	28
2.1.9. Ritim kontrolü .....	29
2.2. Subklinik AF ve AHRE'ye Genel Bakış .....	32
2.2.1. Subklinik AF ve AHRE tanımı .....	32
2.2.2. AHRE insidansı .....	32
2.2.3.AHRE'nin AF'ye progresyonu, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylardaki önemi.....	33



2.2.4. AHRE ve antikoagülasyon.....	34
2.3. Fibrozis Belirteci Olan TGF- $\beta$ 'ya Genel Bakış.....	35
2.3.1. TGF- $\beta$ 1 ve fibrozis üzerindeki etkisi .....	35
2.3.2. TGF- $\beta$ 1'nin atriyal fibrozis mekanizması.....	37
2.3.3. TGF- $\beta$ 1'nin AF gelişimindeki rolü .....	38
3. MATERYAL VE METHOD .....	41
3.1. Hasta Grubu Özellikleri ve Kullanılan Parametrelerin Tanımı.....	41
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	45
4. BULGULAR .....	46
5. TARTIŞMA.....	56
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	64
6. SONUÇ.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66

# KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<b>ACE:</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AF:</b>	Atriyal Fibrilasyon
<b>AFLUT:</b>	Atriyal Flutter
<b>AHRE</b>	Atriyal Yüksek Hızlı Epizot
<b>ALK-1:</b>	Aktivin Reseptör Kinaz-1
<b>ALK-5:</b>	Aktivin Reseptör Kinaz-5
<b>Ang II:</b>	Anjiyotensin-2
<b>AP:</b>	Atriyal Uyarı
<b>APD:</b>	Aksiyon Potansiyel Süresi
<b>ASE:</b>	Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu
<b>ARB:</b>	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
<b>ARNİ:</b>	Anjiyotensin Reseptör–Neprisilin İnhibitörü
<b>AT:</b>	Atriyal Taşiaritmi
<b>AUC:</b>	Eğri Altında Kalan Alan
<b>BB:</b>	Beta Bloker
<b>BNP:</b>	Beyin Natriüretik Peptit
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:</b>	Konjestif Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş>75, DM, İnme, Vasküler hastalık, Yaş 65-74, Cinsiyet (kadın)
<b>CrCl:</b>	Kreatinin Klirensi
<b>CTGF:</b>	Bağlayıcı Doku Büyüme Faktörü
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>EACVI:</b>	Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği
<b>ECM:</b>	Ekstraselüler Matriks
<b>EHRA:</b>	Avrupa Kalp Ritim Derneği
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyogram
<b>ERP:</b>	Etkin Refrakter Dönem
<b>HAT<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>:</b>	Hipertansiyon, Yaş >75 , İnme veya Geçici İskemik Atak, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Kalp Yetersizliği,
<b>HFpEF:</b>	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

<b>HKMP:</b>	Hipertrofik Kardiyomiyopati
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>IL-1<math>\beta</math>:</b>	İnterlökin-1 $\beta$
<b>IL-6:</b>	İnterlökin-6
<b>INR:</b>	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
<b>KİEC:</b>	Kardiyak İmplant Edilebilir Cihaz
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH:</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KY:</b>	Kalp Yetersizliği
<b>LAP:</b>	Gecikme İlişkili Peptid
<b>LLC:</b>	Büyük Latent Kompleks
<b>LTBP:</b>	Latent TGF-beta Bağlanma Proteini
<b>MACE:</b>	Major Kardiyovasküler Olaylar
<b>MMP-2:</b>	Matriks Metaloproteinaz-2
<b>m-RNA:</b>	Mesajcı Ribonükleid Asit
<b>MI:</b>	Miyokardiyal Enfarktüs
<b>MRA:</b>	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NADPH:</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz
<b>ROI:</b>	İlgilenilen Bölge
<b>ROC:</b>	İşlem Karakteristiği Eğrisi
<b>ROS:</b>	Reaktif Oksit Türleri
<b>OAK:</b>	Oral Antikoagülan
<b>OSAS:</b>	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
<b>PAH:</b>	Periferik Arter Hastalığı
<b>PDGF:</b>	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PPG:</b>	Fotopletismografi
<b>PTE:</b>	Pulmoner Tromboemboli
<b>PVİ:</b>	Pulmoner Ven İzolasyonu
<b>RAAS:</b>	Renin–anjiyotensin–aldosteron Sistemi
<b>SA:</b>	Sol Atriyum
<b>SAA:</b>	Sol Atriyal Apendiks
<b>p/SAScd:</b>	Pik /Sol Atriyum İletim Strain Değeri

<b>p/SASct:</b>	Pik /Sol Atriyum Kasılma Strain Değeri
<b>p/SASr:</b>	Pik /Sol Atriyum Rezervuar Strain Değeri
<b>SKAF:</b>	Subklinik Atriyal Fibrilasyon
<b>SKB:</b>	Sistolik Kan Basıncı
<b>STE:</b>	Benek Takip Ekokardiyografi
<b>SV:</b>	Sol Ventrikül
<b>SVEF:</b>	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>TAPSE:</b>	Triküspit Dairesel Düzlem Sistolik Hareketi
<b>TβR:</b>	Dönüştürücü Büyüme Faktörü βeta reseptörü
<b>TGF-β1:</b>	Dönüştürücü Büyüme Faktörü βeta 1
<b>TİA:</b>	Geçici İskemik Atak
<b>TSH:</b>	Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>TÖE:</b>	Transözofageal Ekokardiyografi
<b>TNF-α :</b>	Tümör Nekrozis Faktör-α
<b>TTE:</b>	Transtorasik Ekokardiyografi
<b>VHR:</b>	Ventriküler Yüksek Hızlı Epizot
<b>VKA:</b>	Vitamin K Antagonisti
<b>VKİ:</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VP:</b>	Ventriküler Uyarı
<b>YOAK:</b>	Yeni Nesil Oral Antikoagülan

# ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Sol atriyal benek takip strain ekokardiyografi ölçüm eğrisi .....	24
<b>Şekil 2:</b> Fibrozis mekanizmasına etki eden düzenleyiciler .....	40
<b>Şekil 3:</b> Çalışmaya katılan bir bireyin sol atriyal strain eğri örneği .....	44
<b>Şekil 4:</b> Çalışmaya katılan kontrol, AHRE ve AF gelişen gruptan birer bireyin sol atriyal strain eğri örnekleri .....	52
<b>Şekil 5:</b> Toplam popülasyonda ROC analizleri .....	54
<b>Şekil 6:</b> AHRE grubunda ROC analizleri .....	55
<b>Grafik 1:</b> Hasta gruplarının genel dağılımı .....	42
<b>Grafik 2:</b> Hasta grup ve alt gruplarının oransal dağılımı [n ve (%)] .....	46

# TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> AF sınıflandırması .....	17
<b>Tablo 2:</b> Klinik AF tipleri .....	18
<b>Tablo 3:</b> EHRA semptom sınıflaması .....	18
<b>Tablo 4:</b> CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skorlaması .....	25
<b>Tablo 5:</b> HAS-BLED skorlaması .....	26
<b>Tablo 6:</b> YOAK seçimi ve doz ayarlaması .....	27
<b>Tablo 7:</b> Hastaların demografik ve klinik özellikleri .....	48
<b>Tablo 8:</b> Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri .....	49
<b>Tablo 9:</b> Hastaların AF gelişimine göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 10:</b> Çalışmada bakılan 0. ay verilerin gruplar arası değerlendirilmesi .....	51
<b>Tablo 11:</b> Çalışmada bakılan 6. ay verilerin gruplar arası değerlendirilmesi .....	51
<b>Tablo 12:</b> AF gelişimine göre oluşturulan grupların TGF- $\beta$ 1 ve sol atriyal strain yönünden karşılaştırılması .....	52

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atrial yüksek hızlı epizotlar (AHRE) tanımı henüz netleşmemekle beraber kardiyak implante edilebilir cihazlarla (KİEC) saptanan, son yayınlanan EHRA uzlaşısı raporuna göreatriyal hızın 190 atım/dk üzerinde olduğu, çalışmalar ve meta-analizlere göre çoğunlukla 175 atım/dk üzerinde ve genellikle 5 dakikadan uzun kabul edilenatriyal taşiaritmilerdir (1). AHRE'ler,atriyal elektrodu bulunan cihazlarlaatriyal taşiaritmi skalasında yer alanatriyal taşikardi,atriyal fibrilasyon veatriyal flutter epizotları ile tanı alabilmektedir (2).

Atrial taşiaritmiler (AT) arasındaatriyal fibrilasyon (AF) en yaygın sürekli aritmi olmakla birlikte AT'li birçok hastanın çoğunlukla asemptomatik olması, inme riski olan hastalarda aritmiyi saptamayı zorlaştırır. Subklinikatriyal fibrilasyon (SKAF)/AHRE ve klinik AF, artmış tromboembolizm riski ile beraber birçok vakada, iskemik inme yanında diğer kardiyovasküler komplikasyonlardan sonra saptanabilmektedir (1) ve KİEC'leri olan hastalar klinik olarak sessiz aritmiler saptanabilmesi açısından avantaja sahiptir.

Çalışmalarda AF, biyobelirteçlerin bazılarıyla ilişkilendirilmiştir ve bu biyobelirteçlerin konsantrasyonundaki artışınatriyal miyokardiyal oksidatif stresi, kronik inflamasyonu veatriyal yeniden şekillenmeyi artırabileceği belirtilmiştir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta1 (TGF- $\beta$ 1) de doku onarımı ve fibrozis gibiatriyal elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme sürecinde temel rol oynar veatriyal fibrozise neden olarak AF'yi indükleyen ve sürdüren bu biyobelirteçlerden bir tanesi olarak kabul edilmektedir, bu durum paroksizmal AF ve persistant AF'li kişilerde saptanan TGF- $\beta$ 1 mRNA ve plazma TGF- $\beta$ 1 konsantrasyonlarındaki kademeli artışınatriyal fibrozisin derecesi ile bağlantılı olabileceğini düşündürebilir (3,4,5).

Atrial fibrilasyonda solatriyal (SA) benek takip strain ekokardiyografi; son yıllarda kolay uygulanabilir, invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinden biri olmasının yanındaatriyal fibrilasyon gelişmesi açısından gösterge olmakla birlikte; sol atriyum yeniden şekillenmesi, tromboembolik risk, prognoz ve yönetimi için değerlidir (6,7,8).

Çalışmamızdaki amaç, KİEC ile takip edilen kriterlere uygun hastalarda, TGF- $\beta$ 1 düzeyi ve solatriyal strain ekokardiyografinin AHRE ile ilişkisini değerlendirmek ve klinik olarak saptananatriyal fibrilasyon gelişimindeki rolünü saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Atriyal Fibrilasyon

#### 2.1.1. Tanım, tanı kriterleri, epidemiyoloji ve risk faktörleri

Atriyal fibrilasyon, dünya çapında yetişkin bireyler arasında en yaygın görülen önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili, organize olmayan atriyal elektriksel aktivasyon ile etkisiz atriyal kasılma sonucu oluşan bir supraventriküler taşiaritmidir. Klinik AF, yüzeyel EKG ile belgelenen, minimum tek derivasyonlu EKG izleme süresi en az 30 saniye veya 12 derivasyonlu EKG'nin tamamı olan semptomatik veya asemptomatik tablodur.

AF'nin elektrokardiyografik özellikleri şunları içerir:

1. Düzensiz R-R aralıkları (atriyoventriküler ileti bozulmadığında),
2. Belirgin ve tekrar eden P dalgalarının olmaması
3. Düzensiz atriyal aktivasyonlar

Yetişkinlerde şu anda tahmin edilen AF prevalansı %2-4 arasındadır (global olarak 2016'da 46,3 milyon kişi AF/atriyal taşikardiye sahipti) ve genel popülasyonda uzun ömür ve tanı konulmamış AF de hesaba katılarak 2,3 kat artış beklenmektedir (9).

İleri yaş, erkek cinsiyet, genetik (aile öyküsü, iyon kanalları- sinyal yolları ve yapısal varyant) ve etnik köken gibi değiştirilemeyen belirgin risk faktörlerinin yanında hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), kalp yetersizliği (KY), koroner arter hastalığı (KAH), kardiyomyopatiler (KMP), kapak hastalıkları, kronik böbrek hastalığı (KBH), obezite, sigara ve alkol kullanımı, obstrüktif uyku apnesi (OSAS), pulmoner tromboemboli (PTE) , vasküler ve inflamatuvar hastalıklar, COVID-19, kardiyak veya kardiyak olmayan cerrahi gibi komorbiditelerin artan yükü AF gelişimi ve ilerlemesine güçlü etki eder (9,10).

#### 2.1.2. Patofizyoloji

Belirtilen risk faktörleri yanında birçok hastalık, komorbidite, predispozan faktörler AF'ye yol açmakla birlikte mekanizma net olarak anlaşılamamıştır.



AF tetikleyicilerinin kaynağı;

- ✓ Pulmoner ve non-pulmoner ven odakları,
- ✓ Atriyal doku içindeki fokal substrat ve buna bağlı persistant multifokal elektriksel rotor döngüleri-reentran taşikardi (tek devreli-çok devreli),
- ✓ Fibrozisin sonucu olarak hipokontraktilite (kontraktil yeniden şekillenme),
- ✓ Yağ infiltrasyonu, enflamasyon ve vasküler yeniden şekillenme,
- ✓ İyon kanalı disfonksiyonu ve kalsiyum dengesizliği gibi çeşitli faktörler,
- ✓ Atriyal yeniden şekillenme (yapısal ve elektriksel),
- ✓ Katekolamin düzeyleri (sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonu),
- ✓ Atriyal miyokardiyal oksidatif stres, kronik inflamasyonu ve atriyal yeniden şekillenmeyi artıran biyobelirteçler,
- ✓ Otonomik tonus değişiklikleri,
- ✓ Kardiyak medikal tedaviler,

gibi çeşitli değişken faktörlerden etkilenmektedir ve tüm bu durumlar AF'nin gelişmesi, sürdürülmesi ve hiperkoagülabiliyeti kolaylaştırmaktadır (3,4,10,11).

### **2.1.3.Klinik prezentasyon, sınıflandırma, AF yükü ve progresyon**

AF farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir.

**1. Semptomlar:** Çarpıntı, nefes darlığı ve yorgunluk AF ile ilgili en sık görülen semptomlardır ancak hastalar ayrıca göğüste sıkışma/ağrı, baş dönmesi, senkop, egzersiz intoleransı ile karşımıza çıkabilir. Semptomlar yetersiz tedavi ile birlikte eşlik eden komorbiditelerle de ilişkili olabilir.

**2. İnme ve Sistemik embolizm:** AF hastalarının %20-30'unda ani iskemik inme görülmekle birlikte RKÇ'lerin havuzlanmış analizinde, sistemik emboli insidansı serebral embolizmden daha düşük (0,24'e karşı 1,92/100 kişi-yıl) saptanmıştır ve klinik tromboembolik olayların %12'sini oluşturur (Sistemik embolilerin yaklaşık %60'ı alt ekstremiteleri, %30'u viseral-mezenenterik sistemi ve yalnızca %10'i üst ekstremiteleri tutar).

**3. Kalp yetersizliği:** Paroksizmal, persistant ve kalıcı AF'si olan hastaların sırasıyla %33, %44 ve %56'sında KY bildirilmiştir ve düşük-korunmuş EF li KY, AF olmayan gruba göre 2 kat daha fazla bildirilmiştir. AF, korunmuş EF li hastalarda düşük EF'li gruba göre daha yüksek oranda bildirilmiştir.

**4. Hastane yatışı, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite:** Dünya çapında AF ile ilişkili hastaneye yatış oranlarında önemli bir artış bildirilmiştir. Yaş, günlük aktivite skorlarıyla\* ilişkili değildir ancak kötü yaşam kalitesi ile ilişkili faktörler yeni başlayan AF, yüksek kalp hızı, OSAS, semptomatik KY, HT, KOAH, KAH, fazla kilo, düşük yaşam kalitesi ve dolayısıyla hastaneye yatış için daha yüksek risklerle ilişkili bulunmuştur (\*EHRA semptom sınıflaması ve yaşam kalitesi ölçekleri).

**5. Bilişsel bozukluk ve demans:** Gözlemsel veriler, OAK'ın demans riskini azaltabileceğini öne sürmektedir. YOAK'ların AF ile ilişkili bilişsel gerileme insidansını azaltıp azaltmayacağı net değildir ancak devam eden RKÇ'ler mevcuttur.

**6. Mortalite:** Çalışmalarda komorbiditeye göre düzeltilmiş ölüm riski Afrika kökenli Amerikalı ve Hispanik hastalarda beyaz hastalarla karşılaştırıldığında daha düşüktü ancak tüm nedenlere bağlı ölüm oranları; AF olmayan gruba göre AF'li tüm bahsedilen etnik gruplarda daha yüksekti. Başka bir gözlemsel çalışmada ilk tanı konulduktan sonraki otuz gün içindeki ölümler, sonraki aylarda olduğundan daha yüksek saptanmıştır (12).

AF ile ilgili sınıflandırmalardan en sık kullanılanları aşağıda belirtilmiştir:

- AF süresi-epizotların spontan sonlanması ön planda tutularak (Tablo 1)
- Klinik tiplendirme ve etyoloji ön planda tutularak (Tablo 2)
- Semptom ön planda tutularak yapılan EHRA sınıflaması (Tablo 3)

**Tablo 1: AF sınıflandırması (9)**

AF PATERNİ	TANIMLAMA
<b>Yeni tanı</b>	AF süresine veya AF ile ilişkili semptomların varlığına/şiddetine bakılmaksızın daha önce tanı konulmamış AF.
<b>Paroksizmal</b>	Başlangıcından sonraki 7 gün içinde kendiliğinden veya müdahale ile sonlanan AF.
<b>Persistent</b>	Kardiyoversiyon (ilaçlar veya elektriksel kardiyoversiyon) ile sonlanan ataklar dahil olmak üzere $\geq 7$ gün sürekli olarak sürdürülen AF.
<b>Uzun süreli persistent</b>	Bir ritim kontrol stratejisine karar verildiğinde $>12$ ay süreli sürekli AF.
<b>Kalıcı</b>	Hasta ve hekim tarafından kabul edilen ve sinüs ritmini yeniden sağlamak/sürdürmek için tedavi veya AF ablasyonu planlanmayan, ritim kontrol stratejisi düşünülmeyen AF.

**Tablo 2: Klinik AF tipleri (12)**

<b>AF TİPİ</b>	<b>KLİNİK PREZENTASYON</b>	<b>OLASI PATOFİZYOLOJİ</b>
<b>Yapısal kalp hastalığına ikincil gelişen</b>	Sistolik ve diyastolik KY, LVH 'ın eşlik ettiği HT ve diğer yapısal kalp hastalıklarına ikincil gelişen, çoğunlukla yeni tanı AF	Atriyal basınç artışı ve sempatik sistem ve RAAS aktivasyonuna bağlı atriyal yeniden şekillenme
<b>Fokal</b>	Semptomatik genç hasta, çoğunlukla kısa episodlar ve paroksizmal, atriyal ektopi ve /veya AF'ye dönüşen atriyal taşikardi	Çoğunlukla pulmoner ven çevresinden köken alan trigger zone varlığı, bir veya birden fazla reentran mekanizma varlığı
<b>Poligenik</b>	Çoğunlukla yeni tanı AF, çoklu genetik varyantların varlığın	Çalışmalar devam etmekte, tespit edilebilen genetik varyantlar tedavi planlanmasında önemli
<b>Monogenik</b>	Kalıtımsal kardiyomyopatiler ve kanalopati varlığı	Aritmojenik mekanizmalar ani kardiyak ölümden sorumlu
<b>Mitral darlık ve prostetik kapak varlığında gelişen</b>	Mitral darlık, mitral kapak cerrahisi ve diğer kapak hastalıkları	LA basınç ve volüm yükünün artmasına ikincil atriyal genişleme ve yapısal yeniden şekillenme gelişmesi
<b>Sporcularda gelişen</b>	Çoğunlukla paroksizmal ve yapılan aktivitenin süresine ve yoğunluğuna bağlı	Vagal tonus ve atriyal volüme artması
<b>Postoperatif</b>	Öncesinde AF tanısı olmayan, majör cerrahi sonrası yeni tanı ve çoğunlukla kendiliğinden sonlanan	Enflamasyon atriyal oksidatif stres, yüksek sempatik tonus, elektrolit imbalansı, volüme yüklenmesi

EHRA semptom sınıflaması (**Tablo 3**) AF yönetiminde önemli bir skaladır ancak tanı konulmamış veya optimal olmayan bir şekilde yönetilen kardiyovasküler risk faktörleri ve patolojik durumlardan da etkilenmektedir.

