TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ATRİYAL FİBRİLASYONLU OLGULARDA OBEZİTE VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN SOL ATRİUMDA TROMBÜS GELİŞİMİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevinç AKTÜRK

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aydan ONGUN

ANKARA

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ATRİYAL FİBRİLASYONLU OLGULARDA OBEZİTE VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN SOL ATRİUMDA TROMBÜS GELİŞİMİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevinç AKTÜRK

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aydan ONGUN

ANKARA

2019

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Sevinç Aktürk	**Sınav tarihi:** 18/ 06 / 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Aydan Ongun	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Atriyal Fibrilasyonlu Olgularda obezite ve Epikardiyal Yağ Dokusunun Sol Atriumda Trombus Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☑ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Eralp Tutar
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr. Aydan Ongun
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Enver Atalar
Hacettepe Üniversitesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve ufkumu açan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Eralp Tutar ve Sayın Prof. Dr. Çetin Erol başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında başından sonuna kadar yanımda olan, tez yazım sürecinde yaşadığım sağlık sorunu nedeniyle ümitsizliğe kapıldığım zaman desteği, anlayışı ve pozitif geri bildirimleriyle bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Aydan Ongun'a sonsuz teşekkür ederim. Verilerimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen ve asistanlığım süresince kapısının bize hep açık olduğunu bildiğim hocam Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a teşekkür ederim. Tez sürecimde ve asistanlık eğitimimde desteğini hep hissettiğim sevgili Uzm. Dr. Seda Tan'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, büyük AÜTF Kardiyoloji ailesine teşekkür ederim.

Tezim için gerekli hastaların bulunmasında çok büyük emeği olan arkadaşım sevgili Esra Yurttaş'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca koşulsuz sevgileri ile beni sarıp sarmalayan, her başarımın asıl mimarı ve hayattaki en büyük desteğim olan canım annem, babam ve kardeşime sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız.

Tezimdeki grafik ve tabloların mimarı, tez döneminde çok nazımı çeken canım kardeşim Kaan'a ayrıca ve tekrar çok teşekkür ederim.

Ümitsizliğe kapıldığım anlarda en büyük neşe kaynağım, antidepresanım olan, ailemizin en minik üyesi, biricik yeğenim Duru kuşuma varlığı ile hayatıma kattığı renkler için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... İ

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... İİ

İÇİNDEKİLER ..... İİİ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ V

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... Vİİ

TABLOLAR DİZİNİ ..... Vİİİ

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Atriyal Fibrilasyon 3

2.1.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı 3

2.1.2. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi 3

2.1.3. Atriyal Fibrilasyonda Semptomlar 4

2.1.4. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırması 4

2.1.5. Atriyal Fibrilasyonun Tedavisi 5

2.1.6. Atriyal Fibrilasyonun İskemik İnme ile İlişkisi ve Antikoagülan Tedavi 8

2.2. Obezite 10

2.2.1. Obezitenin tanımı 10

2.2.2. Obezitenin epidemiyolojisi 12

2.2.3. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar 13

2.2.4. Obezite ve Atriyal Fibrilasyon 15

2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu 17
2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu ve Atriyal Fibrilasyon..... 19

3. YÖNTEM VE GEREÇLER..... 22

3.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri..... 22

3.2. Transtorasik Ekokardiyografi ile Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığının Ölçülmesi..... 22

3.3. İstatistiksel Analiz 23

4. BULGULAR 25

5. TARTIŞMA 31

6. SONUÇ..... 37

ÖZET..... 38

SUMMARY 39

KAYNAKLAR 40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF : Atriyal fibrilasyon

Ao : Aorta

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DM : Diabetes Mellitus

EHRA : Avrupa Kalp Ritm Derneği

EKG : Elektrokardiyografi

EYDK : Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı

GE : General Elektrik

GİA : Geçici İskemlik Atak

HT : Hipertansiyon

KV : Kardiyoversiyon

KY : Kalp Yetersizliği

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ort : Ortalama

Sağ V : Sağ Ventrikül

SEK : Spontan Eko Kontrast

Sol A : Sol Atriyum

Sol V : Sol Ventrikül

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

SS : Standard Sapma

TEE : Transözefageal Ekokardiyografi

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Atriyal fibrilasyonlu EKG örneği **3**