**Tablo 3: EHRA semptom sınıflaması (9)**

<b>SINIF</b>	<b>SEMPTOM</b>	<b>TANIMLAMA</b>
<b>1</b>	<b>Yok</b>	Semptom yok
<b>2a</b>	<b>Hafif</b>	AF ile ilgili semptomlardan etkilenmeyen normal günlük aktivite
<b>2b</b>	<b>Orta</b>	AF ile ilgili semptomlardan etkilenmeyen ancak semptomlardan rahatsız olan normal günlük aktivite
<b>3</b>	<b>Ciddi</b>	AF ile ilgili semptomlardan etkilenen normal günlük aktivite
<b>4</b>	<b>Özürlülüğe yol açan</b>	Devam ettirilemeyen normal günlük aktivite

AF'nin yönetimi ile ilgili 4 temel nokta aşağıda belirtilmiştir;

- a. İnme riski; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru
- b. Semptom şiddeti; asemptomatik/semptomatik (orta–ciddi EHRA sınıflandırması)
- c. AF yükünün tespit edilmesi; AF paterni, spontan sonlanma, epizot sayısı ve epizot süresi
- d. Substrat yükünün tespit edilmesi; komorbidite ve kardiyovasküler hastalık varlığı, atriyal kardiyomiyopati (atriyal dilatasyon-fibrozis–yeniden şekillenme-disfonksiyon )(13).

Klinik AF yükü rutin olarak AF paterni ve aralıklı EKG izlemesi ile belirlenir ancak hiçbiri uzun süreli EKG monitörizasyonunun yerini tutmaz. Klinik AF yükü daha yüksek olay riski ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bulunmuştur. Ritim kontrol tedavisinde önemli olmakla birlikte >6 saat AF varlığı (özellikle haftada >24 saat) ve özellikle kadınlarda artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında etkin yönetilen kardiyovasküler risk faktörleri ve komorbidite AF yükünü azaltır.

Paroksismalden paroksismal olmayan AF'ye geçiş (veya subklinik AF'den klinik AF'ye) genellikle ilerleyen atriyal yapısal yeniden şekillenme veya atriyal kardiyomiyopatide kötüleşme ile karakterizedir. Son randomize kontrollü çalışma (RKÇ) verilerine göre paroksismal ve persistant AF'de sürekli antikoagülan tedavinin, önemli ölçüde daha düşük tromboembolik risk taşıdığı gösterilmiştir.

Antikoagüle olmayan hastalarda ise inme riski, paroksismal AF'de; paroksismal olmayan ve daha fazla toplam AF yüküne sahip durumlardan daha düşük tromboembolik olay ile ilişkilendirilmiştir. Paroksismal olmayan AF; kardiyovasküler olaylar, hastaneye yatışı ve ölüm gibi olumsuz hadiselerle ilişkili olmakla birlikte kötü prognoz hakkında kesin bilgi vermez. Farklı hastalık evrelerinde farklı terapötik müdahalelerin AF ilerlemesi ve sonuçlar üzerindeki gerçek etkisi net tanımlanmamıştır (9).

#### **2.1.4. AF tanı yöntemleri**

AF taraması için EKG (tek derivasyonlu EKG'de en az 30 sn ya da 12 derivasyonlu EKG nin tamamı) altın standart kabul edilmesinin yanında; Holter, KİEC, akıllı telefonlar, bileklikler ve saatler, nabız palpasyonu, otomatik BP monitörleri, tek leadli EKG cihazları, PPG cihazları ve diğer sensörler (sismokardiyografi, ivmeölçerler ve jiroskoplar vb.) kullanılmaktadır (9).

### **2.1.5. Yeniden şekillenmenin sol atriyum substrat ve tetikleyiciler üzerindeki rolü ve sol atriyal görüntüleme**

AF'nin devamlılığını sağlayan ve trombojenite riskinin artışında, atriyal kardiyomiyopati ve SA (sol atriyum) substratın rolü (yapısal, kontraktil veya elektrofizyolojik değişiklikler) daha önemli hale gelmiştir. Atriyal fibrozis ve SA kompliyansı-mekanik disfonksiyonu ile ilişkili mikroskobik skar, AF patogenezi ile ilişkilidir ve SA substrat üzerinde belirgin etkisi mevcuttur.

SA substrat yapısal, kontraktil veya elektriksel değişiklikler olmak üzere 3 temel ögeye sahiptir (14,15):

1. Yapısal yeniden şekillenme: Histolojik değişimler ve sol atriyal dilatasyon gelişmesi sonucu kardiyak outputta azalma haftalar ve aylar içinde gelişir.

2. Kontraktil yeniden şekillenme: Atriyal kasılmadaki azalma; AF süresi ile koreledir, sol atriyum dilatasyonuna ve trombüs oluşumuna hızlıca zemin oluşturur.

3. Elektriksel yeniden şekillenme: Atriyal refraktör periyotta kısalma, atriyal refraktörlüğün kalp hızı adaptasyonunda azalma dakikalar ve günler içinde gelişir ve AF'yi stabilize eder.

Atriyal kardiyomiyopati kavramı nispeten yeni bir kavramdır. HFpEF'li yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için klinik, biyobelirteç ve diğer görüntüleme verileriyle (TÖE, kardiyak BT, atriyal fibrozisin saptanması, nicel değerlendirilmesi ve lokalizasyonu için geç kontrast tutulumlu kardiyak MRG (altın standart), elektrofizyolojik haritalama birlikte SA benek takip strain ekokardiyografi; tedavi stratejilerinin tespit edilmesi ve HFpEF'li hastalarda AF gelişimini-prognozunu belirlemek için önemli, pratik ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir (9,16).

SA çapı, SA hacim indeksi, mitral E/A, mitral E/e', SV (sol ventrikül) mass indeksi, SA boşalma fraksiyonu, SA genişleme indeksi ve SV global longitudinal strain gibi parametreler de AF gelişimini öngörmede diğer ekokardiyografik ölçüm kriterleridir (17). Düşük SV işlevine sahip hastalarda atriyal yeniden şekillenme yanında SV disfonksiyonu ile ilişkili yeniden şekillenme önemli ölçüde ve bağımsız olarak AF ile ilişkilidir ve kayda değer riski artırmaktadır (18).

### 2.1.6.Ekokardiyografik sol atriyum strain görüntüleme

Miyokardın deformasyonunu tanımlamak için ekokardiyografide strain terimi kullanılmaktadır. Strain, elastik bir cisme uygulanan yük neticesi cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir ve aşağıdaki formül ile ifade edilir.

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

**$\varepsilon$** : strain,

**$L_0$** : miyokard segmentinin başlangıç uzunluğunu,

**$L$** : sistolik deformasyon sonrası miyokard segmentinin uzunluğunu,

**$\Delta L$** : uzunluk değişimini ifade etmektedir.

Deformasyon miktarının birimi yüzde '%' olup, pozitif strain değerleri uzama ve kalınlaşma, negatif strain değerleri kısılma ve incelme şeklinde olan deformasyonu gösterir (19).

Strain hızı (strain rate) ise bu segmentin deformasyon hızı olup birim zamanda oluşan strain değişimidir ve yüzde olarak ifade edilmektedir. Strain hızı ise aşağıdaki formül ile ifade edilir.

$$\varepsilon' = \frac{(\Delta L / L_0)}{\Delta t} = \frac{\Delta \varepsilon}{\Delta t}$$

**$\varepsilon'$** : strain hızını

**$L_0$** : miyokard segmentinin başlangıç uzunluğunu

**$\Delta L$** : uzunluk değişimi

**$\Delta \varepsilon$** : strain değişimini

**$\Delta t$** : birim zamanı tanımlar.

Birimi s-1 olup yönü strain ile aynıdır (kısılma sırasında negatif, uzama sırasında pozitifdir) (20).

İki çeşit strain vardır:

1. Lagragnian strain (orijinal boyuta göre değişiklik)
2. Doğal strain (belirli bir zamandaki boyuta göre değişiklik) ve kardiyak görüntüleme de kullanılan straindir.

İki yöntem ile hesaplanabilir:

1. Doku Doppler
2. Benek takip (speckle tracking) ekokardiyografi

Strain üç farklı şekilde ifade edilebilir:

1. Nicelik/büyükük olarak
2. Zamansal olarak (relaksasyon ve kontraksiyona kadar geçen süre, pik straine kadar geçen süre)
3. Strain değişim hızı (strain rate)

Strain ve strain rate eğri grafikleri şeklinde ifade edilebildiği gibi renkli haritalama şeklinde de ifade edilebilir (21).Sol atriyum, sağ atriyum ve sağ ventrikül benek takip strain ekokardiyografik görüntülemenin standardizasyonu için EACVI/ASE/Industry tarafından; ölçülecek fonksiyonel parametrelerin seçilmesi ve nasıl ölçüleceği konusunda rehberlik sağlamak amacıyla uzlaşma raporu hazırlanmıştır. Bu rapora göre;

- ❖ SA, ideal olarak sol atriyumun apikal dört odacıklı bir görünümü kullanılarak ölçülmelidir. Analiz yazılımı, ayarlanabilir, 3 mm'lik bir tam duvar veya bir endokardiyal konturlama sunmalıdır. SA, pulmoner damarlar ve apendiks boyunca ekstrapolasyon yaparak konturlanır. ROI tanımlandıktan sonra, kullanıcıya her zaman üzerinde görüntüleyebileceği hareketli bir ekran sunulmalıdır. Altta yatan görüntü döngüsünü üst üste bindirilmiş izleme sonuçlarıyla ve bu izlemeden üretilen gerçek eğrilerle karşılaştırarak izlemenin kalitesi kontrol edilmelidir.
- ❖ SA strain kullanan hemen hemen tüm çalışmalarda, apikal bir görünümde endokardiyal sınıra teğet yönde global longitudinal strain kullanılmıştır. SA miyokardiyumunun ince olmasından dolayı ekokardiyografik görüntülerde SA duvarının bölümlere ayrılması önerilmez

- ❖ SA, apikal dört odacıklı bir görünüm veya mümkünse elde edilen biplane SA strain (hem dört hem de iki odacıklı apikal görünüm) ile ölçüm alınmalı ve değerlendirilmelidir.
- ❖ Diyastol sonu ve atriyal kasılmanın başlangıcı mitral kapak akış profiline göre tanımlanmalıdır. EKG’de R ve P dalgaları yalnızca kaba tahminler olarak kullanılır. Tipik morfolojiye sahip bir SA strain eğrisinde, eğrinin kendisi doğru ölçüm konumlarını bulmak için yeterli bilgi sağlayabilir.

### **SA döngüsü;**

**Rezervuar fazı:** Ventriküler diyastolün sonunda başlar (mitral kapağın kapanması) ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eder. Sol ventriküler izovolemik kasılma, ejeksiyon ve disovolümik gevşeme zamanını kapsar.

**İletim (konduit) fazı:** Mitral kapağın diyastaz yoluyla açıldığı andan hastalarda sinüs ritminde SA kontraksiyonunun başlangıcına kadar oluşur. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ventriküler diyastolün (mitral kapak kapanması) sonuna kadar devam eder.

**Kasılma (kontraktıl) fazı:** Sinüs ritmi olan hastalarda SA kasılmasının başlangıcından ventriküler diyastolün (mitral kapak kapanması) sonuna kadar devam eder.

SA strain eğrisinde, bu fazlar üç ölçümle karakterize edilebilir ve her bir fazın SA strain değeri, bu ölçümlerden ikisinin farkı olarak hesaplanabilir. SA global longitudinal strain, rezervuar, iletim ve kasılma fazı için ayrı ayrı raporlanır (22).

**SAS<sub>R</sub> (Sol Atriyum Rezervuar Strain Değeri):** Rezervuar fazı sırasında mitral kapak açıklığı ve ventriküler diyastol sonu strain değerinin farkıdır (pozitif değer).

**SAS<sub>CD</sub> (Sol Atriyum İletim Strain Değeri):** İletim fazı sırasında atrial kontraksiyonun başlangıcı mitral kapak açılması arasındaki strain değerinin farkı (negatif değer). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda SAS<sub>CD</sub>, SAS<sub>R</sub> ile aynı değere sahiptir.

**SAS<sub>CT</sub> (Sol Atriyum Kontraktıl Strain Değeri):** Kasılma fazı sırasında, sadece sinüs ritmindeki hastalarda gerilim değerinin farkı ölçülür ve ventriküler diyastol sonu ve atriyal kontraksiyon arasındaki strain değerinin farkıdır (negatif değer).

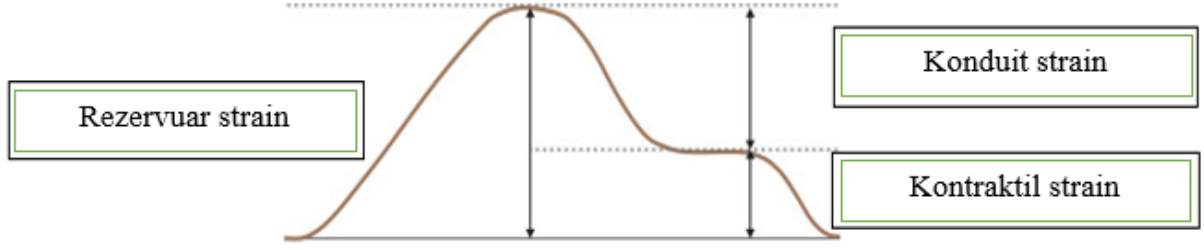
pSAS<sub>R</sub> =(pozitif) rezervuar fazı sırasındaki tepe strain derecesi

pSAS<sub>CD</sub> =(negatif) kanal fazı sırasında tepe strain derecesi

pSAS<sub>CT</sub> =(negatif) kasılma fazı sırasında tepe strain derecesi (22)



**Şekil 1:** Sol atriyal benek takip strain ekokardiyografi ölçüm eğrisi



### 2.1.7. Oral antikoagulan tedavi, inme/kanama riski ve SAA kapama sonrası antiplatelet tedavi

Genel toplum ile karşılaştırıldığında AF'li olgularda sistemik tromboembolizm riski artmıştır. Antikoagulan tedavi inme ve kanama riski kadar hastanın tercihleri de göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

Yaygın inme risk faktörleri, klinik risk faktörü tabanlı CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [Konjestif kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş>75, DM, İnme, Vasküler hastalık, Yaş 65-74, Kadın cinsiyet) skor tablosunda (**Tablo 4**) özetlenmiştir.

Düşük risk [CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 0 (erkek) veya skor 1 (kadın)] düşük iskemik inme veya ölüm oranlarına (<%1/yıl) sahiptir ve herhangi bir inme önleme tedavisine ihtiyaç yoktur.

Kadın cinsiyet, yaşla bağlantılı bir inme risk faktörüdür. Kadınların başka risk faktörü olmayan CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 1 inme riski, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 0 olan erkeklere benzer. Birden fazla cinsiyet dışı inme risk faktörü olan kadınlar erkeklere göre önemli ölçüde daha yüksek inme riskine sahiptir.

Birçok klinik inme risk faktörü (örneğin böbrek yetersizliği, OSAS, SA dilatasyon vb.) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ile yakından ilişkilidir ancak risk tahmininde iyileşme sağlamaz. Çeşitli biyobelirteçler [örn. troponin, natriüretik peptidler, büyüme farklılaşma faktörü (GDF)-15, vonWillebrand faktörü] inme riskini belirlemede kullanılan değerlerdir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin birçoğu hem inme hem de kanama ya da AF ve kardiyovasküler olmayan durumlar için de belirleyicidir.

Birçok risk faktörü için inme riski bir süreklilik arz eder. Risk faktörleri dinamiktir ve çoklu komorbiditeler, inme riskinin her seferinde yeniden klinik değerlendirilmesini gerektirir. Başlangıçta düşük riskli hastaların çoğunda (>%15) AF saptandıktan 1 yıl sonra 1 veya daha fazla cinsiyet dışı CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru saptanır ve vakaların %90'nda yeni AF tanısı konulduktan ortalama 4.4 ay sonra komorbiditeler netleşir (9).

**Tablo 4: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlaması (9)**

	<b>RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>PUAN</b>	<b>TANIMLAMA</b>
<b>C</b>	<b>Konjestif kalp yetersizliği</b> Klinik KY veya orta ile şiddetli arasında SV disfonksiyonu veya HKMP	1	Yakın zamanda dekompanse KY, kardiyak görüntülemeye orta-şiddetli SV sistolik işlev bozukluğu (asemptomatik olsa bile), HKMP yüksek inme riski mevcut.
<b>H</b>	<b>Hipertansiyon</b> Antihipertansif tedavi	1	Kontrolsüz BP'yi etkin tedavi ile optimize etmek iskemik inme, ölüm ve diğer kardiyovasküler sonuçlarla ilgili en düşük riskle ilişkilidir. 120-129/80 mmHg hedeflenmelidir.
<b>A</b>	<b>75 yaş ve üzeri</b>	2	Yaş, inme riskinin güçlü bir komponentidir. 65 - 74 yaş için 1 puan ve ≥75 yaş için 2 puan verilir.
<b>D</b>	<b>Diabetes mellitus</b> Oral hipoglisemik ilaçlar ve/veya insülin ile tedavi veya açlık kan şekeri >125 mg/dL (7 mmol/L)	1	DM (tip 1 veya tip 2 )süresi ne kadar uzunsa ve diyabetik hedef organ hasarı varsa, daha yüksek embolizm riski mevcuttur.
<b>S</b>	<b>İnme</b> Önceki inme, TİA veya tromboembolizm	2	Önceki inme, sistemik emboli veya TİA, özellikle yüksek bir iskemik inme riski taşır. dolayısıyla 2 puan verilir.
<b>V</b>	<b>Vasküler hastalık</b> Anjiyografik olarak önemli KAH, önceki MI, PAH veya aortik plak	1	Anjiyografik olarak anlamlı KAH, PAH, inen aortadaki kompleks aortik plak iskemik inmenin güçlü bir göstergesidir.
<b>A</b>	<b>65-74 yaş arası</b>	1	65 - 74 yaş arası için 1 puan verilir.
<b>Sc</b>	<b>Cinsiyet (kadın)</b>	1	Bir risk faktörü yerine inme riski düzenleyicisi

Antitromboembolik tedaviye başlarken, potansiyel kanama riskini de değerlendirmek gerekir. Değiştirilebilir ve değiştirilemez kanama risk faktörleri çeşitli kanama riski skorlarını formüle etmek için kullanılabilir.

HAS-BLED skoru kanama riskini öngörmek için kanama riski tahmin yaklaşımlarını karşılaştıran diğer sistematik incelemeler ve meta-analizlerle en iyi kanıta sahip olan skorlamadır (Tablo 5).

HAS-BLED skorlamasında 0-2 düşük kanama riski; 3< yüksek kanama riski ile ilişkilendirilmiştir.

**Tablo 5: HAS-BLED skorlaması (9)**

	<b>RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>PUAN</b>
<b>H</b>	<b>KontROLSÜZ hipertansiyon</b> SKB >160 mmHg	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>Anormal renal ve/veya hepatik fonksiyon</b> Diyaliz, nakil, serum kreatinin >200 mmol/L, siroz, bilirubin > 2 normalin üst sınırı, AST/ALT/ALP >3 normalin üst sınırı	Her biri için <b>1</b> puan
<b>S</b>	<b>İnme</b> Önceki iskemik veya hemorajik inme	<b>1</b>
<b>B</b>	<b>Kanama öyküsü veya yatkınlık</b> Önceki majör kanama veya anemi veya şiddetli trombositopeni	<b>1</b>
<b>L</b>	<b>Labil INR</b>	<b>1</b>
<b>E</b>	<b>65 yaş üstü veya aşırı kırılğan hasta</b>	<b>1</b>
<b>D</b>	<b>İlaç veya aşırı alkol kullanımı</b> Antiplatelet veya NSAID'lerin eşzamanlı kullanımı; ve/veya haftada aşırı alkol alımı	Her biri için <b>1</b> puan

Kanama riski dinamiktir ve yüksek kanama risk profilini-değişiklikleri belirlemek, majör kanama olaylarının daha güçlü bir ön göstergesidir. Çalışmalar ilk 3 ay içinde değişen kanama risk profili sonucu majör kanama olaylarının 3,5 kat arttığını göstermiştir (9).

Vitamin K Antagonistleri (VKA) tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında, inme riskini %64 ve mortaliteyi %26 oranında azalttığı görülmüştür ve hala dünya çapında birçok AF hastasında kullanılmaktadır. VKA'lar orta-ciddi romatizmal mitral darlığı ve/veya metalik kalp kapağı olan AF hastalarında güvenliği kanıtlanmış tek tedavidir. VKA'ların kullanımı, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) izleme ve doz ayarlaması gerektiren dar terapötik aralık ile sınırlıdır.

Yeni nesil oral antikoagulan (YOAK); dört önemli randomize kontrollü çalışma ve metanalizinde apiksaban, dabigatran, edoksaban ve rivaroksabanın inme/sistemik emboli önlenmesinde varfarinden aşağı olmadığı gösterilmiştir. YOAK önemli inme/sistemik

emboli riskinde %19, hemorajik inmede %51 azalma ve VKA'lara kıyasla tüm nedenlere bağlı ölümlerde %10'luk önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Majör kanama riskinde %14 anlamlı olmayan azalma ve gastrointestinal kanamada %25'lik artış saptandı (23).

**Tablo 6: YOAK seçimi ve doz ayarlaması (9)**

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>	<b>Edoksaban</b>
<b>Standart doz</b>	2*150 mg	1*20 mg	2*5 mg	1*60 mg
<b>Azaltılmış doz</b>	2*110 mg	1*15 mg	2*2,5 mg	1*30 mg
<b>Doz azaltma kriterleri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş ≥80 y</li> <li>• Birlikte verapamil kullanımı veya</li> <li>• Artan kanama riski</li> </ul>	CrCl 15 - 49 mL/dk arasında olması	Aşağıdaki kriterlerden 2/3'ünün sağlanması <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş ≥80 y,</li> <li>• Vücut ağırlığı ≤ 60 kg</li> <li>• Serum kreatinin ≥1,5 mg/dL (133 İmol/L)</li> </ul>	Aşağıdaki kriterlerden 1/3'ünün sağlanması <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl 15 - 50 mL/dk,</li> <li>• Vücut ağırlığı ≤ 60 kg,</li> <li>• Dronedaron, siklosporin, eritromisin veya ketokonazol ile birlikte kullanım</li> </ul>

Antiplatelet tedavi; genel olarak antiplatelet tedavide monoterapi inmeyi önlemede etkisizdir ve potansiyel olarak özellikle yaşlı AF hastalarında kanama riskini artırdığı için önerilmemektedir. Dual antiplatelet terapi inme, sistemik emboli, miyokard enfarktüsü ve vasküler ölümlerde daha az etkili, majör kanama oranı ile OAK tedavisine benzer bir kanama riski ile ilişkilidir. Bu nedenle antiplatelet tedavi AF hastalarında felç önleme için kullanılması önerilmemektedir.

SAA oklüzyonu için en yaygın endikasyon yüksek kanama riski veya OAK için kontrendikasyon varlığıdır ancak son yıllarda OAK kullanamayan hastalarda YOAK başlanması SAA oklüzyon oranlarını azaltmıştır ve YOAK ile karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir. SAA oklüzyonu yapılan hastalarda uzun süreli aspirin kullanımı yaygın bir stratejidir ve aspirin tolere eden hastalarda YOAK'ın daha iyi bir strateji olup olmayacağı sorgulanmalıdır (9).

### 2.1.8. Hız Kontrolü

Hız kontrolü, AF yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve genellikle AF ile ilişkili semptomları iyileştirmek için yeterli olmakla birlikte; RACE II (24) ve AFFIRM (25) randomize kontrollü çalışmada kalp atım hızlarının sıkı kontrol altında tutulması ile (istirahatte <80 atım/dk, orta düzeyde egzersiz sırasında <110 atım/dk ) hastaneye yatışlarda, NYHA sınıflamasında ya da gelişen klinik olaylarda fark saptanmamıştır. Bu nedenle hafif başlangıçlı hız kontrolü; KY durumundan bağımsız olarak (taşikardi kaynaklı kardiyomiopati hariç) sıkı hız kontrolü gerektiren semptomlar olmadıkça kabul edilebilir bir ilk yaklaşımdır.

Hız kontrolü için kullanılan ajanlar;

**Beta bloker:** Metoprolol suksinat-tartarat, bisoprolol, atenolol, esmolol, landiolol, nebivolol, karvedilol

**Dihidropiridin grubu olmayan kalsiyum kanal bloker:** Verapamil ve diltiazem

**Dijital glikozidleri:** Digoksin, digitoksin

**Diğerleri:** Amiodaron

- SVEF>%40 olan AF hastalarında kalp hızını kontrol etmek için ilk tercih beta blokerler, diltiazem veya verapamil önerilir (sınıf 1).
- SVEF<%40 olan AF hastalarında kalp hızını kontrol etmek için beta-blokerler ve/veya digoksin önerilir (sınıf 1).
- Tek bir ilaç hedefe ulaşamazsa, farklı hız kontrol edici ilaçlardan oluşan kombinasyon tedavisi düşünülmelidir (sınıf 2a).
- Hız kontrolünde <110 atım/dk bir dinlenme kalp hızı (gevşek hız kontrolü), hız kontrol tedavisi için ilk kalp hızı hedefi olarak düşünülmelidir (sınıf 2a).
- Ritim kontrolüne rağmen yoğun hıza yanıt vermeyen veya tolere edemeyen, SA ablasyonu için uygun olmayan hastalarda kalp hızını kontrol etmek için atriyoventriküler nod ablasyonu düşünülmelidir (hastanın kalp piline bağlı olacağı göz önünde bulundurulmalıdır) (sınıf 2a).
- Hemodinamik instabilitesi veya ciddi şekilde baskılanmış SVEF olan hastalarda, kalp hızının akut kontrolü için intravenöz amiodaron düşünülebilir (sınıf 2b).

### **2.1.9. Ritim Kontrolü**

Ritim kontrol stratejisi, sinüs ritmini düzeltme ve sürdürme girişimlerinin yanında (kateter ablasyonu da dahil) kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç, etkin hız kontrolü ve antikoagülasyon tedavi kombinasyonunu içeren kapsamlı kardiyovasküler yaklaşımdır. Ritim kontrolünün birincil endikasyonu AF ile ilişkili semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Ritim kontrolü (kardiyoversiyon, antiaritmik ilaçlar ve kateter-ablasyon işlemleri) ile semptomatik ve fonksiyonel iyileşme; AF yükünün yüksek olmadığı, kardiyovasküler risk faktörlerinin veya komorbiditelerin az olduğu sinüs ritminin sürdürülebilirliğine bağlıdır.

#### ***Kardiyoversiyon;***

Acil kardiyoversiyon: Hemodinamik olarak stabil olmayan AF hastasında veya acil olmayan hemodinamik olarak riskli AF hastalarında senkronize doğru akım elektriksel kardiyoversiyon tercih edilen seçenektir. Farmakolojik kardiyoversiyondan daha etkilidir ve sinüs ritminin daha hızlı sağlanmasına olanak verir.

Elektif kardiyoversiyon: Stabil hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon veya elektriksel kardiyoversiyon olabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon daha az etkili olmakla birlikte sedasyon gerektirmez. Antiaritmik tedavi ile ön tedavi elektif elektriksel kardiyoversiyonun etkinliğini artırır.

Randomize kontrollü çalışmalarda; hız kontrol ilaçları ile bekle-izle yaklaşımı, semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde gerektiğinde kardiyoversiyon yapılması (paroksizmal AF genellikle 24 saat içinde kendiliğinden düzeler) hemen yapılan kardiyoversiyon kadar güvenli ve etkin bulunmuştur.

Kardiyoversiyon sonrası AF tekarının artmasıyla ilişkili faktörler temel olarak ileri yaş, kadın cinsiyet, önceki kardiyoversiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), renal bozukluk, yapısal kalp hastalığı, daha büyük SA hacim indeksi ve KY'dir. Potansiyel olarak değiştirilebilir durumların tedavisi, sinüs ritminin idamesini kolaylaştırmak için kardiyoversiyondan önce düşünülmelidir

Acil olmayan kardiyoversiyon varlığında bilinen SA trombüsü işlem için kontrendikasyon oluşturur. İşlem öncesi ve sonrasında tromboembolik risk değerlendirilmeli ve uzun süreli OAK kullanımı kardiyoversiyon modundan (farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon) bağımsız olarak düşünülmelidir.

Farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılan antiaritmik ilaçların (flekainid, propafenon, vernakalant, amiodaron, ibutilid) ilacın seçimi ve doz ayarlamaları kardiyovasküler hastalık varlığında tipine ve ciddiyetine bağlıdır.

***Kardiyoversiyon süresince antikoagülasyon;***

- Kardiyoversiyon uygulanan AF hastalarında, YOAK'lar için kontraendikasyon yok ise varfarinin etkinliği ve güvenliği açısından benzer şekilde tavsiye edilir (sınıf 1).
- AF ve flutter için kardiyoversiyonu için en az 3 hafta öncesinden etkin antikoagülasyon önerilir. TÖE, 3 haftadan daha erken işlem yapılacaksa kardiyak trombüsü dışlamak için önerilir. İnme riski olan hastalarda OAK tedavisinin uzun süre devam ettirilmesi tavsiye edilir (sınıf 1).
- TÖE'de trombüs belirlendiğinde, kardiyoversiyon öncesi etkili antikoagülasyonun en az 3 hafta süre ile devam etmiş olması önerilir (sınıf 1).
- Kardiyoversiyon öncesi mümkün olan en kısa sürede antikoagülasyon tedavisinin başlatılması önerilir (sınıf 2a).
- AF süresi <48 saat olan hastalarda TÖE yapılmadan kardiyoversiyon yapılabilir (sınıf 2a).
- AF süresi >24 saat olan hastada; sinüs ritmi sağlanan başarılı kardiyoversiyon sonrası en az 4 hafta terapötik antikoagülasyona devam edilmesi, sonraki süreç inme risk faktörlerinin varlığına göre değişir (sınıf 2a).
- TÖE'de trombüs belirlendiğinde antikoagülasyon altında iken bir sonraki kardiyoversiyon öncesi TÖE ile trombüs varlığının kontrolü yapılmalıdır (sınıf 2a).
- Belirli bir AF süresi <24 saat olan hastalarda ve çok düşük inme riski (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc erkeklerde 0 veya kadınlarda 1) kardiyoversiyon sonrası 4 haftalık antikoagülasyon yapılmayabilir (sınıf 2b).

***AF'nin kateter ablasyonu;***

- Başarısız veya tolere edilemeyen sınıf I veya III antiaritmik tedavi sonrası ritim kontrolü için, paroksizmal AF veya AF tekrarı için majör risk faktörleri olmayan kalıcı AF veya AF tekrarı için majör risk faktörleri olan kalıcı AF'de semptomlarını iyileştirmek için PVİ AF kateter ablasyonu önerilir (sınıf 1).

- PVİ AF kateter ablasyonu, beta-bloker tedavisinde başarısız olan veya tolere edilemeyen durumda paroksizmal ve kalıcı AF'si olan hastalarda AF tekrarına ait semptomları iyileştirmek için düşünülmelidir (sınıf 2a).
- PVİ için AF kateter ablasyonu, aşağıda belirtilen seçilmiş semptomatik hastalarda semptomları iyileştirmek için birinci basamak ritim kontrol tedavisi olarak düşünülmelidir;
  - Paroksizmal AF epizotları (sınıf 2a).
  - Sınıf I veya III antiaritmik tedaviye alternatif olarak, hasta seçimi, fayda ve risk göz önünde bulundurularak AF rekürrensi için majör risk faktörleri olmayan kalıcı AF varlığında (sınıf 2b).
  - Taşikardi kaynaklı kardiyomiyopati olasılığının yüksek olduğu durumlarda, semptomdan bağımsız olarak AF hastalarında SV işlev bozukluğunu tersine çevirmek için (sınıf 1).
  - Sağkalımı iyileştirmek ve KY'yi azaltmak için azalmış EF'li KY'li seçilmiş AF hastalarında hastaneye yatışı azaltmak için (sınıf 2a).
- PVİ AF kateter ablasyonu, klinik durum dikkate alınarak AF ile ilişkili bradikardi veya AF dönüşümünden sonra semptomatik duraklama olan hastalarda kalp pili implantasyonundan kaçınmak için bir strateji olarak düşünülmelidir (sınıf 2a).
- Tüm AF kateter ablasyonu sırasında pulmoner damarların tam elektriksel izolasyonu önerilir (sınıf 1). PVİ dışında ek ablasyon lezyonlarının izolasyonu düşünülebilir (sınıf 2b) Hastanın kavo-triküspit istmus'a (KTİ) bağlı atriyal flutter öyküsü varsa veya AF ablasyonu sırasında tipik atriyal flutter indüklenmişse KTİ lezyonu düşünülebilir (sınıf 2b).

***Kateter ablasyonu sürecinde antikoagülasyon:***

- Tercihen, ablasyondan en az 3 hafta önce terapötik OAK veya alternatif olarak, ablasyondan önce SA trombüsünü dışlamak için TÖE'nin kullanılması önerilmektedir (sınıf 2a).
- OAK kullanan hastalarda ablasyon süresince antikoagülan tedaviye ara verilmemesi önerilmektedir (sınıf 1).
- Ablasyondan sonra en az 2 ay VKA veya bir YOAK ile sistemik antikoagülasyona devam edilir ve sistemik antikoagülasyonun ablasyondan sonraki 2 aydan uzun süre devam etmesi, hastanın inme risk profiline bağlıdır (Sınıf 1) (9).



## 2.2. Subklinik AF ve AHRE'ye genel bakış

### 2.2.1. Subklinik AF ve AHRE tanımı

Atriyal yüksek hızlı epizotlar (AHRE), atriyal ritmin otomatik olarak sürekli izlenmesine ve kayıt alınmasına izin veren bir atriyal kablosu olan KİEC'ler tarafından saptanan, EHRA uzlaşısı raporuna göre >190 atım/dk (1) hızında, ancak literatürdeki çoğu çalışma ve yönergelerine göre 5 dakikalık bir zaman sınırı ve 170-220 atım/dk vurular olarak belirtilmiştir; ne var ki, şu ana kadarki çalışmalarda çok çeşitli AHRE süresi (10 saniye - 24 saat) rapor edilmiştir. Tespit edilen süre en uzun tek epizot ya da daha yaygın olarak belirtilen izleme periyodu boyunca AHRE/subklinik AF'nin toplam süresi anlamına gelir. Süresine ve atriyal frekansına dayalı olarak halen AHRE tanımı konusunda küresel net fikir birliği yoktur (9,26,27).

Subklinik atriyal fibrilasyon (SKAF); AF, atriyal flutter veya atriyal taşikardi (AT) olduğu doğrulanan AHRE'yi, KİEC veya giyilebilir monitörlerde intrakardiyak elektrogramlar veya cihaza bağlı EKG kayıtlı ritim ile gösterilmesidir.

AHRE ve subklinik AF terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılır. Bu nedenle AF mevcut durumda ya "klinik (yüzeysel EKG ile dökümente edilen)" ya da "AHRE/subklinik" olarak tanımlanmakta olup, mevcut bilgilerle büyük randomize kontrollü çalışmalar sonuçlanana kadar yönetimlerinin aynı olduğu kabul edilmektedir (9).

### 2.2.2. AHRE insidansı

Bildirilen AHRE insidansı, AHRE'nin tanımına, çalışma tasarımına, KİEC endikasyonuna, AF öyküsünün varlığına, takip süresine ve cihazın tipine göre değişir. AF öyküsünün dışlanmadığı MOST ve diğer seçilmemiş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda genel AHRE insidansı yaklaşık %50'dir (28-31) ancak AF öyküsünü dışlayan TRENDS, ASSERT, SOS AF, IMPACT ve diğer belirtilen çalışmalarda yaklaşık %30'luk bir AHRE insidansı belirtilir (32-38).

Bir KİEC'in AHRE epizotuna yanlış tanı koyabileceğine dair bazı durumlar tespit edilmiştir;

- Yanlış negatif algılama (düşük EGM sinyalleri nedeniyle gerçek atriyal yetersiz algılama, blanking dönemi ile çakışan EGM sinyalleri nedeniyle atriyal yetersiz algılama)

- Yanlış pozitif algılama (miyopotansiyel aşırı algılama, elektromanyetik etkileşim, lead kusurları veya efektif olmayan atriyal pacing–non reentran VA senkronizasyon)

Tanınım özgüllüğü cihazın tipine ve aritmik atağın süresine bağlıdır. Bu nedenle özgüllüğü artırmak için en az beş dakikalık bir zamansal eşik oluşturulması önerilmektedir. Bunun sebebi;

- ✓ Yanlış pozitif tespit edilen epizotların sayısını azaltmak,
- ✓ 5 dakikadan uzun epizotların inme riskini artırdığı gösterildiği çalışmalar mevcut olması,
- ✓ Bazı cihazların yalnızca önceden belirlenmiş bir zamansal eşikten daha uzun olayları kaydetmek ve sınıflandırmak üzere programlanması olabilir (26).

### **2.2.3. AHRE'nin atriyal fibrilasyona progresyonu, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylardaki önemi**

AHRE'den klinik atriyal fibrilasyona progresyon ile ilişkili komplikasyonların (serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylar) gelişme riski mevcuttur.

Son zamanlarda yapılan meta-analizlerde (*öncesinde AF öyküsü olmayan hastalarda*) AHRE'si olan hastalarda, klinik AF gelişme riski 3 kat daha yüksek saptandı ve AHRE hastalarında (meta analizde değerlendirilen 10 çalışmanın 9'unda kestirim süresi  $\geq$  5-6 dakika olan) tromboembolik hadiselerin riski 2 kat daha yüksek olduğu saptandı (39). MOST (*öncesinde AF öyküsü olan ve olmayan hastalarda*) ve ASSERT çalışmalarında klinik AF gelişme riskinin 5,6 kat arttığı ve AHRE kestirim sürelerinin MOST (5 dakika), ASSERT (6 dakika), SOS AF (1 saat), TRENDS (5,5 saat), IMPACT (5,5 saat) olduğu çalışmalarında tromboemboli gelişme riskinin 2,4 kat arttığı belirtilmiştir CHADS<sub>2</sub> skoru 2.1 için mutlak yıllık inme riski 2.76 kat daha yüksek saptanmıştır (40).

Yakın zamanlı bir diğer meta-analizde; düşük ve yüksek AHRE yükü olan hastalarda sırasıyla 1,2 kat inme riski ve 2,52 kat inme riski vardı ve yüksek AHRE yükü olanların takip sırasında klinik AF geliştirme olasılığı 13,66 kat ( $p=0,006$ ) daha fazlaydı (41). Farklı modellerin kıyaslandığı AHRE hastalarında, AHRE süresi 6 dakika-24 saat ve HAT<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> skoru AF için bağımsız belirleyicilerdi; AHRE süresi  $\geq 9,3$  dakika olanlarda AF'ye progresyon oranı, AHRE  $< 9,3$  dakika olanların 7 katı olarak saptandı ( $p < 0,001$ ) (42).

Ayrıca AHRE'leri AF ile ilişkilendiren benzer patogenetik yollar göz önüne alındığında, AHRE  $\geq 5$  dakika olan hastalarda artmış majör kardiyovasküler olayların (MACE- KY, MI, hospitalizasyon, ventriküler taşikardi, ölüm) riskinin arttığı tespit edilmiştir (43).

#### **2.2.4. AHRE ve antikoagülasyon**

Antikoagülan başlama kararı ele alınması gereken en önemli sorunlardan biridir. Çoklu-daha uzun AHRE'leri ve daha yüksek CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru olan hastalarda antikoagülan tedavi seçilmiş hastalarda önerilmekle birlikte; antikoagülan tedavi ile ilişkili yan etkiler ve komplikasyonlar göz ardı edilemez.

İnme/tromboembolik olaylarda daha yüksek bir risk olduğunu üstü kapalı olarak varsayarak EHRA uzlaşısı raporunun, 24 saat üzeri durumları AHRE tanımından hariç tuttuğuna dikkat edilmelidir (1). 2020 AF ESC Kılavuzu (9), bu konsepti daha da vurgulayarak, cihaz tarafından  $\geq 24$  saat tespit edilen epizotları olan ve OAK'den net klinik fayda beklenen bireysel inme/TE riski olan hastalarda OAK kullanımının makul olduğunu bildirmektedir.

2020 AF ESC Kılavuzuna göre; AHRE süresi 24 saat ve üzeri olan ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru kadınlarda 3 ve üzeri, erkeklerde 2 ve üzeri olduğu durumlarda bireysel olarak yüksek/çok yüksek inme riskine sahip hastalarda OAK başlanması önerilebilir (9).

Mevcut çalışmalar ve kılavuzlara rağmen, antikoagülan başlamanın net faydasının tartışmalı olduğu bu dönemde iki büyük randomize kontrollü çalışma; devam eden ARTESIA (44) ve Ekim 2022'de sonlandırılan NOAH-AFNET6 (45) sonuçlarının AHRE hastalarının nasıl tedavi edileceği konusunda rehberlik sağlayacağı önemlidir.

Yukarıda bahsedilen prospektif çok merkezli randomize olan ARTESIA ve NOAH-AFNET araştırmaları, AHRE  $\geq 6$  dk. süresi olan ancak klinik AF öyküsü olmayan ve kayıt sırasında antikoagülasyon gereksinimi olmayan binlerce hastayı kaydetmiştir (kayıttan önceki herhangi bir zamanda  $>24$  saat AHRE atakları ARTESIA için dışlama kriteridir) Kalp pili, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör, kardiyak resenkronizasyon terapi cihazları veya AHRE saptama özelliğine sahip implante edilebilir monitörleri olan hastalar uygun bulunmuştur. ARTESIA'da hastalar apiksaban (2x 2,5-5 mg) veya aspirin (81 mg) alacak şekilde randomize edilirken, NOAH-AFNET6'da hastalar edoksaban (1x 30-60 mg) veya aspirin (100 mg) ya da plasebo olarak randomize edildi. Genel olarak antikoagülasyon

için bir kontrendikasyon veya başka nedenle (örn. yakın zamanda derin ven trombozu veya pulmoner emboli) antikoagülasyon endikasyonu, hem ARTESIA hem de NOAH-AFNET6 için dışlama kriterlerini oluşturur. ARTESIA'daki hastalar  $\geq 55$  yaş ve inme için ek risk faktörlerine sahip iken ( $\geq 75$  yaşında olanlarda minimum CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 2 veya inme/geçici iskemik atak öyküsü olan veya 75 yaşından küçüklerde  $\geq 3$  skoru olan ve serebrovasküler olay öyküsü olmayan); benzer şekilde, NOAH-AFNET6 hastalarında  $>65$  yaş ve en az bir ek risk faktörü vardı.