Şekil 2: Atriyal fibrilasyonun sınıflandırması **6**

Şekil 3: Obezite ile inflamasyon ilişkisi **15**

Şekil 4: Parasternal uzun eksen görüntüde sağ ventrikül serbest duvarı önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçülmesi **20**

Şekil 5: Parasternal uzun eksen görüntüde sağ ventrikül serbest duvarı önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçülmesi **23**

Şekil 6: Hastaların cinsiyete göre dağılımı **25**

Şekil 7: Kullanılan antikoagülan ilaçların dağılımı **27**

Şekil 8: Transözefageal Ekokardiyografi sonucuna göre SEK/trombüs dağılımı **28**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Değiştirilmiş EHRA semptom ölçeği **4**

Tablo 2: CHA_2 DS_2 -VASC skoru..... **9**

Tablo 3: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün beden kitle indeksine göre belirlediği obezite sınıflandırması **11**

Tablo 4: Santral obezite tanısı için toplumlara göre belirlenen bel çevresi değerleri **12**

Tablo 5: Beden kitle indeksi ve bel çevresi değerlerine göre kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin değerlendirilmesi **14**

Tablo 6: Epikardiyal yağ dokusunun görevleri **18**

Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri **26**

Tablo 8: Hastaların demografik ve ekokardiyografik özellikleri..... **26**

Tablo 9: AF tipi ile trombüs varlığı arasındaki ilişki..... **28**

Tablo 10: Obez olan ve olmayan grupta hastaların klinik özelliklerin değerlendirilmesi..... **29**

Tablo 11: Obezite ile sol atriyal apendikste trombüs varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için logistik regresyon analizi ile belirlenen risk faktörleri **30**

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) atriyumların düzensiz elektriksel aktivitesi sonucu gelişen, atriyal mekanik işlev kaybıyla karakterize olan ve en sık görülen supraventriküler takiaritmidir (1, 2). Dünyada yaklaşık 33 milyon atriyal fibrilasyonlu hasta olduğu düşünülmektedir (3). 75 yaş ve üzeri erişkinlerde AF görülme sıklığı yaklaşık %12 olup yaşlı popülasyonun çoğalmasıyla birlikte bu sayı da giderek artmaktadır (4).

Hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, obezite, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apne sendromu olan bireylerde AF gelişme riski daha fazladır (2, 5).

AF iskemik inme için en önemli risk faktörlerinden birisidir. İskemik inme riskini kalp kapak hastalığına bağlı AF 17 kat, kalp kapak hastalığına bağlı olmayan AF ise 5 kat artırmaktadır (6). AF'de sistemik tromboembolinin kaynağı sol atriyal apendikste gelişen trombüstür (7).

Obezite tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Önlenebilir ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 30 kg/m² olan bireyler obez olarak tanımlanmaktadır (8-10). BKİ vücuttaki yağ doku miktarının direk ölçüsü olmadığından gerçek obeziteyi tek başına BKİ'yi kullanarak tanımlamak oldukça zordur. Obezite kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörü olup santral obezitenin kardiyovasküler hastalık gelişme riskini periferal obeziteden çok daha fazla arttırdığı saptanmıştır (11). Bel çevresi ölçümü abdominal visseral yağ doku miktarı ile uyumlu olduğundan santral obezitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir (12, 13). Bel çevresinin kadınlarda ≥88 cm, erkeklerde ≥102 cm olması artmış kardiyometabolik risk ile ilişkili bulunmuştur (14).

Obezitede visseral yağ doku miktarı arttıkça epikardiyal yağ dokusunun kalınlığının da arttığı belirlenmiş ve epikardiyal yağ dokusu ile bel çevresi ve BKİ ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (13, 15-18).

Obezitenin AF sıklığını arttırdığı bilinmekle birlikte, AF'nin neden olduğu olumsuz sonuçlar üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır (19). Çeşitli araştırmalarda obez AF'li hastalarda obez olmayanlara göre sağ kalım avantajı bulunduğu tespit edilmiş ve bu durum "*obezite paradoksu*" şeklinde tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda obezlerde AF'nin neden olduğu tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, inme ve sistemik embolik olay gelişme riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (20-26).

Obezite paradoksundan yola çıkarak obez AF'li hastalarda iskemik inmenin kaynağı olan sol atriyal apendikste trombüs gelişiminin daha az görülebileceği hipotezini geliştirdik.