\*Bu araştırmalardaki hastalar, çalışma esnasında klinik AF tanısı almışlarsa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlarına göre oral antikoagülasyon için uygun bulunmuştur.

Bu iki çalışma için farklı birincil sonlanım noktaları belirlenmiştir, bunlar;

- ✓ ARTESIA → inme, geçici iskemik atak, MRG ile serebral enfarktüs varlığı ve sistemik emboli,
- ✓ NOAH-AFNET6 → inme, sistemik emboli veya kardiyovasküler ölümdür.

Her iki çalışma da majör kanama olaylarını bildirecektir. Bu iki çalışmanın sonuçları elde edilene kadar, AHRE'li hastalarda antikoagülasyon tedavisine ilişkin kararların bireyselleştirilmesi gereklidir ve antikoagülanlar yüksek/çok yüksek inme riskine sahip seçilmiş hastalar dışında, AF dökümente edilene kadar rutin olarak önerilmemektedir.

## **2.3. Fibrozis Belirteci Olan TGF- $\beta$ ' ya Genel Bakış**

### **2.3.1. TGF- $\beta$ ve fibrozis üzerindeki etkisi**

Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), doku gelişimi ve homeostazın düzenlenmesinde önemli roller oynayan bir büyüme faktörüdür. Fibrozisin patogenezinde geniş ölçüde yer alır ve fibrotik lezyonlarda, biyoaktif TGF- $\beta$  üretimi, proteazların, integrinlerin ve özel ekstrasellüler matriks moleküllerinin işbirliğini gerektirir.

TGF- $\beta$  izoformları (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3), hücre farklılaşması, göçü, proliferasyonu ve gen ekspresyonunun merkezi düzenleyicileridir ve hem onarıcı hem de fibrotik tepkimelerde yer alır ve sürekli olarak aktive edilir.

Birçok farklı yol, fibrotik dokularda TGF- $\beta$  izoformu ekspresyonunu indükler. Anjiyotensin II ve norepinefrin gibi nörohumoral araçlar, fibrotik durumda salınır ve TGF- $\beta$  transkripsiyonunu ve ardından birçok farklı hücre tipi tarafından latent TGF- $\beta$ 'ların

salgılanmasını indükler. Oksidatif stres, Toll benzeri reseptör sinyali ve proinflamatuvar sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi) ayrıca fibrotik dokularda TGF- $\beta$  izoformlarının transkripsiyonunu uyarabilir.

Fibrotik dokularda TGF- $\beta$  salgılanması ve aktivasyonunda; makrofajlar, lenfositler, epitel hücreleri, fibroblastlar, perisitler, endotel hücreleri ve trombositler dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipi, yaralanma bölgelerinde TGF- $\beta$  izoformları üretebilir ve salgılayabilir.

TGF- $\beta$ 'ların özellikli hücrel kökenleri, yaralanma tipine ve etkilenen organın hücrel bileşimine bağlıdır. TGF- $\beta$ 'ler, gizli bir formda, tipik olarak olgun TGF- $\beta$ , LAP adı verilen propeptidi ve LTBP'den oluşan üçlü LLC olarak salgılanır. Olgun TGF- $\beta$ 'nın gizli formdan serbest bırakılması, proteazların (kalpainler, katepsinler, serin proteazlar, matriks metaloproteinazlar) etkilerini, integrin aracılı eylemleri ve aktivasyon sürecini lokalize etmeye veya aktif molekülü serbest bırakmak için LAP ile etkileşime girmeye hizmet edebilen özel ekstrasellüler matriks proteinlerinin katkılarına içerir. Aktif TGF- $\beta$ , hedef hücrenin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak fibrozisi teşvik eden sinyal yanıtını başlatır.

TGF- $\beta$  sinyal yollarının karmaşıklığı, diğer sinyal ağları ile kapsamlı çaprazlanma, hücrelerin farklılaşma durumuna ve koruyucu reseptörlerin değişken ifadesine göre değişebilmektedir.

TGF- $\beta$ ; SMAD'a bağımlı ve SMAD'a bağımlı olmayan yolları aktive ederek fibroblastlarda matriks koruyucu bir transkripsiyonel programı uyarır;

- ✓ SMAD bağımlı yolda; TGF- $\beta$ 'ler, tek bir tip II reseptörü (T $\beta$ RII) ve iki tip I reseptörü (ALK5 veya ALK1) içeren T $\beta$ R komplekslerine bağlanır. ALK5, SMAD2/3'ü etkinleştirirken ALK1, SMAD1/5/8'i etkinleştirir. T $\beta$ RII-ALK5-SMAD2/3 ekseninin fibrozisteki rolü nispeten iyi belirlenmiş olmasına rağmen, ALK1-SMAD1/5/8'in potansiyel önemi belirsizliğini korumaktadır.
- ✓ SMAD bağımlı olmayan yolda; R-SMAD'ler, SMAD olmayan yollarla kapsamlı bir etkileşim ağı sergiler. Fibrojenik TGF- $\beta$  sinyali endoglin, betaglikan ve BAMBI gibi aksesuar reseptörler aracılığıyla modüle edilir (46).

Dokularda kalıcı, düzensiz veya aşırı aktif fibrojenik yanıtlar rejenerasyonu bozabilir ve organın yapısal birimlerinin mimarisini bozarak işlev bozukluğuna neden olabilir. Doku

onarımı ve fibrozis arasındaki bu ince çizgi göz önüne alındığında, TGF- $\beta$  ve diğer ajanların fibrozis ile ilişkili hastalıkların patogenezinde de yer alması beklenen bir durumdur.

TGF- $\beta$ 'nin esas olarak hematopoetik sistem üzerinde etkisi bilinmesinin yanında epitelyal, vasküler, tübüler ve mezenşimal dokuların etkilenmesine ikincil aşağıdaki sistemik tutulumlar görülebilir:

- Kanser; TGF- $\beta$  ile aktive edilmiş kanser ilişkili fibroblastlar, özellikle meme, cilt, kolorektal, gastrik, prostat kanseri.
- Anemi; miyelodisplastik sendrom, Fanconi anemisi,  $\beta$ -talasemi, kanser kaşeksi ile ilişkili anemi, edinilmiş aplastik anemi ve orak hücreli anemi.
- Kronik inflamasyona ikincil astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozis, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı dahil kronik bağırsak iltihabı, hepatik fibrozis, renal tübüler interstisyel fibrozis yara iyileşmesi ve cilt kusurları.
- Kardiyovasküler sendromlar; primer pulmoner hipertansiyon ve kalıtsal hemorajik telenjiektazi.
- Kalıtsal vasküler sendromlar; Osler-Rendu-Weber hastalığı, kalıtsal hemorajik telenjiektazi, Loeys-Dietz sendromu, Shprintzen-Goldberg sendromu ve Marfan sendromu.
- Bağ dokusu ve iskelet sisteminin gelişimi ve homeostazını etkileyen nörobilişsel, kraniyofasiyal ve iskelet gelişimi sendromları (47).

### **2.3.2. TGF- $\beta$ 1 'nin atriyal fibrozis mekanizması**

Fibroblastlar, kardiyak ECM'nin birincil düzenleyicisidir. Miyofibroblastlar ise tüm miyositler arasında konumlanan ECM'yi daha etkili bir şekilde salgılayan ve yeniden şekillendiren fibroblast-düz kas hücresi hibritidir.

Miyofibroblastlar, hipertrofik fibrotik skarlarla yakından ilişkilidir ve fibroblasttan miyofibroblasta farklılaşma, TGF- $\beta$ , sitokinler (IL-1 ve IL-6, TNF- $\alpha$ ), ECM (Matriks metalloproteinazlar- MMP'ler ve doku metalloproteinaz inhibitörleri-TIMP'ler arasında iyi kontrol edilen bir denge, ECM homeostazının korunmasını sağlar) ve diğer büyüme faktörleri ile desteklenir ve TGF - $\beta$ 1 bir ana düzenleyici olarak kabul edilir (48).

Birbiriyle ilişkili üç sinyal yolunun atriyal fibrogeneziste merkezi bir rol oynadığı görülmektedir:

1) Renin-anjiyotensin sistemi (RAAS): Anjiyotensin II'nin bilinen proliferatif, profibrotik ve proinflamatuvar etkileri (AF hastalarında sol atriyumda artan bir Ang II reseptörü ekspresyonu bulundu.) mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) uyarır ve böylece hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler: MMP, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ-1), CTGF ve TGF- $\beta$ . Kardiyomiyopati dahil birçok hastalık durumunda kardiyak yapısal yeniden şekillenme ve miyokardiyal fibrozis gelişiminde çok önemli bir rol oynar. RAAS'ın aktivasyonu, kardiyovasküler inflamasyon, fibrozis ve işlev bozukluğuna katkıda bulunan oksidatif stresi indükler.

2) Oksidatif stres yolları; NADPH oksidaz aktivasyonuna katkı sağlar ve bunun sonucunda TGF- $\beta$  yolu sinyal kaskadı başlatılır.

3) Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1): Reseptörüne bağlandıktan sonra TGF- $\beta$ 1, farklılaşma, kemotaksis ve proliferasyonda yer alan genlerin ekspresyonunu değiştiren hücre içi sinyal kaskadlarının aktivasyonunu başlatır ve miyokardın yapısal ve elektriksel olarak yeniden şekillenmesini tetikler (48,49).

Atriyal fibrozis patogenezinde TGF- $\beta$ 1 yanında bahsedilen sinyal yollarına olan etkilerinden dolayı bazı düzenleyiciler de rol oynamaktadır; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve ilişkili hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF-1 $\alpha$ ) ve sinyal yollarının düzenlenmesinde görevli MikroRNA (49).

Atriyal fibrozis ve SA kompliyansı-mekanik disfonksiyonu ile ilişkili mikroskobik skar, AF patogenezi ile ilişkilidir ve SA substrat-yeniden şekillenme üzerinde belirgin etkisi mevcuttur. Atriyal fibrozis ile ilişkisi gösterilmiş biyobelirteçlerden en sık TGF- $\beta$ 1 birlikte sık görülen diğerleri ise troponin, kollajenler, natriüretik peptidler, galectin-3, ST-2, PIIINP, NT-proBNP, IL-6 ve MMP-9/TIMP-1'dir (48,50).

### **2.3.3. TGF- $\beta$ 1 ve AF gelişimindeki rolü**

Yüksek plazma TGF- $\beta$ 1 seviyeleri, elektroanatomik voltaj haritalamasında artan sol atriyum hacimleri ve azalan bipolar voltaj ile ilişkilendirilmiştir. Atriyal yeniden şekillenme, aritminin temel mekanizmaları üzerinde hareket ederek atriyal fibrilasyonun oluşmasını veya sürdürülmesini desteklemektedir.

Yapısal yeniden şekillenme ve özellikle interstisyel fibrozis; AF'nin ana promotörünü temsil eder. Bunun nedeni, fibrozisin normal miyokardiyal ince yapıyı bozan ekstraselüler matriks birikiminin artması nedeniyle, bitişik miyositler arasındaki elektrik iletiminin bozulması, reentran odaklarının oluşumuna ve AF'nin devamlılığına katkıda bulunmaktadır

Ang II fibroblastların aktivasyonunun yanı sıra kollajen ve proteoglikan gibi hücre dışı matris proteinlerinin sentezini teşvik etmede rol oynamıştır. Ek olarak Ang II, matriks metaloproteinazların (örneğin MMP-2) üretimini ve kolajen IV'ün parçalanmasını düzenler. Ang II'ye maruz kalan kardiyak fibroblastlar hem fibronektin hem de TGF- $\beta$ 1'i aşırı ifade eder. Ang II'nin profibrotik etkileri, büyük ölçüde TGF- $\beta$ 1'in ekspresyon seviyelerini artırma kabiliyeti ile açıklanmaktadır (52).

Aldosteron, sentezi ve salınımı adrenal kortekste AT1-R aracılığıyla Ang II tarafından uyarılan başka bir RAAS efektör molekülüdür. Yüksek aldosteron seviyeleri, miyokardiyal hipertrofi ve yeniden şekillenme, proaritmik etki, miyokardiyal iskemi, koroner kan akışında azalma ve kardiyak fibrozis ile ilişkilidir. Adaptif olmayan miyokardiyal yeniden şekillenmeye yol açarlar. Bu tür durumlarda sadece fibrozis değil, aynı zamanda artan apoptoz, iltihaplanma ve oksidatif tepkimelerin yoğunlaşması da meydana gelir (49).

Elektriksel yeniden şekillenme; TGF- $\beta$ 1, reaktif oksit ürünü (ROS) hücre içi seviyelerini artırır ve artan ROS seviyeleri, yetişkin atriyal miyositlerde ICaL yoğunluğunun azalmasına neden olabilir Bu nedenle, iyonik yeniden şekillenme (yani iyon kanalı ifadesindeki değişiklikler), aksiyon potansiyel süresini (APD), APD'nin hıza uyum sağlama yeteneğini ve etkili refrakter dönemi (ERP) kalıcı olarak azaltır. Bu da atriyumun daha fazla sayıda yeniden uyarı giriş devresine izin vererek kendiliğinden sonlanma şansını azaltır. Böylece, rotor akselerasyonu ve stabilizasyonundan sorumlu iyonik yeniden şekillenme, başlangıçtaki Ca<sup>2+</sup> aşırı yüküne karşı koruyucu bir mekanizma olarak görülebilir ancak koruyucu etki sonunda Ca<sup>2+</sup> homeostazını değiştiren AF'nin sürdürülmesi pahasına gerçekleşmeye devam eder (47).

Yapılan prelinik hayvan model çalışmalarında;

Yapısal olarak aktif TGF- $\beta$ 1 formunun yüksek seviyelerde aktif TGF- $\beta$ 1'in miyokard üzerindeki etkilerini ve atriyal fibrozis ve AF gelişiminden sorumlu mekanizmaları inceleyen aktif TGF- $\beta$ 1'i aşırı eksprese eden farelerde atriyal fibrozis vardı ancak ventriküler

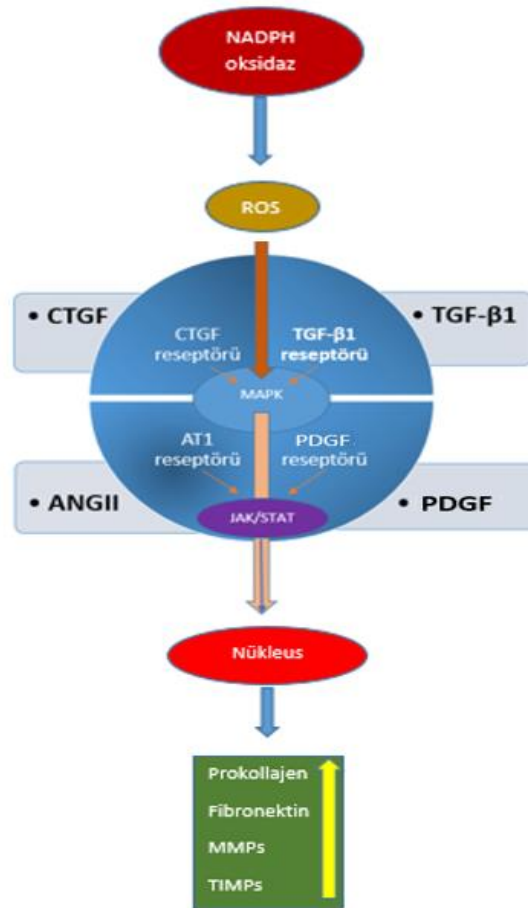


fibrozis yoktu; atriyal fibrozis artmış AF indüklenebilirliği ile ilişkiliydi ve TGF- $\beta$ 1'i aşırı eksprese eden farelerde atriyal fibrozis ve AF'ye kısmen CD44 aracılık etti (53-56)

Hızlı atriyal pacing ile indüklenen AF ile oluşturulan bir tavşan modelinde TGF- $\beta$ 1/SMAD yolu üzerindeki etkileri değerlendirildi ve AF, artmış TGF- $\beta$ 1 seviyeleri ve artmış SMAD2 ve SMAD3 aktivasyonu ve azalmış SMAD7 seviyeleri ile ilişkili bulundu (57).

Sağ ventrikül hızlı uyarısı ile kalp yetersizliği oluşturulan bir köpek modelinde TGF- $\beta$ 1 inhibisyonunun atriyal fibrotik ve elektriksel yeniden şekillenme üzerindeki etkileri incelenmiş ve posterior sol atriyumda baskın negatif bir TGFBR2 (Targeted gene-based reduction of TGF- $\beta$ 1 signaling) varyantını aşırı eksprese eden köpeklerde, atriyal fibrozis ve elektriksel yeniden şekillenmenin zayıfladığı saptanmıştır (58).

**Şekil 2:** Fibrozis mekanizmasına etki eden düzenleyiciler (51)



### 3. MATERYAL VE METHOD

KA21/513 proje no'lu bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29/12/2021 tarihli 21/186 karar sayılı ve 23/113 ek karar sayılı onayı ile prospektif olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya Ocak 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı–Aritmi bölümü pil polikliniğine gelen kriterlere uygun ve çalışmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir, çalışma öncesi bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Örnekleme genişliği çalışma öncesi yapılan güç analiz ile; %80 güç ve  $p<0,05$  olacak şekilde hesaplandı. Belirlenen en düşük olgu sayısı 78 olarak saptandı.

#### 3.1.Hasta grubu özellikleri ve kullanılan parametrelerin tanımı

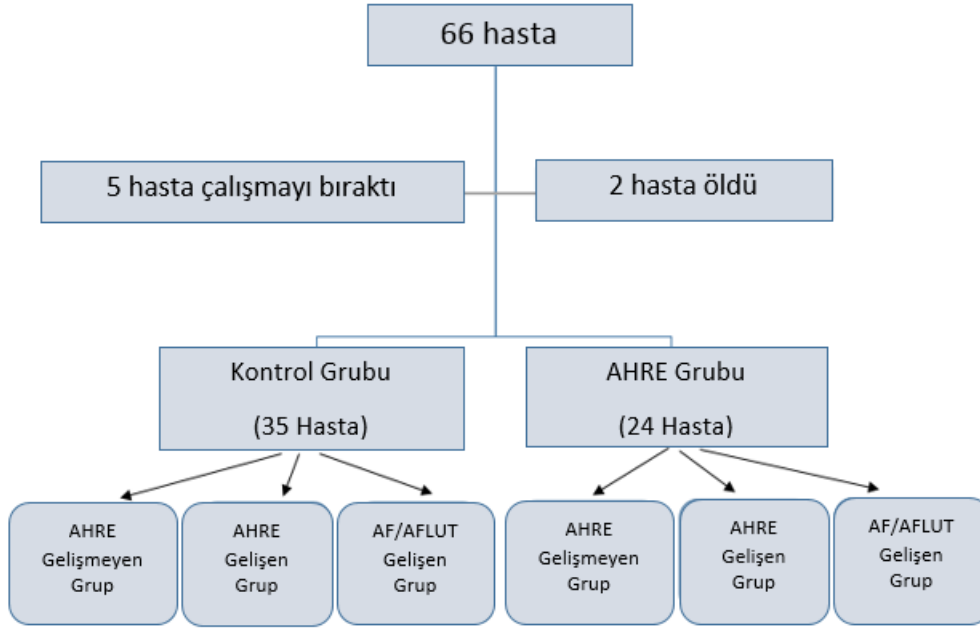
Çalışmaya atriyal kanalı mevcut intrakardiyak cihazları bulunan, daha öncesinde dökümente edilmiş atriyal fibrilasyon/flutter olmayan, 18 yaş üstü, düşük EF'li KY olmayan (SVEF % 40 ve üzeri)

1) 38 hasta - Kontrol grubu

2) 28 hasta - AHRE grubu

olmak üzere toplamda 66 hasta dahil edildi. Çalışma devam ederken her iki gruptan 1'er hasta öldü ve kontrol grubundan 2 hasta, AHRE grubundan 3 hasta olmak üzere toplamda 5 hasta çalışmayı bıraktı. Hastalar daha sonra 6. ay kontrollerindeki aritmi durumlarına göre toplam 6 alt gruba ayrıldı.

**Grafik 1:** Hasta gruplarının genel dağılımı



Hastaların anamnezi alındı, detaylı fizik muayeneleri ve boy-kilo ölçümleri yapıp kaydedildi. Hastalar;

- Yaş,
  - Cinsiyet,
  - Komorbid hastalık varlığı (Hipertansiyon, Diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, geçirilmiş serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, karaciğer ve böbrek hastalıkları)
  - Biyokimyasal verileri (TSH, kreatinin)
  - Tromboembolik risk skoru (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc),
  - VKİ (vücut kitle indeksi),
  - Kardiyak ilaç kullanımı (antiplatelet, antikoagülan, beta bloker, ACEİ, ARB, ARNİ, diüretik, MRA, statin, sınıf 1-3 antiaritmik),
- açısından sorgulandı ve sonuçlar kaydedildi.

- ✓ 0. ve 6. ayda yapılan pil kontrollerinden elde edilen veriler (pil takılma endikasyonu, pil markası, modu, alt ve üst hızları, toplam AHRE süresi ve AHRE hızı, AT/AF yükü, AP-VP oranları, VHR varlığı)

- ✓ Pil kontrollerinde eş zamanlı çekilen EKG,
- ✓ 0.ve 6. ay ekokardiyografik veriler (EF, SA çapı, Mitral E/e', RV S', TAPSE, SV mass ve SV mass indeks, SA rezervuar faz pik strain değeri ve SA kontraktıl faz pik strain değeri)
- ✓ 0. ve 6. ay TGF-β1 kan ölçüm sonuçları elde edilerek gerekli kayıtlar alındı.

Daha önceden dökümente atriyal fibrilasyon/flutter'ı saptanan, KİEC'de atriyal elektrodu bulunmayan veya atriyal elektrodu kırık-dislokasyon saptanan, EF %40 altı, ciddi yapısal kalp hastalığı olan, cerrahi olarak onarılmış/onarılmamış konjenital kalp hastalığı olan, protez kapak varlığı ya da ciddi kapak darlığı/yetersizliği olan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Medtronic™, St. Jude™, Boston Scientific™ ve Biotronik™ marka kalıcı kalp pillerinden birine sahip hastalarda 0. ve 6. ay rutin pil kontrollerinde 175/dk ve üzeri atriyal hıza sahip hastalar AHRE grubuna dahil edildi ve toplam AHRE süreleri;

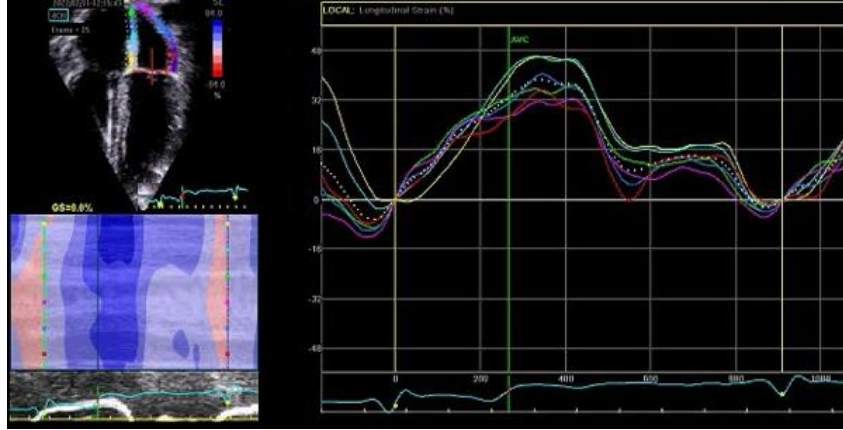
- 1-5 dakika
- 5-59 dakika,
- 1-23 saat 59 dakika
- 24 saat ve üzeri

Hastalara her pil kontrolü esnasında eş zamanlı olarak 12 lead standart EKG çekildi.

Ekokardiyografik görüntüler General Electric Vivid E95 ve Vivid E9 dijital ultrason (Horten, Norway) ile elde edildi. Ekokardiyografik sol atriyal strain ölçümleri için General Electric Healthcare EchoPAC™ yazılımı (Sürüm 203 ve Sürüm 113) kullanıldı. Yazılım otomatik olarak, her apikal görünümde 6 segment içeren bir ROI'yi tanımlayan bir epikardiyal atriyal siluet oluşturdu. SV sistol sonu apikal 4 boşluk yeterli görüntü kalitesiyle SA endokardiyal sınırı manuel olarak çizildi. ROI'nin manuel olarak ayarlanmasının tüm SA miyokard katmanını kapsamasına izin verildi, ardından otomatik segmental izleme ve ardından strain eğrileri oluşturuldu. R dalgasını bir başlangıç noktası olarak kullanıldı (R-R kapısı) ve SV diyastol sonu sıfır referansından tepe pozitif uzunlamasına strain, tepe atriyal uzunlamasına strain olarak tanımlandı. Geç diyastol sırasında ölçülen pik pozitif gerilim, pik atriyal kontraktıl gerilim idi.

Çalışmalarda; rezervuar strain için %39 (%95 CI, %38-%41), konduit strain için %23 (%95 CI, %21-%25) ve %17 kontraktıl strain için (%95 CI, %16-%19) için normal bir referans aralığı ortaya koyulmuştur. Diğer çalışmalarda ise sırasıyla; SAS<sub>R</sub> %36.3±%8.4, %38±%3, %35,7±%5.8, %45,5±%11,4 olarak bildirmiştir. Değerlerdeki bu varyasyon, çalışma deneklerinin klinik özellikleri ve örneklem sayısındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (59-63).

**Şekil 3:** Çalışmaya katılan bir bireyin sol atriyal strain eğrisi örneği



TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin ölçümü amacı ile hastalardan periferik venöz 10 cc kan alındı. Oda ısısında 10-20 dakika bekletilerek 2000-3000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışılacağı döneme kadar -80° C'de saklandı.

TGF- $\beta$ 1 (Human Transforming Growth factor  $\beta$ 1 ELISA kit Ref:E0134Hu ) ELISA yöntemi ile çalışıldı. Serum örnekleri oda havası sağlandıktan sonra; kuyucuklar içinde 37° C'de 1 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, bağlı olmayan antikorlar yıkama işlemine tabi tutuldu. Beş kez yıkama işlemi takiben, kuyucuklara substrat solüsyonu A ve B eklendi ve 37° C'de 10 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı ve ortama stop solüsyonu eklenmesiyle reaksiyon durduruldu. Stop solüsyonunun eklenmesinden 10 dk sonra serum örnekleri, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum TGF- $\beta$ 1 konsantrasyonları, elde edilen absorbansların standart eğrisine göre hesaplandı.

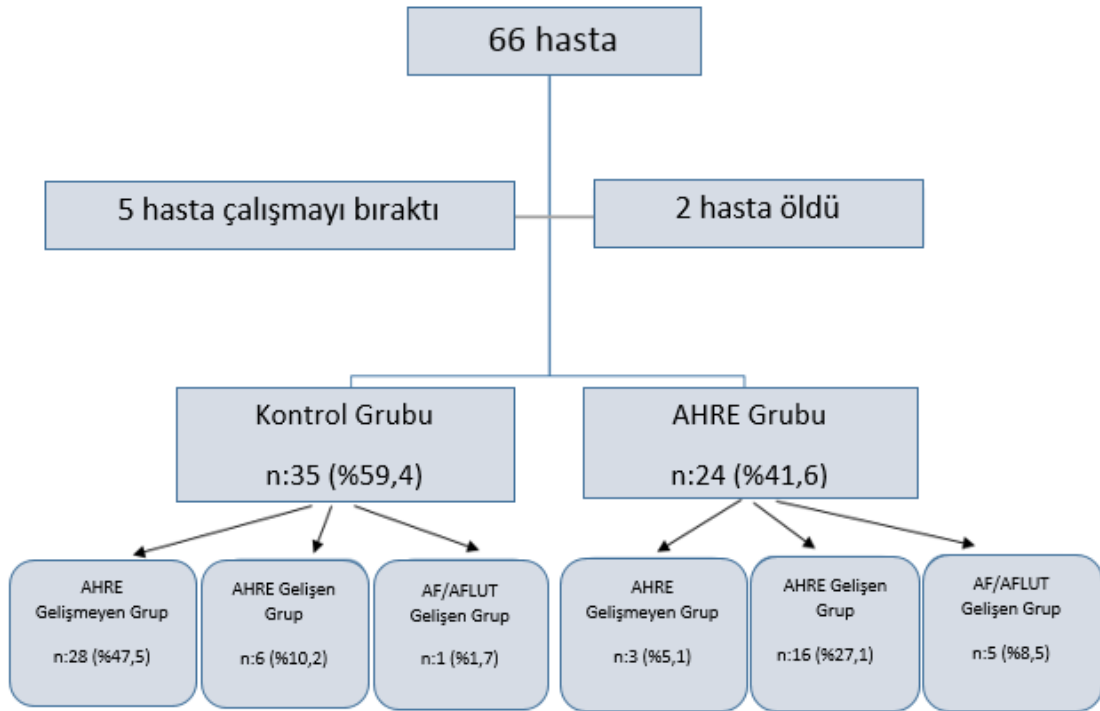
### 3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hasta verileri IBM SPSS Statistics Version 25.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan değişkenlerin dağılımları belirlenirken Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile; normal dağılım göstermeyen verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortanca ile; niteliksel verilerin gösterimi ise vaka sayısı (n) ve yüzdelik dilim (%) ile gösterilmiştir. Çalışmada kurulan hipotezler ile ilgili fark kontrollerinde Normal dağılım gösteren veriler için Bağımsız Örneklem T-Testi ve ANOVA kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin fark kontrollerinde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis-H test istatistiklerinden yararlanılmıştır. Değişkenlerin ilişki miktarlarının kontrolünün yapıldığı analizlerde korelasyon analizi yapılmış olup, ikili niteliksel veri karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare analizi kullanılmış ve Odds Ratio değerleri hesaplanmıştır. Belirlenen değişkenlere ilişkin duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanarak kestirim değeri ve ROC eğrisi oluşturulmuştur. Elde edilen istatistiksel analiz sonuçları %95'lik güven aralığı (CI) ve  $p<0,05$  anlamlılık düzeyine göre değerlendirilerek yorumlanmıştır.

## 4. BULGULAR

Ocak 2022-Ocak 2023 arasında DDD pacemaker olan toplamda 66 hastanın dahil edildiği ancak 7 hastanın ölüm ve çalışmayı bırakması sebebi ile son analizler için 59 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda, 6 aylık medyan takip süresince AHRE'den yeni AHRE gelişen 16 (%27,1), AHRE'den AHRE gelişmeyen 3 (%5,1), KONTROL'den AHRE gelişen 6 (%10,2), KONTROL'den AHRE gelişmeyen 28 (%47,5) hasta mevcuttu. AHRE'den AFİB/AFLUT gelişen 5 (%8,5) ve KONTROL'den AFİB/AFLUT gelişen 1 (%1,7) hasta olmak üzere toplamda 6 hastada (%10,2) yeni tanı klinik AF saptandı (**Grafik 2**).

**Grafik 2:** Hasta grup ve alt gruplarının oransal dağılımı [n ve (%)]



Çalışmaya katılan hastaların %47,5'i kadın, yaş ortalaması 74,7±11,02 idi. Hastaların %18,6'sında DM, %71,2'sinde HT, %22'sinde korunmuş EF li KY, %86,4'ünde 2 ve üzeri CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru, %11,9'unda antikoagülan kullanımı (SVO, PTE, venöz tromboz nedeniyle) ve %69,5'de AV blok endikasyonu ile pacemaker takılma öyküsü mevcut idi

**(Tablo 7).** Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre demografik özellikleri **Tablo 8'**de özetlenmiştir.

Demografik verilerin AF ile ilişkisini inceleyen tabloda AF gelişen grupta; %50 kadın cinsiyet, %16,6 DM varlığı, %83,3 HT varlığı, %33,3 korunmuş EF'li KY, %16,7 KAH, %16,7 SVO mevcut idi. Antikoagülan kullanımı ( $p=0,002$ ) ve diüretik kullanımı ( $p=0,031$ ) ile AF gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. AF gelişen grupta ortalama yaş  $79\pm 6,78$  yıl ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru  $4,0\pm 1,26$  olarak hesaplanmıştır ve her iki parametre için AF gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fark saptanmamıştır (**Tablo 9**).

Sürekli verilerin gruplar arası analizinde; toplam AHRE süresi, AT/AF yükü, SA çapı, TGF- $\beta$ 1 ve SA rezervuar strain ölçümlerinin diğer gruplara göre AHRE'den AFİB/AFLUT gelişen grup lehine anlamlı fark gösterdiği görülmüştür. KONTROL'den AFİB/AFLUT gelişen grupta 1 örneklem olduğu için bu grupta yer alan veriler ile standart sapma hesaplanamamış ve bahsedilen gruplar arası karşılaştırmaya dahil edilememiştir (**Tablo 10 ve 11**).

Takiplerinde AFİB/AFLUT gelişen ve gelişmeyenler arasında SAS<sub>R</sub> (0. ay) ve TGF- $\beta$ 1 (0. ve 6. ay) değerleri için anlamlı fark bulunurken, SAS<sub>R</sub> (6. ay) değeri için fark sınırda anlamlı idi ( $p=0,053$ ) (**Tablo 12**).



**Tablo 7: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri**

DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLER		n (%)
Cinsiyet	Kadın	28 (47,5)
	Erkek	31 (52,5)
DM	Yok	48 (81,4)
	Var	11 (18,6)
HT	Yok	17 (28,8)
	Var	42 (71,2)
KAH	Yok	44 (74,6)
	Var	15 (25,4)
Periferik arter hastalığı	Yok	56 (94,9)
	Var	3 (5,1)
Kalp yetersizliği (korunmuş EF)	Yok	46 (78,0)
	Var	13 (22,0)
Serebrovasküler olay	Yok	52 (88,1)
	Var	7 (11,9)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru	0,00	6 (10,2)
	1,00	2 (3,4)
	2,00	4 (6,8)
	3,00	16 (27,1)
	4,00	14 (23,7)
	5,00	10 (16,9)
	6,00	5 (8,5)
	7,00	2 (3,4)
Hiperlipidemi	Yok	41 (69,5)
	Var	18 (30,5)
Kronik kc hastalığı	Yok	58 (98,3)
	Var	1 (1,7)
Antiplatelet	Yok	20 (33,9)
	Var	39 (66,1)
Antikoagulan	Yok	52 (88,1)
	Var	7 (11,9)
Beta bloker	Yok	32 (54,2)
	Var	27 (45,8)
ACEİ/ARB/ARNİ	Yok	20 (33,9)
	Var	39 (66,1)
Diüretik	Yok	42 (71,2)
	Var	17 (28,8)
MRA	Yok	58 (98,3)
	Var	1 (1,7)
Statin	Yok	37 (62,7)
	Var	22 (37,3)
Antiarritmik	Yok	56 (94,9)
	Var	3 (5,1)
KİEC markası	ST JUDE	9 (15,3)
	MEDTRONIC	47 (79,7)
	BIOTRONIK	2 (3,4)
	BOSTON SCIENTIFIC	1 (1,7)
KİEC endikasyonu	AV blok	41 (69,5)
	Semptomatik bradikardi	5 (8,5)
	Hasta sinus sendromu	7 (11,9)
	Konjenital AV blok	4 (6,8)
	SA ve AV blok	2 (3,4)

*ACEİ/ARB/ARNİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensin Reseptör Bloker/Anjiyotensin Reseptör–Neprişilin İnhibitörü, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: Konjestif Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş>75, DM, İnme, Vasküler hastalık, Yaş 65-74, Cinsiyet(kadın), DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KİEC: Kardiyovasküler implante edilebilen cihaz, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti*

**Tablo 8: Hastaların Gruplara Göre Demografik ve Klinik Özellikleri**

Demografik ve Klinik Özellikler		AHRE'den AHRE GELİŞEN (N:16)	AHRE'den AHRE GELİŞMEYEN (N:3)	AHRE'den AF/AFLUT GELİŞEN (N:5)	KONTROL'den AHRE GELİŞEN (N:5)	KONTROL'den AHRE GELİŞMEYEN (N:28)	KONTROL'den AF/AFLUT GELİŞEN (N:1)*
Cinsiyet n (%)	Kadın	3 (18,8)	2 (66,7)	3 (60,0)	2 (40,0)	18 (64,3)	0,0
	Erkek	13 (81,3)	1 (33,3)	2 (40,0)	3 (60,0)	10 (35,7)	1 (100,0)
DM n (%)		4 (25,0)	1 (33,3)	1 (20,0)	2 (40,0)	3 (10,7)	0,0
HT n (%)		9 (56,3)	2 (66,7)	4 (80,0)	5 (100,0)	20 (71,4)	1 (100,0)
KAH n (%)		6 (37,5)	1 (33,3)	1 (20,0)	1 (20,0)	5 (17,9)	0,0
Periferik arter hastalığı n (%)		0,0	0,0	0,0	0,0	3 (10,7)	0,0
Kalp yetersizliği (Korunmuş EF) n (%)		4 (25,0)	1 (33,3)	2 (40,0)	0,0	6 (21,4)	0,0
Serebrovasküler olay n (%)		0,0	0,0	1 (20,0)	2 (40,0)	4 (14,3)	0,0
Hiperlipidemi n (%)		6 (37,5)	1 (33,3)	0,0	1 (20,0)	8 (28,6)	1 (100,0)
Kronik kc hastalığı n(%)		0,0	0,0	0,0	0,0	1 (3,6)	0,0
Antiplatelet n (%)		8 (50,0)	3 (100,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	21 (75,0)	1 (100,0)
Antikoagulan n (%)		2 (12,5)	0,0	3 (60,0)	0,0	2 (7,1)	0,0
Beta bloker n (%)		6 (37,5)	2 (66,7)	2 (40,0)	3 (60,0)	14 (50,0)	0,0
ACEİ/ARB/ARNİ n (%)		7 (43,8)	2 (66,7)	3 (60,0)	5 (100,0)	20 (71,4)	1 (100,0)
Diüretik n (%)		2 (12,5)	1 (33,3)	4 (80,0)	1 (20,0)	9 (32,1)	0,0
MRA n (%)		0,0	0,0	0,0	0,0	1 (3,6)	0,0
Statin n (%)		6 (37,5)	2 (66,7)	1 (20,0)	1 (20,0)	10 (35,7)	1 (100,0)
Antiaritmik n (%)		0,0	1 (33,3)	1 (20,0)	0,0	1 (3,6)	0,0
Yaş (ort+SS)		65,5±25,5	87,67±5,6	78,20±7,6	69,0±14,6	73,4±13,7	83,00
Kreatinin (ort+SS)		0,98 ±0,27	0,88 ±0,08	0,87 ±0,10	0,88 ±0,18	1,06 ±0,55	1,47
TSH (ort +SS)		1,80 ±0,98	2,07 ±1,13	1,66 ±0,83	1,41 ±0,41	2,0 ±1,38	1,90
VKİ (ort+SS)		24,86±2,63	23,50±1,8	28,28±6,9	25,2±4,29	26,2±3,59	25,10
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru (ort+SS)		2,88 ±2,33	4,33 ±1,15	4,20 ±1,30	3,83 ±1,33	3,64 ±1,59	3,00

ACEİ/ARB/ARNİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensin Reseptör Bloker/Anjiyotensin Reseptör – Neprilisin İnhibitörü, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: Konjestif Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş>75, DM, İnme, Vasküler hastalık, Yaş 65-74, Cinsiyet(kadın), DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KİEC: Kardiyovasküler implante edilebilen cihaz, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, ort: Ortalama SS: Standart sapma, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi

\*KONTROL'den AFİB/AFLUT GELİŞEN grupta 1 örneklem olduğu için bu grupta yer alan veriler ile standart sapma hesaplanamamıştır

**Tablo 9:** Hastaların AF gelişimine göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik ve Klinik Özellikler		6. ay atriyal fibrilasyon gelişimi		p
		Yok (n:53)	Var (n:6)	
Cinsiyet n(%)	Kadın	25 (47,2)	3 (50,0)	0,895
	Erkek	28 (52,8)	3 (50,0)	
DM n (%)		10 (18,9)	1 (16,7)	0,896
HT n (%)		37 (69,8)	5 (83,3)	0,488
KAH n (%)		14 (26,4)	1 (16,7)	0,603
Periferik arter hastalığı n (%)		3 (5,7)	0,0	0,55
Kalp yetersizliği (korunmuş EF) n (%)		11 (20,8)	2(33,3)	0,481
Serebrovasküler olay n (%)		6 (11,3)	1 (16,7)	0,701
Hiperlipidemi n (%)		17 (32,1)	1 (16,7)	0,437
Kronik karaciğer hastalığı n (%)		1 (1,9)	0,0	0,734
Antiplatelet n (%)		37 (69,8)	(33,3)	0,074
Antikoagulan n (%)		4 (7,5)	3 (50,0)	<b>0,002*</b>
Beta bloker n (%)		25(47,2)	2 (33,3)	0,519
ACEİ/ARB/ARNİ n (%)		35 (66,0)	4 (66,7)	0,975
Diüretik n (%)		13 (24,5)	4 (66,7)	<b>0,031*</b>
MRA n (%)		1(1,9)	0,0	0,734
Statin n (%)		20 (37,7)	2 (33,3)	0,833
Antiaritmik n (%)		2 (3,8)	1 (16,7)	0,173
Yaş (ort +SS)		71,40±18,04	79,00±6,78	0,313
Kreatinin (ort +SS)		1,01±0,43	0,99±0,28	0,161
TSH (ort +SS)		1,91±1,18	1,70±0,75	0,672
VKİ (ort +SS)		24,87±3,26	25,96±2,76	0,161
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Skoru (ort +SS)		3,47±1,81	4,00±1,26	0,492

\*p<0,05, Bağımsız Örneklem T-Testi

ACEİ/ARB/ARNİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensin Reseptör Bloker/Anjiyotensin Reseptör –Neprisilin İnhibitörü, , CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: Konjestif Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş>75, DM, İnme, Vasküler hastalık, Yaş 65-74, Cinsiyet(kadın), DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KİEC: Kardiyovasküler implante edilebilen cihaz, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, ort: Ortalama SS: Standart sapma, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 10:** Çalışmada bakılan 0.ay verilerin gruplar arası değerlendirilmesi

Değişken; ort ± SS veya Ortanca (min-max)	AHRE'den AHRE GELİŞMEYEN	AHRE'den AHRE GELİŞEN	AHRE'den AF/AFL GELİŞEN	KONTROL'den AHRE GELİŞMEYEN	KONTROL'den AHRE GELİŞEN	KONTROL'den AF/AFLUT GELİŞEN **	P
Toplam AHRE (sn)	5075,69±1533,80	7472,77±3179,69	10199,74±3901,33	NA	NA	NA	0,334
AT/AF YÜKÜ	0,05±0,07	0,49±0,43	2,02±3,70	NA	NA	NA	0,010*
AHRE ALT HIZ	260,33±121,94	194,25±56,97	246,20±94,42	NA	NA	NA	0,239
AHRE ÜST HIZ	235,33±112,01	238,31±82,90	369,20±68,87	NA	NA	NA	0,028*
AP %	71,40±15,97	33,54±31,17	53,40±47,36	48,64±40,33	17,82±20,00	1,90	0,194
VP %	32,07±54,33	61,60±42,90	39,62±51,72	53,71±41,44	80,48±41,92	99,00	0,475
EF	54 (52-56)	52 (51-55)	51 (42-56)	54 (51-57)	54 (52-56)	53,00	0,947
MİTRAL E/e'	12,27±5,56	8,33±3,23	12,60±6,42	9,40±4,19	8,56±1,61	7,60	0,226
SA çapı	3,87±0,32	4,05±0,27	4,34±0,54	3,91±0,29	4,14±0,11	4,30	0,035*
RV S'	13,00 (12-16)	13,00 (12-16)	13,00 (12-15)	12,00 (11-15)	13,00 (12-16)	13,00	0,664
TAPSE	19,00±2,00	19,13±2,39	18,80±1,79	20,43±2,79	21,00±2,00	20,00	0,303
SV MASS	150,67±23,63	196,25±42,81	234,80±98,46	183,82±37,67	177,80±18,38	293,00	0,097
SV mass indeksi	92,67±15,50	110,25±24,24	123,40±51,84	105,00±22,86	100,20±13,99	153,00	0,459
SAS <sub>a</sub> (%)	33,51±9,82	29,43±2,86	23,40±4,06	35,90±5,18	30,20±6,61	28,20	0,023*
SAS <sub>cr</sub> (%)	17,52±8,09	12,00±4,80	10,32±4,27	23,00±6,20	18,22±7,22	17,00	0,335
TGF-β1 (ng/L)	670,33±56,76	1224,19±957,36	2065,80±970,77	566,40±185,27	872,39±500,57	1850,00	0,004*

\*  $p < 0,05$ , ANOVA veya Kruskal Wallis-H (AHRE'den AF/AFLUT GELİŞEN grup vs diğer gruplar)

\*\* KONTROL'den AFİB/AFLUT gelişen grupta 1 örneklem olduğu için bu grupta yer alan veriler ile standart sapma hesaplanamamış ve bahsedilen gruplar arası karşılaştırmaya dâhil edilememiştir.

AF: Atriyal fibrilasyon, AFLUT: Atriyal flutter, AHRE: Atriyal yüksek hızlı epizot, AT: Atriyal taşikardi, AP: Atriyal uyarı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, NA: mevcut değil, ort: Ortalama RV: sağ ventrikül, SA: sol atriyum, SAS<sub>r</sub>: Sol atriyum rezervuar strain, SAS<sub>ct</sub>: Sol atriyum kontraktıl strain, SS: Standart sapma, SV: Sol ventrikül, TGF-β1: Dönüştürücü büyüme faktörü β1, VP: Ventriküler uyarı

**Tablo 11:** Çalışmada bakılan 6.ay verilerin gruplar arası değerlendirilmesi

Değişken; ort ± SS veya Ortanca (min-max)	AHRE'den AHRE GELİŞMEYEN	AHRE'den AHRE GELİŞEN	AHRE'den AF/AFLUT GELİŞEN	KONTROL'den AHRE GELİŞMEYEN	KONTROL'den AHRE GELİŞEN	KONTROL'den AF/AFLUT GELİŞEN **	P
Toplam AHRE (sn)	NA	11192,46±5374,80	87254,44±24146,00	NA	2337,41±823,31	864,00	0,001*
AT/AF YÜKÜ	NA	0,98±0,45	22,82±34,03	NA	0,34±0,18	1,00	0,000*
AHRE ALT HIZ	NA	199,06±57,78	285,00±106,95	NA	227,00±96,87	295,00	0,193
AHRE ÜST HIZ	NA	233,50±69,92	333,60±100,04	NA	216,00±82,68	295,00	0,012*
AP %	77,07±12,45	37,64±31,43	40,10±36,38	49,85±38,19	16,62±14,61	10,00	0,130
VP %	31,80±52,92	63,63±43,43	40,24±51,40	59,84±45,31	80,02±41,78	98,00	0,534
EF	54 (50-57)	52 (51-54)	50 (43-55)	54 (53-56)	53 (51-56)	53,00	0,916
MİTRAL E/e'	12,27±4,54	8,69±2,68	11,58±4,51	9,23±4,42	9,22±1,79	11,10	0,366
SA çapı	3,87±0,32	4,05±0,27	4,34±0,54	3,91±0,29	4,14±0,11	4,30	0,035*
RV S'	13 (12-15)	13 (12-16)	13 (11-15)	12 (11-15)	14 (12-17)	13,00	0,397
TAPSE	19,00±2,00	19,19±2,40	18,80±1,79	20,32±2,63	21,00±2,00	20,00	0,340
SAS <sub>r</sub> (%)	32,38±8,45	27,00±8,57	21,48±9,08	32,78±6,44	29,27±7,87	27,80	0,026*
SAS <sub>ct</sub> (%)	16,43±6,93	12,78±5,87	10,10±5,50	21,06±8,52	19,46±3,48	17,20	0,302
TGF-β1 (ng/L)	658,00±130,66	1167,50±916,55	1826,20±861,78	577,20±190,52	889,32±700,06	1970,00	0,049*

\*  $p < 0,05$ , ANOVA veya Kruskal Wallis-H (AHRE'den AF/AFLUT GELİŞEN grup vs diğer gruplar)

\*\* KONTROL'den AFİB/AFLUT gelişen grupta 1 örneklem olduğu için bu grupta yer alan veriler ile standart sapma hesaplanamamış ve bahsedilen gruplar arası karşılaştırmaya dâhil edilememiştir.

AF: Atriyal fibrilasyon, AFLUT: Atriyal flutter, AHRE: Atriyal yüksek hızlı epizot, AT: Atriyal taşikardi, AP: Atriyal uyarı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, NA: mevcut değil, ort: Ortalama RV: sağ ventrikül, SA: sol atriyum, SAS<sub>r</sub>: Sol atriyum rezervuar strain, SAS<sub>ct</sub>: Sol atriyum kontraktıl strain, SS: Standart sapma, TGF-β1: Dönüştürücü büyüme faktörü β1, VP: Ventriküler uyarı

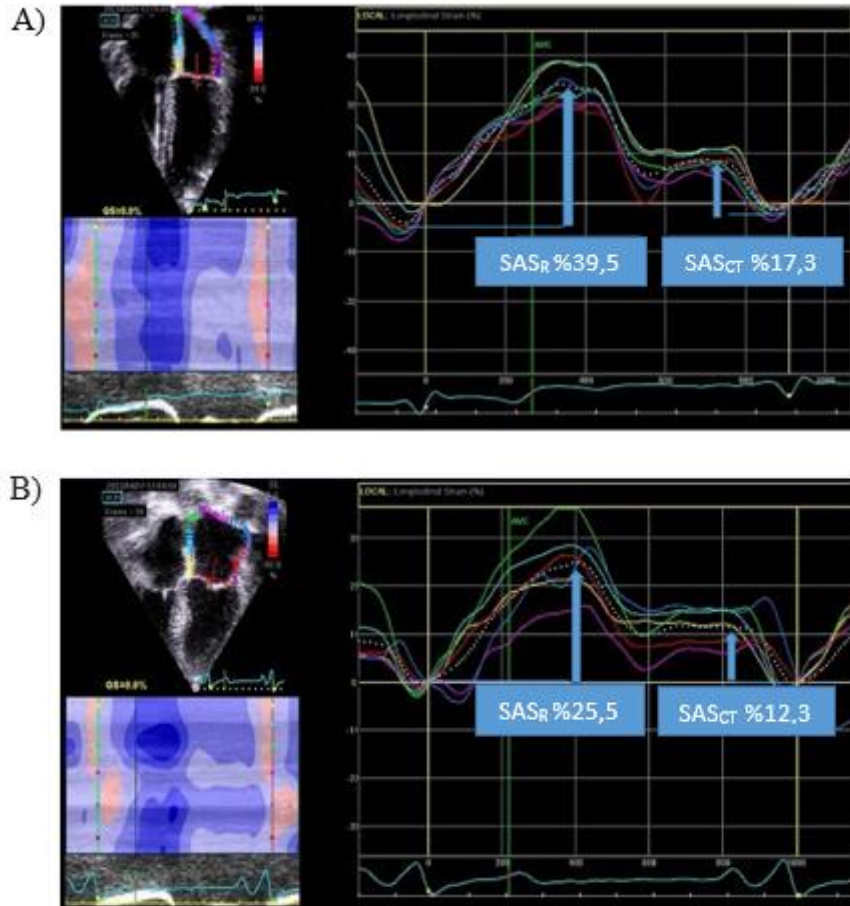
**Tablo 12:** Atriyal fibrilasyon gelişimine göre oluşturulan grupların TGF- $\beta$ 1 ve sol atriyal strain yönünden karşılaştırılması

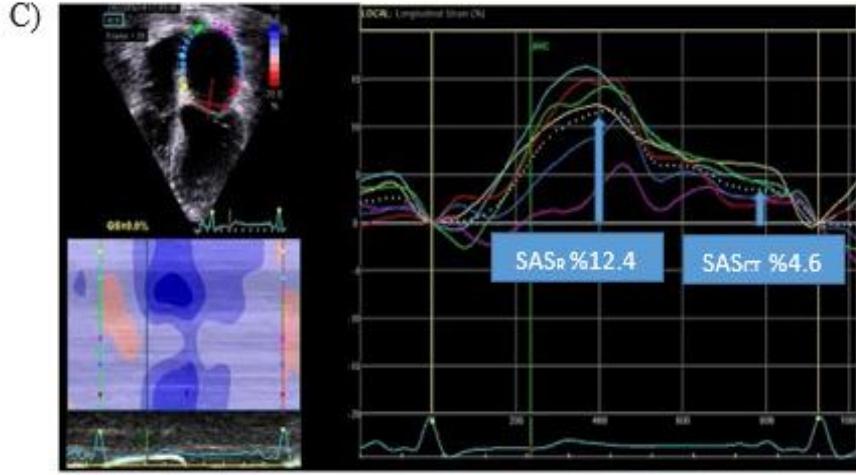
Değişken; ort $\pm$ SS	6. AY ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİMİ		p
	YOK	VAR	
SAS <sub>R</sub> (%) (0. AY)	34,24 $\pm$ 5,98	23,75 $\pm$ 4,37	0,005*
SAS <sub>CT</sub> (%) (0. AY)	18,26 $\pm$ 14,31	11,53 $\pm$ 5,49	0,229
TGF- $\beta$ 1 (ng/L) (0. AY)	939,56 $\pm$ 671,46	2029,83 $\pm$ 872,74	0,001*
SAS <sub>R</sub> (%) (6. AY)	30,66 $\pm$ 9,11	20,15 $\pm$ 7,65	0,053*
SAS <sub>CT</sub> (%) (6. AY)	17,79 $\pm$ 7,13	10,95 $\pm$ 6,36	0,360
TGF- $\beta$ 1 (ng/L) (6. AY)	968,10 $\pm$ 814,34	1850,17 $\pm$ 773,03	0,014*

\*P<0,05, Mann-Whitney U testi

ort: Ortalama, SAS<sub>R</sub>: Sol atriyum rezervuar strain, SAS<sub>CT</sub>: Sol atriyum kontraktıl strain, SS: Standart sapma, TGF- $\beta$ 1: Dönüştürücü büyüme faktörü

**Şekil 4:** Çalışmaya katılan kontrol, AHRE ve AF gelişen gruptan birer bireyin sol atriyal strain eğrisi örnekleri



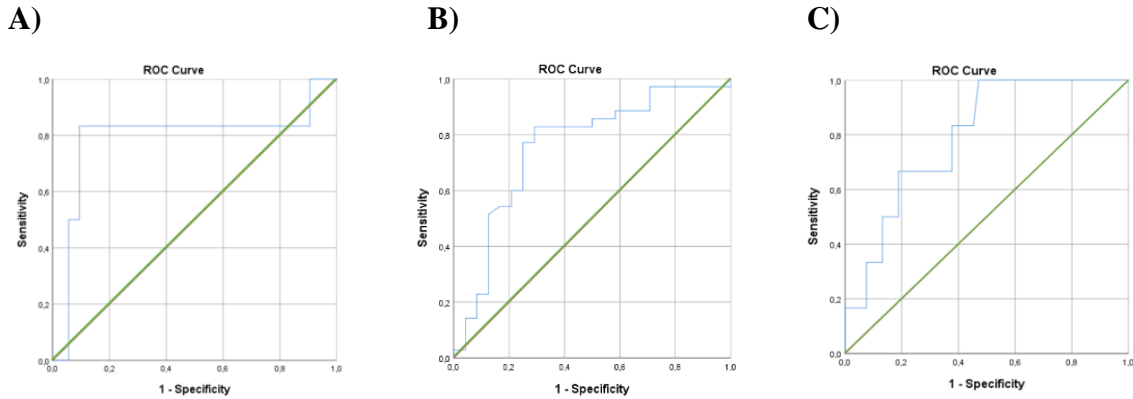


**A'da;** Kontrol grubuna, **B'de;** AHRE grubuna ve **C'de;** 6. ay kontrolünde paroksizmal atriyal fibrilasyon geliştiren birer hastaya ait sol atriyal strain örnekleri görülmektedir. Buna göre, 6. ayda atriyal fibrilasyon gelişen hastada SAS<sub>R</sub> ve SAS<sub>CT</sub> değerlerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu görülmektedir (sırasıyla SAS<sub>R</sub>: %39,5, %25,5, %12,4 ve sırasıyla SAS<sub>CT</sub> %17,3, %12,3, %4,6)

**Toplam hasta popülasyonunda** klinik AF gelişme olasılığı test edildiğinde, takiplerinde AHRE gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre tek başına AF gelişimini istatistiksel olarak 8,5 kat artırdığı [OR 8,518 (%95 CI) 1,167-46,368; p=0,013] gözlemlendi. Ek olarak, toplam AHRE süresinin AF gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilişkili olmadığı saptandı (p=0,574). TGF-β1 yüksekliğinin klinik AF geliştirme olasılığını anlamlı artırdığı saptandı. Buna göre, TGF-β1 için 1568 ng/L'lık bir kestirim değeri üzerindeki değerlerin, AF gelişim olasılığını 12,3 kat artırdığı saptandı [OR 12,36 (%95 CI) 1,112-56,755; p=0,009]. Bu kestirim değerinde TGF-β1'nin AF gelişimi için duyarlılığı %83 ve özgüllüğü %90 idi (AUC: 0,789; p=0,009) (Şekil 5A). Ayrıca, SAS<sub>R</sub> ve SAS<sub>CT</sub>'nin de klinik AF geliştirme olasılığını artırdığı, SAS<sub>R</sub> için %26,20'lik bir kestirim değerinden daha düşük olmasının klinik AF geliştirme olasılığını 8,6 kat artırdığı [OR 8,622 (%95 CI) 3,038-54,403; p=0,012] ve bu kestirim değerinde SAS<sub>R</sub>'in AF gelişimi için duyarlılığının %88, özgüllüğünün %76 olduğu saptandı (AUC: 0,760; p=0,022) (Şekil 5B). SAS<sub>CT</sub>'in AF gelişimi için uygun kestirim değeri %15,20 idi ve bu kestirim değerinden düşük bir SAS<sub>CT</sub> değerinin klinik AF geliştirme olasılığını 7,8 kat artırdığı [OR 7,863 (%95 CI) 2,044-39,473; p=0,018] ve bu kestirim değerinde SAS<sub>CT</sub>'in AF gelişimi için %92 duyarlılığa ve %84

özgüllüğe sahip olduğu gösterildi (AUC: 0,780; p=0,014) (Şekil 5C). Son olarak, çalışmaya alınan tüm hasta popülasyonunda; yüksek TGF-β1 düzeyi ve düşük SAS<sub>R</sub>'e birlikte sahip hastaların, olmayanlara göre klinik AF geliştirme olasılığının 15,3 kat daha fazla olduğu görüldü [OR 15,346 (%95 CI) 3,586-92,286; p=0,003].

**Şekil 5:** Toplam popülasyonda ROC analizleri

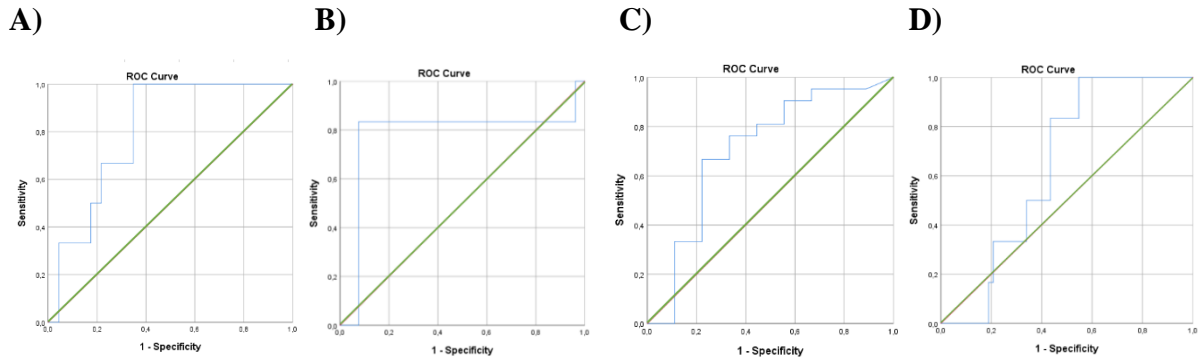


**A.** TGF-β1'in atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin için ROC eğrisi. **B.** SAS<sub>R</sub>'in atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin için ROC eğrisi. **C.** SAS<sub>CT</sub>'in atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin için ROC eğrisi.

Diğer yandan, **AHRE grubunda** yapılan analizlerimizde, takiplerinde yeni AHRE gelişiminin klinik AF geliştirme olasılığında istatistiksel olarak anlamlı artış yaratmadığı saptandı (p=0,466). Ancak, takiplerinde yeni AHRE gelişen hastalarda, toplam AHRE süresinin 3 saat 20 dakikadan fazla olmasının klinik AF geliştirme olasılığını 4,2 kat artırdığı görüldü [OR 4,231 (%95 CI) 1,167-35,368; p=0,026]. Bu kestirim değerinin duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %86 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,804; p=0,003) (Şekil 6A). Bunun yanında, TGF-β1'in 1015 ng/L'den yüksek olmasının klinik AF geliştirme olasılığını 3,7 kat artırdığı [OR 3,76 (%95 CI) 1,136-28,832; p=0,029] ve bu kestirim değerinde, duyarlılığın %84 ve özgüllüğün %86 (AUC: 0,776; p=0,013) olduğu saptandı (Şekil 6B). SAS<sub>R</sub>'in %23,15'den düşük olmasının klinik AF geliştirme olasılığını anlamlı olarak 2,9 kat artırdığı saptandı [OR 2,914 (%95 CI) 1,044-16,473; p= 0,037]; bu kestirim değerininin AF gelişimi için duyarlılığı %84, özgüllüğü % 76 (AUC: 0,706; p=0,027) olarak hesaplanmıştır (Şekil 6C). Ek olarak, SAS<sub>CT</sub>'nin %14,25'den düşük olmasının klinik AF geliştirme olasılığını

sınırdan anlamlı olarak 2,3 kat artırdığı [OR 2,326 (%95 CI) 0,838-15,836; p=0,047] saptandı; bu kestirim değerinin AF gelişimi için duyarlılığının %74 ve özgüllüğünün %62 (AUC: 0,641; p=0,054) olduğu saptandı (Şekil 6D). Yine AHRE grubunda, yüksek TGF- $\beta$ 1 ve düşük SAS<sub>R</sub>'e beraber sahip olan hastaların, olmayanlara göre, klinik AF geliştirme olasılığının 8,7 kat daha fazla olduğu [OR 8,763 (%95 CI) 4,723-76,345; p=0,010] saptandı.

**Şekil 6:** AHRE grubunda ROC analizleri



**A.** Toplam AHRE süresinin atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin için ROC eğrisi. **B.** TGF- $\beta$ 1'in atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin için ROC eğrisi. **C.** SAS<sub>R</sub>'in atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin için ROC eğrisi. **D.** SAS<sub>CT</sub>'in atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin için ROC eğrisi.

**Kontrol grubunda** yapılan analizlerde ise AHRE varlığı, AHRE toplam süresi, TGF- $\beta$ 1, SAS<sub>R</sub> ve SAS<sub>CT</sub>'in tek başına klinik AF gelişimi ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı tespit edildi (sırasıyla p=0,257, p=0,363, p=0,476, p=0,542, p=0,632). Ancak, bu popülasyonda yüksek TGF- $\beta$ 1 ve düşük SAS<sub>R</sub>'e birlikte sahip olmanın klinik AF gelişimi olasılığını 6,2 kat artırdığı saptandı [OR 6,242 (%95 CI) 2,379-54,154; p=0,029].



## 5. TARTIŞMA

TGF- $\beta$ 1 düzeyi ve eş zamanlı SA benek takip strain ekokardiyografinin; AHRE ve bu hastalarda klinik AF gelişimine olan etkisini araştırdığımız çalışmamızda elde edilen ana bulgular şunlardır;

- 1) Yeni AHRE gelişimi; çalışmaya alınan toplam hasta popülasyonunda AF gelişimini istatistiksel olarak anlamlı artırmakla birlikte AHRE ve kontrol grubunda tek başına AF gelişim riskini artırmamaktadır.
- 2) Çalışmaya alınan AHRE grubunda; yeni gelişen AHRE toplam süresi, belirlenen kestirim süresinin üzerinde olan hastalarda, klinik AF gelişme olasılığı anlamlı olarak artmaktadır.
- 3) Fibrozis belirteci TGF- $\beta$ 1'nin, çalışmaya alınan toplam hasta popülasyonunda ve AHRE grubunda; saptanan uygun kestirim değerine göre yüksekliği, klinik AF geliştirme olasılığını anlamlı olarak artırmaktadır.
- 4) SAS<sub>R</sub> ve SAS<sub>CT</sub> ekokardiyografik ölçümlerinin, çalışmaya alınan toplam hasta popülasyonunda ve AHRE grubunda belirlenen uygun kestirim değerlerine göre düşüklüğü, klinik AF geliştirme olasılığını anlamlı olarak artırmaktadır.
- 5) Çalışmaya alınan toplam hasta popülasyonunda, AHRE ve kontrol grubunda; yüksek TGF- $\beta$ 1 ve düşük SAS<sub>R</sub>'e birlikte sahip hastaların klinik AF geliştirme olasılığı anlamlı olarak artmaktadır.

KİEC'lerin yaygınlaşması ve atriyal taşiaritmilerin monitörize edilebilirliğinin artması karşımıza AHRE'lerin nasıl yönetileceği sorusunu getirmiştir. Atriyal fibrilasyon en yaygın sürekli aritmi olmakla birlikte AHRE genellikle klinik AF gelişiminden önce mevcuttur ve her ikisi de artmış tromboembolizm riski ile beraber birçok vakada serebro-kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumludur.

Proietti ve ark. yaptığı toplam 72.784 hasta ve 54 çalışma içeren klinik özellikler ile AHRE varlığı arasındaki ilişkiyi inceledikleri meta analizde çalışmalar arasında yüksek heterojenite ile birlikte %28,1 değerinde havuzlanmış AHRE prevalansı göstermiştir. Meta-regresyon analizinde, AHRE yaşla birlikte artmış ve daha uzun takip sürelerinde azalmıştır, her ikisi de AHRE prevalansı ile bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, AF öyküsü, HT, DM, KY, KAH, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru, kardiyak medikasyon, EF ve VKİ gibi

parametrelerin incelendiği çalışmada; ileri yaş, yüksek CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru, geçmiş AF öyküsü, HT, KY ve inme dahil olmak üzere hepsi, AHRE oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (64).

Samuel ve ark. AHRE insidansı ve prediktörlerini araştırdıkları 100 hastanın katıldığı ve 36 aylık takip çalışmalarında; çeşitli demografik, klinik, ekokardiyografik ve lead parametreleri karşılaştırıldı, AHRE insidansı %17 idi ve 16 hastada <1 saat süren AHRE vardı. AHRE'ler sinüs nod hastalığı olan hastalarda (%33,3) AV bloğu olanlara (%14,7) göre daha sık meydana geldi. (65). Chen ve ark. yaptığı; 289 hasta ve 12 aylık takip süresince; AHRE insidansı ve prediktörlerini inceledikleri bir başka çalışmada; 91 hastada (%31,5) AHRE saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizi hasta yaşı (p<0,001), semptomatik hasta sinüs sendromuna bağlı kalp pili implantasyonu (p=0,008) ve kalp pili implantasyonundan sonra atriyal pacing yüzdesi (p=0,016) bağımsız AHRE belirleyicileriydi (66). Buna karşın Cheung ve ark. implantasyondan sonraki 1 yıl içinde, AF öyküsü olmayan hastaların %24'ünde AHRE saptamış ve sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda %50 ve üzeri ventriküler uyarının, AHRE gelişme riskinde 2 kat artış ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (32). AHRE insidansı; AF öyküsünün dışlanmadığı MOST ve diğer seçilmemiş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda genel AHRE insidansı yaklaşık %50 (28-31) ancak AF öyküsünü dışlayan TRENDS, ASSERT, SOS AF, IMPACT ve diğer belirtilen çalışmalarda yaklaşık %30 olarak saptanmıştır (32-38). Doundoulakis ve ark. yapmış olduğu; KİEC'li ve AF öyküsü olmayan toplam 4322 hasta ve sekiz çalışma içeren meta-analizde; genel AHRE insidans %17,56 olarak belirtilmiştir (67).

Yapmış olduğumuz 6 aylık medyan takip süresi ve geçmiş AF öyküsünün dışlanmış olduğu 59 hasta içeren çalışmamızda %47,7 AHRE insidansı saptandı ve AHRE gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre; HT, ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru görülmüş ancak yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak DM, geçirilmiş SVO, korunmuş EF li KY, AHRE gelişmeyen grupta daha yüksek oranda saptanmıştır. VP (%) ve AP (%) oranları analiz edildiğinde, alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi.

Yakın zamanda Meng ve ark. yaptığı 9 çalışma ve 42,958 hastayı içeren meta-analiz içindeki iki çalışmada, AHRE'si olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, yüksek AHRE yükü olanların takip sırasında klinik AF geliştirme olasılığı 13,66 kat (p=0,006) daha fazlaydı. Ancak; random etkiler modeli kullanan bir meta-analiz ile bu iki çalışma arasında önemli

heterojenite gözlemlendi. Bu durum, iki çalışma tarafından uygulanan farklı cut-off değerleri ile ilgili olabilir: biri belirli bir süre için en uzun AHRE süresini kullandı, diğeri ise 6 ay üzerinden toplam AHRE süresini kullandı (27). Doundoulakis ve ark. orta derecede kesinlik kanıtı, belgelenmiş AHRE'leri olan hastaların klinik AF geliştirme olasılığının 4,45 kat (%95 CI 2,87–6,91) daha fazla olduğunu göstermektedir (67). MOST çalışmasında (28), AHRE'si olan hastalarda (en az 5 dakika süren >220 vuru/dk atriyal hız olarak tanımlanır) 6 yıllık takip süresi boyunca herhangi bir AHRE'nin varlığı, AF için OR 5,93 (P=0,0001) bağımsız bir öngörücü olarak saptanmıştır. ASSERT(35) çalışmasında hastalar, AHRE'yi saptamak için 3 ay boyunca izlendi (AHRE: >6 dakika, atriyal hız >190 atım/dk) ve medyan 2,5 yıl boyunca klinik olarak takip edildi. 3 aylık ilk izleme süresi boyunca, AHRE olan 261 hastanın 41'inde (%15,7) ve AHRE olmayan 2319 hastanın 71'inde AF ya da AFL görüldü (%3,1) (HR 5,56; P<0,001). AF veya AFLUT öyküsü olmayan kardiyak resenkronizasyon tedavisi alan 394 hastada implantasyondan ortalama 2,4 yıl sonra 79 hastada (%20) klinik AF gelişti ve yalnızca 24 saatten uzun AHRE'leri olan hastalarda klinik AF riski önemli ölçüde artmış saptandı (HR 5,43; p < 0,001) (68).

TRENDS çalışmasında (36) inme için  $\geq 1$  risk faktörüne sahip kalp pili veya defibrilatör kullanan 2486 hasta çalışmaya alındı. Ortalama 1,4 yıllık bir takip süresi boyunca, cihazla saptanan AHRE yükü yüksek olan hastaların (önceki 30 günlük dönem boyunca herhangi bir günde  $\geq 5,5$  saat AF/AT) 2 kat daha fazla tromboembolizm riskine sahip olduğu gözlemlendi. ASSERT çalışmasına (35) göre, AHRE'li hastalarda ortalama 2,5 yıllık takip süresi boyunca AHRE süresi >24 saat, inme veya sistemik emboli riskinde önemli bir artışla ilişkilendirildi (HR 3,24, p=0,003). MOST çalışmasında (28), AHRE'si olan hastalarda (en az 5 dakika süren, >220 atım/dk atriyal hız) 6 yıllık takip süresi boyunca herhangi bir AHRE'nin varlığı, toplam mortalite (p=0,0092); ölüm veya ölümcül olmayan inme ( HR 2,79, p=0,0011) açısından anlamlı saptandı. SOS AF projesi (37), 10.016 denekle üç büyük prospektif gözlemsel çalışmanın havuzlanmış analizi yapıldı ve  $\geq 1$  saatlik AHRE eşiği iskemik inme riskinde 2 kat artış ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın Li ve ark. yaptığı 594 hastalık çalışmada; AHRE, TE'lerle anlamlı bir şekilde ilişkili değildi ( HR 1,46 [0,64-3,33]) (34).

Yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların çoğunda AHRE'lerin artmış tromboembolik risk ile ilişkili olduğu kabul edilmekle birlikte, klinik AF riskinin tromboembolik riskten daha fazla olduğu görülmektedir dolayısıyla AHRE'nin tromboembolik olayın doğrudan bir nedeni mi yoksa sadece artan riskin bir belirteci mi olduğu şu anda belirsizdir. Bu çalışmalara göre artan AHRE süresinin (özellikle >24 saat), klinik AF'ye ve tromboembolik olaylara ilerleme

riskinde artış ile ilişkili olduğu düşünülebilir. 6 aylık takip çalışmamızda 59 hastanın 6'sında (% 10,2) klinik AF saptanmıştır. AHRE insidansı %47,7, yeni AHRE gelişenlerin ise %22'sinde klinik AF saptanmıştır. Çalışmamızda toplam popülasyonda yeni AHRE gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre klinik AF geliştirme olasılığında istatistiksel olarak 8,5 kat artış [OR 8,518 (%95 CI) 1,167-46,368; p=0,013] saptandı. Araştırmamıza, yukarıda bahsedilen çoğu çalışmadan farklı olarak, toplam AHRE süreleri gruplandırılırken 1-5 dk süreye sahip toplam AHRE süresi de dahil edilmiştir ancak çalışma sonucunda sadece AHRE grubunda yeni gelişen toplam AHRE süresinin kestirim değeri (3 saat 20 dakika) üzerindeki değerlerin AF gelişimini anlamlı olarak 4,2 kat artırdığı görüldü [OR 4,231 (%95 CI) 1,167 – 35,368; p=0,026]. Gillis ve ark. yapmış olduğu 231 hasta 718±383 gün takip ile AHRE süresinin 1 dakika üzeri kabul edildiği çalışmasında AF yükü başlangıçta hastalarda önemli ölçüde azaldı ancak daha sonra uzun süreli takip sırasında önemli ölçüde arttı ve AF yükünün uzun vadede kademeli olarak artabileceğini tespit etmişlerdir (69). Orlov ve ark. yapmış olduğu A-HİRATE çalışmasında 1 dakikanın üzeri toplam AHRE süresi olarak kabul edilmiştir, önceden AHRE öyküsü olan hastalar daha yüksek bir aritmi yükü göstermiştir (29). Yaklaşık 5200 hastanın çalışmaya dahil edildiği RATE (31) çalışmasında, KİEC'de saptanan kısa AT/AF atakları (en az ardışık 3 atriyal ekstra atım), belgelenmiş AT/AF'si olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, klinik olay ve AF gelişimi riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir. Araştırmamızda Orlov ve ark. bulmuş olduğu sonuca benzer öncesinde AHRE öyküsü bulunan ve takibinde AHRE geliştiren grupta toplam AHRE kestirim süresi diğer hastalara göre uzun saptanmış ve AF geliştirme riskini de anlamlı olarak artırmıştır. Aynı şekilde RATE çalışmasına benzer şekilde; toplam popülasyonda ve kontrol grubunda AHRE grubuna göre kısa saptanan toplam AHRE kestirim sürelerinin; AF gelişim riskinde anlamlı olarak artış sağlamadığı görüldü.

Sonuç olarak, AHRE'lerin tek başına AF gelişimini öngördürücü etkisinin zayıf olduğunu bildiren bazı çalışmalar da (41,42) göz önüne alınarak, KİEC hastalarında AF gelişimi açısından öngördürücü olabilecek diğer parametreler olarak TGF-β1 düzeyi ve eş zamanlı SA benek takip strain ekokardiyografi ölçümleri çalışmamıza dahil edildi.

Wu ve ark. plazma TGF-β1'in kateter ablasyonundan sonra AF tekrarının bağımsız bir belirteci olup olmadığını araştıran çalışmalarında; 200 AF hastasına (154 paroksizmal AF ve 46 paroksizmal olmayan AF) kateter ablasyonu uygulandı. Ablasyon öncesi TGF-β1 düzeyleri ölçüldü. Paroksizmal olmayan AF'li 30 (%65) ve paroksizmal AF'li 57 (%37) hastada kateter ablasyonundan sonra AF tekrarı görüldü. TGF-β1 seviyeleri tekrar

yaşamayanlara göre ( $p= 0,026$ ) daha yüksek saptandı. Paroksizmal olmayan AF'si olan hastalarda, TGF- $\beta$ 1 seviyeleri ve SA çap AF tekrarının bağımsız belirteçleri olarak saptandı ve TGF- $\beta$ 1 seviyeleri, AF tekrarını öngörmeye SA çapa göre anlamlı bir değere sahipti (tek başına SA çap için: 6,3 kat; SA çap ve TGF- $\beta$ 1 seviyeleri: 11,9 kat  $p=0,013$ ) (70).

Canpolat ve ark. gecikmiş kontrast tutulumlu (delayed contrast enhancement) MRG kullanarak plazma TGF- $\beta$ 1 seviyesinin SA fibrozisinin boyutu ile ilişkisini ve kriyoablasyon başarısı üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; toplam 41 semptomatik paroksizmal AF hastasına kriyoablasyon uygulandı. Atriyal fibrozisini ölçmek için kardiyak MRG, plazma TGF- $\beta$ 1, klinik ve ekokardiyografik veriler kriyoablasyondan önce toplandı. Hastaların medyan 18 aylık takibinde 9 hastada AF rekürrensi görüldü. Yüksek plazma TGF- $\beta$ 1 düzeyi  $>15.894$  pg/mL, %70,37 duyarlılık ve %100 özgüllük ile (AUC 0,92) ( $p=0.001$ ) SA fibrozisinin derecesinin belirleyicisi olduğu bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizi, SA fibrozisindeki her %1'lik artışın, AF rekürrens riskini 1,127 kat artırırken, erken rekürrens riskini de 1,442 kat artırdığı saptadı (71).

Kim ve ark. yaptığı 242 AF'li (155 paroksizmal AF, 87 paroksizmal olmayan AF) hastaya kateter ablasyonu uygulandı. Ablasyon öncesi ölçülen TGF- $\beta$ 1'nin, atriyumun elektroanatomik yeniden şekillenmesi üzerine etkileri incelendiğinde yüksek TGF- $\beta$ 1 hastalarda daha düşük ortalama SA voltajı ( $p=0,014$ ) ve daha yüksek SA hacmi ( $p=0,022$ ) saptandı (72). Ayrıca Kim ve ark. elektriksel kardiyoversiyon (KV) sonrası AF tekrarının öngördürücülerini araştırdıkları bir başka çalışmalarında; 81 hastanın; ortalama 13,1 aylık takiplerinde TGF- $\beta$ 1 seviyeleri başarısız KV'de başarılı KV'ye göre  $p=0,026$  anlamlı olarak yüksek saptandı (73).

Rahmutula ve ark. TGF- $\beta$ 1'in AF'deki rolünü ve atriyal-ventriküler TGF- $\beta$ 1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada 17 açık kalp eksplantasyon cerrahisi sırasında sol atrial ve ventriküler numuneler topladı. Ameliyat sonrası AF gelişenlerde daha yüksek sağ atriyal toplam TGF- $\beta$ 1 seviyeleri ( $p<0,0001$ ) ve aktif TGF- $\beta$ 1 ( $p=0,013$ ) gözlemlendi. Kalp yetersizliği gelişen 11 eksplante kalp, başarısız olmayan 6 kalbe göre daha yüksek atriyal TGF- $\beta$ 1 seviyeleri sergiledi ( $p<0,001$ ) (54). On ve ark. yapmış olduğu, cerrahi maze işleminden sonra atriyal fibrilasyonun kalıcılığını tahmin etmek için plazma TGF- $\beta$ 1 kullanımına yönelik çalışmada; 1 yıllık takipte, 86 hastanın 10'unda kalıcı atriyal fibrilasyon gelişti ve ameliyat öncesi plazma TGF- $\beta$ 1 seviyeleri; AF gelişenlerde ( $p=0,03$ ) anlamlı olarak yüksek saptandı ve sol atriyumdaki fibrozis derecesi ile koreleydi ( $p=0,022$ ) (74).

Bunun yanında; Rosenberg ve ark. 5888 hasta üzerinde yürüttüğü ve 8,8 yıllık medyan takip süresi boyunca 2 fibrozis biyobelirteci olarak, prokollajen tip III N-terminal propeptit (PIIINP) ve TGF- $\beta$ 1'in dolaşımdaki seviyelerini araştırdıkları çalışmalarında; 1538 katılımcıdan AF vakası olan 408 hastada değerlendirilen TGF- $\beta$ 1 medyan seviyeleri 4,730 pg/mL idi ve AF riski ile ilişkili saptanmadı (75).

Behnes ve ark. AF ve akut KY olan 401 hastada serum TGF- $\beta$ 1 ve NT-pro BNP düzeylerinin etkisini araştırdıkları araştırmalarında; TGF- $\beta$ 1 konsantrasyonları, AF'si olan hastalarda, AF'si olmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,009$ ). Akut KY hastalarında akut KY olmayana göre önemli ölçüde ( $p=0,0005$ ) düşük saptandı. NT-proBNP konsantrasyonları, AF'si olan hastalarda olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti ( $p=0,0001$ ). Akut KY olanlarda, olmayanlara kıyasla önemli ölçüde ( $p=0,0001$ ) daha yüksek NT-proBNP seviyelerine sahipti. Michael Behnes ve arkadaşları, TGF- $\beta$ 1 düzeyindeki bu azalmanın, natriüretik peptitlerin bozulmuş miyokard veya antifibrotik fonksiyonları içinde TGF- $\beta$ 1'in daha yüksek tüketiminden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (76). Stanciu ve ark. pro-fibrotik biyobelirteçlerin atriyal fibrilasyondaki rolünü inceledikleri çalışmada; paroksizmal, paroksizmal olmayan ve kontrol grubu oluşturulmuş TGF- $\beta$ 1 seviyelerinin bifazik yanıtının, paroksizmal AF'li hastalarda TGF- $\beta$ 1'in erken artışının ve paroksizmal olmayan AF'de daha sonra TGF- $\beta$ 1'e yanıt kaybının eşlik ettiğini göstermiştir. TGF- $\beta$ 1'nin, NT-proBNP ve SA çapı ile Behnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucuna benzer şekilde NT-proBNP'nin yeniden modellenmiş ve fibrotik atriyum içinde daha yüksek TGF- $\beta$ 1 tüketimine bağlı negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır ( $p<0,001$ ) (50).

Bahsedilen çalışmalar ve bilgiler ışığında TGF- $\beta$ 1 fibrozis biyobelirteci olduğundan, diğer fibrozis belirteçleri ile birlikte yeniden şekillenme ve AF gelişimi üzerindeki etkisini görmek şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda diğer çalışmaları destekler biçimde, AF gelişen hastalarda TGF- $\beta$ 1 düzeyi ortalama  $1850,17 \pm 773$  ng/L standart sapma ile AF gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,014$ ). Pearson Ki-kare analizinde toplam popülasyonda ve AHRE grubunda uygun kestirim değerinin üstündeki değerlerde klinik AF gelişme olasılığının anlamlı olarak artmış olduğu saptandı. Ancak yukarıda bahsedilen bazı çalışmalarda örneklem sayısı ve takip süresi arttıkça TGF- $\beta$ 1 ve AF arasındaki ilişki azalmaktadır ve bazılarında da TGF- $\beta$ 1 ile negatif korelasyon gösteren parametreler (NT-proBNP) mevcuttur, ayrıca öncesinde bahsettiğimiz Wu ve ark. (70) AF tekrarını öngörmede TGF- $\beta$ 1 seviyeleri ve sol atriyal çapı analiz ettikleri çalışmalarına benzer olarak

çalışmamızda alt gruplar arası analizde, AHRE'den AF/ALUT gelişen grupta diğer gruplara göre sol atriyum çapı  $4,34 \pm 0,54$  cm ile anlamlı olarak geniş saptanmıştır ( $p=0,035$ ).

Korunmuş EF'li KY ve AF olan hastaların prevalansı artmaya devam etmektedir. Buna göre, AF riski taşıyan hastaların tahmini, klinik olarak önemli hale gelmiştir. Benek takip strain ekokardiyografinin ortaya çıkışı, SA mekanik özelliklerini invaziv olmayan bir şekilde ölçmek için yeni bir fırsat sağlar (16).

Jasic-Szpak ve ark. yaptığı (17) klinik olarak HFpEF öyküsü olan 170 hasta AF gelişimi için medyan 4 yıl takip edildi. Takipte 39 hastada AF (%23) saptandı. Başlangıç SA hacim indeksi,  $SAS_R$  ve  $SAS_{CT}$  ölçüldü.  $SAS_{CT} \leq 12,7$ ,  $SAS_R \leq 29,4$  ve SA hacim indeksi  $>34,3$  ml/m<sup>2</sup> kestirim değeri ile üç parametrenin de AF gelişiminde öngördürücü olduğu saptandı. Dikkat çekici bir şekilde, ekokardiyografik ve SA strain verilerine göre yüksek risk olarak sınıflandırılan HFpEF'li hastalarda 33 kat daha fazla AF tehlikesi ( $p<0,001$ ) gözlemlenildi.

Huang ve ark. yaptığı çalışmada, AHRE saptanan hastalarda biatriyal yeniden şekillenme çok modlu görüntüleme (ekokardiyografik+tomografik) ve AHRE yükünün inme riski üzerindeki etkilerini araştırdıkları 80 hastada 3 yıl takip süresince, AHRE  $>6$  saat olanlarda  $SAS_R$ ,  $SAS_{CT}$  kestirim değerleri ve tomografik olarak hesaplanan SA hacimlerinin tümü, AHRE  $<6$  saat olanlara kıyasla artmıştır. Huang ve arkadaşları  $CHA_2DS_2-VASc$  skorları  $\geq 2$  ve AHRE  $>6$  saat, artmış SA hacmi ve azalmış  $SAS_R$ ,  $SAS_{CT}$  olan hastalarda, inme riski değerlendirmesi için öngördürücü olarak kabul edilebileceği sonucuna varmışlardır (77). Jin ve ark. HFrEF ve HFpEF'li hastalar arasındaki SA yapısı ve işlev farkları bulmak için yaptığı bir başka meta-analizde toplam 61 çalışma HFrEF'li 8806 hasta ve HFpEF'li 9928 hasta dahil edildi. AF prevalansı, HFrEF (%54,5) ve HFpEF (%75,9) idi, HFrEF'li hastaların ( $SAS_R$ ) daha kötüydü (%16,3;  $p<0,001$ ), HFpEF'de daha yüksek AF yüküne rağmen, HFrEF'li hastalarda SA global işlevi daha kötü ve sol atriyal miyopati, özellikle HFrEF ile ilişkili saptanmıştır (78).

Kawakami ve ark. yaptığı çalışmada; AF öyküsü olmayan ve kriptojenik inmeden sonra ekokardiyografi yapılan 531 hastayı değerlendirildi. Medyan 36 aylık takip, 61 hastada (%11) yeni tanı AF vardı. AF gelişenlerde, SA rezervuar strain AF ile anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkiliydi ( $p<0,01$ ). Bununla birlikte, SA hacmi normal olan hastalarda SA strain SV strainden daha faydalıyken, SA hacmi anormal olan hastalarda SV strain SA strainden daha faydalı bulundu. Düşük SV işlevine sahip hastalarda atriyal yeniden şekillenme

yanında SV disfonksiyonu ile ilişkili yeniden şekillenme önemli ölçüde ve bağımsız olarak AF ile ilişkili ve kayda değer riski artırabileceği dile getirildi(18).

Sade ve ark. çalışmasında, akut iskemik inme (embolik ve embolik olmayan) ile başvuran sinüs ritmindeki 186 hasta değerlendirildi. ESUS için SAS<sub>R</sub> %26 kestirim değeri (AUC: 0,915, P < 0,0001) hesaplanmış ve Sade ve ark göre; AF'yi tahmin etmek için SAS<sub>R</sub> ≤26%, kanama riski düşük olan hastalarda <30 saniye AF atakları saptansa bile antikoagülasyon düşünülebileceği ve ilk ESUS atağından sonra SAS<sub>R</sub> <%23 olan hastaların AF saptanmasına bakılmaksızın antikoagülasyon için aday olabileceği öne sürülmüştür (79).

Çalışmamızda, düşük SV işlevinin atriyal yeniden şekillenme üzerindeki etkisini azaltmak için düşük EF olmayan (EF %40 ve üzeri) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Şu ana kadar yapılan çalışmaların bir kısmında SA rezervuar ve kontraktıl strainin her ikisi, bazı çalışmalarda ise sadece rezervuar strain AF gelişiminde öngördürücü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre, 6. ayda AF gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre her iki parametre numerik olarak daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak SAS<sub>R</sub> sınırda anlamlı iken, SAS<sub>CT</sub> istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. Bu durum çalışmamızın örneklem sayısının görece düşük olmasına ve görece kısa takip süresine bağlı olabilir. Ne var ki, Pearson Ki-kare analizlerinde her iki parametre de 6. ayda AF gelişimini anlamlı biçimde öngörebilmekteydi. Her iki parametrenin bu analizlerde ve ROC eğrilerinde anlamlı sonuç vermesi, her iki parametrenin de AHRE'si olan hastalarda ve toplam KİEC hasta popülasyonlarında en azından 6. ay ve sonraki takip dönemlerinde AF gelişimini öngörmeye kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bunun için daha büyük örneklem sayılı ve daha uzun çalışmalar yapılması uygun olabilir.



## 5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

- 1) Hasta sayısının az olması çalışmadan elde edilen sonuçların topluma genellenebilmesini önleyen en önemli kısıtlılıktır.
- 2) Çalışmada hasta takip süresinin kısa olması uzun dönemde elde edilecek sonuçların değerlendirilmesini önlemektedir ancak araştırmada da kısa dönem klinik sonlanım üzerine olan etkilerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.
- 3) Fibrozis ve yeniden şekillenme belirlenmesi yönüyle altın standart kabul edilen görüntülemelerden biri olan kardiyak MRG, çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunda KİEC jeneratör ya da lead MR uygunluğu olmadığı için araştırmada uygulanamadı.
- 4) Ekokardiyografik strain ölçümlerinde bazı hastaların ileri derecede yetersiz ekojenite varlığı sebebi ile 2 boşluk görüntüleri elde edilemedi ve daha önceki benzer çalışmalarda her iki ölçümün ortalaması alınmasına rağmen, çalışmamıza sadece 4 boşluk ekokardiyografik görüntüler dahil edildi.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda, KİEC olan hastalarda TGF- $\beta$ 1 ve sol atriyal strain ekokardiyografinin tek başına veya birlikte, AF gelişiminde öngördürücü olabileceği saptandı. TGF- $\beta$ 1 artışı ile paralellik göstermekte olan SA rezervuar ve kontraktıl strain fonksiyonlarının bozulması AHRE hastalarında AF'ye giden süreçteki basamaklardan biri olabilir ve dolayısıyla antikoagülan tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılabilir. Daha fazla sayıda örnekleme ve uzun takip süresine sahip, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar bu konuya ileri ışık tutabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gorenk B, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagues N, Glotzer TV et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management; an EHRA consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:1556-78.
2. Bertaglia E, Blank B, Blomstrom-Lundqvist C, Brandes A, Cabanelas N, Dan G et al. Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. *Europace*. 2019;21:1459-67.
3. Jiang H, Wang W, Wang C, Xie X, Hou Y. Association of preablation level of potential bloodmarkers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2017;1:392–400.
4. Li Y, Jian Z, Yang ZY, Chen L, Wang X, Ma Y; Xiao Y et al. Increased expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor beta-1 in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiology*. 2013;124:233–40.
5. Xiao H, Lei H, Qin S, Ma K, Wang X et al. TGF- $\beta$  expression and atrial myocardium fibrosis increase in atrial fibrillation secondary to rheumatic heart disease. *Clin Cardiol*. 2010;33:149–56.
6. Sarvari SI, Haugaa KH, Stokke TM, Ansari HZ, Leren IS, Hegbom F et al. Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:660–667.
7. Feneon D, Behaghel A, Bernard A, Fournet M, Mabo P, Daubert JC, Leclercq C, Donal E. Left atrial function, a new predictor of response to cardiac resynchronization therapy? *Heart Rhythm*. 2015;12:1800–1806.

8. *Negishi K, Negishi T, Zardkoohi O, Ching EA, Basu N, Wilkoff BL, Popović ZB, Marwick TH. Left atrial booster pump function is an independent predictor of subsequent life-threatening ventricular arrhythmias in non-ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:1153–1160.*
9. *Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 1;42(5):373-498.*
10. *Young L, Antwi-Boasiako S, Ferrall J, Wold LE, Mohler PJ, Refaey ME. Genetic and Non-Genetic Risk Factors Associated with Atrial Fibrillation. Life Sci. 2022 15;299:120529.*
11. *Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanke T. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. Circulation. 2012 14;126(7) 806-14.*
12. *Dilaveris P, Fauchier L, Flippatos G, Kalman J, La Meir M, Lane D et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data. European Heart Journal. 2020;00:1-38.*
13. *Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139:e56e528.*

14. Van Gelder I, Hemels M. *The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. Europace.* 2006;8:943-949.
15. Veenhuyzen G, Simpson C, Abdollah H. *Atrial fibrillation. Can Med Assoc J.* 2004;171:755-760.
16. Gorcsan J. *Can Left Atrial Strain Forecast Future Fibrillation? JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):145-147.
17. Jasic-Szpak E, Marwick TH, Donal E, Przewlocka-Kosmala M, Huynh Q, Godzik A et al. *Prediction of AF in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Incremental Value of Left Atrial Strain. JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):131-144.
18. Kawakami H, Ramkumar S, Pathan F, Wright L, Marwick TH. *Use of echocardiography to stratify the risk of atrial fibrillation: comparison of left atrial and ventricular strain. Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 1;21(4):399-407.
19. F Hernandez-Suarez D and A López-Candales. *Strain imaging echocardiography: What imaging cardiologists should know. Current cardiology reviews.* 2017;13(2):118-129.
20. Dandel M, Lehmkul H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. *Strain and strain rate imaging by echocardiography-basic concepts and clinical applicability. Current cardiology reviews.* 2009;5(2):133-148.
21. Vural MG. *Kalp Yetersizliğinde Strain Eko. Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni.* 2013;5:6
22. Badano L, J Koliass T, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T et al. *Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018 1;19(6):591-600.

23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet.* 2014;383:955-962.
24. Van Gelder IC, Groenveld H, Crinjs H, Tuininga Y, Tissen J, Alings AM et al. *"Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation" (RACE II STUDY). The New England Journal of Medicine.* 2010;362(15):1363-73.
25. Wyse DG, Waldo A, DiMarco J, Domanski M, Rosenberg Y, Schron Y et al. *"A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation" (AFFIRM STUDY). The New England Journal of Medicine.* 2002;347(23):1825-1833.
26. Simu G, Rosu R, Cismaru G, Puiu M, Gusetu G, Minciucana I et al. *Atrial high-rate episodes: a comprehensive review. Cardiovasc J Afr.* 2021;32(2):102-107.
27. Meng Y, Zhang Y, Zhu Y, Nie Y, Liu P, Chang S et al. *Atrial high-rate episode burden and stroke risks for patients with device-detected subclinical atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol.* 2023 15;371:211-220.
28. Glotzer V, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinichak R et al. *Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST STUDY). Circulation.* 2003 1;107(12):1614-9.
29. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam MO, Sherfese L, Sahr D, Hettrick DA. *Atrial High Rate Trial Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(3):404-411.
30. Healey JS, Martin JL, Duncan A, Connolly SJ, Ha AH, Morillo CA et al. *Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation. Can J Cardiol.* 2013;29(2):224-228.

31. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E. et al. *Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes. Circulation* 2016;134(16):1130–1140.
32. Cheung JW, Keating RJ, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Shah BK. et al. *Newly detected atrial fibrillation following dual chamber pacemaker implantation. J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(12):1323–1328.
33. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH et al. *Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. Am J Cardiol.* 2012;110(9):1309–1314.
34. Li YG, Miyazawa K, Pastori D, Szekely O, Shahid F, Lip GY. *Atrial high-rate episodes and thromboembolism in patients without atrial fibrillation: The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Int J Cardiol.* 2019;292:126–130.
35. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Lau CP et al. *Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial (ASSERT STUDY). Circulation.* 2014 27;129(21):2094-9.
36. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C et al. *The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS STUDY. Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5):474-80.
37. Boriani G, Glotzer T, Santini M, West TM, Melis MD, Sepsi M et al. *Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). Eur Heart J.* 2014;35(8):508-16.

38. Miyazawa K, Pastori D, Martin DT, Choucair W, Halperin JL, Lip GY et al. *Characteristics of patients with atrial high rate episodes detected by implanted defibrillator and resynchronization devices (IMPACT STUDY)*. *Europace*. 2022;24(3):375-383.
39. Vitolo M, Imberti, Maisano A, Albini A, Bonini N. *Device-detected atrial high rate episodes and the risk of stroke/thrombo-embolism and atrial fibrillation incidence: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Intern Med*. 2021;92:100-106.
40. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA et al. *Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis*. *Eur Heart J*. 2018;39:1407–1415.
41. Imberti JF, Bonini N, Tosetti, Mei DA, Gerra L, Malavasi VL et al. *Atrial High-Rate Episodes Detected by Cardiac Implantable Electronic Devices: Dynamic Atrial high-rate episode burden and stroke risks for patients with device-detected subclinical atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis*. *Biology (Basel)* 2022;11(3):443.
42. Chen JY, Chen TW, Lu WD. *The performance of five models compared with atrial high rate episodes predicts new atrial fibrillation after cardiac implantable electronic devices implantation*. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(5):e12978.
43. Pastori D, Miyazawa K, Li Y, Székely O, Shahid F, Farcomeni A et al. *Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices*. *Clin. Res. Cardiol*. 2020;109(1):96-102
44. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB et al. *Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation (ARTESÍA STUDY)*. *Am Heart J*. 2017;189:137-145.



45. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC et al. *Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. Am Heart J. 2017;190:12-18.*
46. Frangogiannis N. *Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis. J Exp Med. 2020 2;217(3): e20190103.*
47. Tie Y, Tang F, Peng D, Zhang Y, Shi H. *TGF-beta signal transduction: biology, function and therapy for diseases. Mol Biomed. 2022 19;3(1):45.*
48. Cunha PS, Laranj S, Heijman J, Oliveira MM. *The Atrium in Atrial Fibrillation - A Clinical Review on How to Manage Atrial Fibrotic Substrates. Front Cardiovasc Med. 2022 4;9:879984.*
49. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. *Review of the Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Fibrosis and Atrial Fibrillation. J Clin Med. 2021 27;10(19):4430.*
50. Stanciu AE, Vatasescu R, Stanciu MM, Serdarevic N, Dorobantu M. *The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Cytokine. 2018;103:63-68.*
51. Nattel S. *Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol EP. 2017;3(5):425-435*
52. Ramos-Mondragón R, Galindo C, Avila G. *Role of TGF-beta on cardiac structural and electrical remodelling. Health Risk Manag. 2008;4(6):1289-300.*
53. Verheule S, Sato T, Everett T, Engle S, Otten D, Lohe MB et al. *Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- $\beta$ 1. Circ. Res. 2004;94:1458-1465.*

54. Rahmutula D, Marcus G, Wilson E, Ding CH, Xiao Y, Paquet A et al. *Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- $\beta$ 1*. *Cardiovasc. Res.* 2013;99:769–779.
55. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittie A, Dembowsky K, Jinsg Set al. *Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart*. *Circ. Res* 2000;86:571–579.
56. Chang SH, Yeh YH, Lee JL, Hsu YJ, Kuo CT, Chen WJ et al. *Transforming growth factor- $\beta$ -mediated CD44/STAT3 signaling contributes to the development of atrial fibrosis and fibrillation*. *Basic Res. Cardiol.* 2017;112:58.
57. He X, Gao X, Peng L, Wang S, Zhu Y, Ma H et al. *Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific Arkadia-mediated downregulation of Smad7*. *Circ. Res.* 2011;108:164–175.
58. Kunamalla A, Jason NG, Parini V, Yoo S, Mcgee G, Tomson TT et al. *Constitutive expression of a dominant-negative TGF- $\beta$  type II receptor in the posterior left atrium leads to beneficial remodelling of atrial fibrillation substrate*. *Circ. Res.* 2016;119:69–82.
59. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. *Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta- Analysis*, *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30(1):59-70.
60. Sun M, Park JH, Lee M, Choi JO, Lee JH, Shin MS et al. *Normal Reference Values for Left Atrial Strain and Its Determinants from a Large Korean Multicenter Registry*, *J Cardiovasc Imaging.* 2020;28(3):186-198.
61. D'Ascenzi F, Piu P, Capone V, Sciaccaluga C, Solari M, Mandolli S et al. *Reference values of left atrial size and function according to age: should we redefine the normal upper limits?* *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019 35:41–48.

62. Kim DG, Lee KJ, Lee S, Jeong SY, Lee YS, Choi YJ et al. Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography*. 2009;26:1179–1187.
63. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Khöncke C, Bekfani T, Carstensen T et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:364–372.
64. Proietti M, Romiti GF, Vitolo M, Borgi M, Di Rocco A, Farcomeni A et al. Epidemiology of subclinical atrial fibrillation in patients with cardiac implantable electronic devices: A systematic review and meta-regression. *Eur J Intern Med*. 2022;103:84-94.
65. Samuel J, Batta A, Barwad P, Sharma YP, Panda P, Kaur N et al. Incidence of atrial high rate episodes after dual-chamber permanent pacemaker implantation and its clinical predictors. *Indian Heart J*. 2022;74(6):500-504.
66. Chen JH, Chen GY, Zheng H, Chen QH, Fu FY, Zhang FL et al. Atrial High-Rate Event Incidence and Predictors in Patients With Permanent Pacemaker Implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2021 11;8:728885.
67. Doundoulakis I, Gavriilaki M, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dimou S et al. Atrial High-Rate Episodes in Patients with Devices Without a History of Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):951-958.
68. Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, Mortensen PT, Gerdes C, Nielsen JC et al. Early detection of atrial high rate episodes predicts atrial fibrillation and thromboembolic events in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2368-75.

69. Gillis AM, Morck M. Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(6):542-7.
70. Wu CH, Hu YF, Chou CY, Lin YJ, Chang SL, Lo LW et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 level and outcome after catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):10-5.
71. Canpolat U, Oto A, Hazirolan T, Sunman H, Yorgun H, Şahiner L et al. A prospective DE-MRI study evaluating the role of TGF- $\beta$ 1 in left atrial fibrosis and implications for outcomes of cryoballoon-based catheter ablation: new insights into primary fibrotic atriacardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(3):251-9.
72. Kim SK, Park JH, Kim JY, Choi J, Joung B, Lee MH et al. High plasma concentrations of transforming growth factor- $\beta$  and tissue inhibitor of metalloproteinase-1: potential non-invasive predictors for electroanatomical remodelling of atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2011;75(3):557-64.
73. Kim SK, Pak HN, Park JH, Ko KJ, Lee JS, Choi JI et al. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace*. 2009;11(12):1632-8.
74. On YK, Jeon ES, Lee SY, Shin DH, Choi JO, Sung J et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a biochemical marker to predict the persistence of atrial fibrillation after the surgical maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(6):1515-20.
75. Rosenberg MA, Maziarz M, Tan AY, Glazer NL, Zieman SJ, Kizer JR et al. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2014;167(5):723-8.
76. Behnes M, Hoffmann U, Lang S, Weiss C, Ahmad-Nejad P, Neumaier M et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) in atrial fibrillation and acute congestive heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(4):335-42.

77. Huang SH, Tsao HM, Liao C, Chen ZY, Chao TF, Chen CA et al. Multimodality imaging assessment of the Batrial remodelling of the burden of atrial high-rate episodes in patients with cardiac implanted electronic devices. *Int J Cardiol.* 2023 15;371:175-183.
78. Jin X, Nauta JF, Hung CL, Ouwerkerk W, Teng THK, Voors AA et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2022;27(5):1933-1955.
79. Sade LE, Keskin S, Can U, Çolak A, Yüce D, Çiftci O et al. Left atrial mechanics for secondary prevention from embolic stroke of undetermined source. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022 22;23(3):381-391.