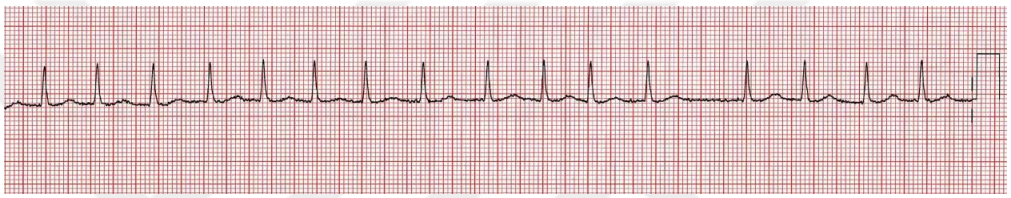
Çalışmamızda kapak hastalığına bağlı olmayan AF tanısıyla takipli, son 6 ay içinde kardiyoversiyon ve/veya kateter ablasyonu öncesi transözefageal ekokardiyografi (TEE) yapılmış ve sol atriyal apendikste trombüs varlığına bakılmış hastalarda obezite ile trombüs oluşumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Obeziteyi bütüncül bir yaklaşımla değerlendirebilmek adına sadece BKİ'yi değil bel çevresi ve epikardiyal yağ doku kalınlığını da irdelemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı

Atriyal fibrilasyon atriyumların düzensiz elektriksel aktivitesi sonucu gelişen, atriyal mekanik işlev kaybıyla karakterize bir supraventriküler takiaritmidir. Elektrokardiyografide (EKG) P dalgaları görülmez, düzensiz atriyal aktiviteye bağlı fibrilasyon dalgaları vardır ve R-R aralıkları düzensizdir (2) **(Şekil 1)**.



Şekil 1: Atriyal fibrilasyonlu EKG örneği

2.1.2. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi

AF görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (27). AF'li hastaların yaklaşık %1'i 60 yaşın altında iken %12'si 75-84 yaş aralığındadır (4). Hastaların 1/3'ünden fazlası ise 80 yaş ve üzerindedir (2). Hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, obezite, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apne sendromu olanlarda AF sıklığı artmaktadır (2, 5).

Kadınlarda AF oranı erkeklere göre daha az iken, ölüm riski erkeklerle benzer ya da daha yüksektir. AF tüm nedenlere bağlı mortaliteyi kadınlarda 2 kat, erkeklerde ise 1.5 kat arttırır. İnmeye bağlı ölümler antikoagülasyon ile azaltılabilirken, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler tedaviye rağmen hala yaygındır. İskemik inme saptanan hastaların %20-30'una AF eşlik etmektedir (5).

2.1.3. Atriyal Fibrilasyonda Semptomlar

AF kalbin hemodinamisini etkiler. Şöyle ki; AF'de ventriküler hız değişken olduğundan ventrikül doluşu atımdan atıma farklılık gösterir. Aynı zamanda atriyal kontraksiyonun ventrikül doluşuna katkısı da ortadan kalkmıştır. Hastalarda hiç semptom olmayabileceği gibi çarpıntı, yorgunluk, dispne, hipotansiyon, senkop ve kalp yetersizliği de ortaya çıkabilir. En sık görülen semptom ise yorgunluktur (2). Avrupa Kalp Cemiyeti'nin yayımladığı 2016 AF Kılavuzu semptomların değerlendirilmesinde değiştirilmiş EHRA (Avrupa Kalp Ritm Derneği) skorunun kullanılmasını önermektedir (5) (**Tablo 1**).

Tablo 1: Değiştirilmiş EHRA semptom ölçeği (5)

Değiştirilmiş EHRA skoru	**Semptomlar**	**Tanım**
1	Yok	AF herhangi bir semptoma neden olmaz
2a	Hafif	Normal günlük aktivite AF ile ilişkili semptomlardan etkilenmez
2b	Orta şiddette	Normal günlük aktivite AF ile ilişkili semptomlardan etkilenmez, fakat hasta semptomlardan rahatsızdır
3	Şiddetli	Normal günlük aktivite AF ile ilişkili semptomlardan etkilenir
4	Yeti kaybına yol açan	Normal günlük aktivite sona ermiştir.

(AF: Atriyal fibrilasyon, EHRA: Avrupa Kalp Ritm Derneği)

2.1.4. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırması

Atriyal fibrilasyon semptomların ortaya çıkışına ve kendiliğinden ya da kardiyoversiyonla sonlanma sürelerine göre 5 gruba ayrılmaktadır **(Şekil 2).**

1. Yeni tanı AF (ilk kez tanı konulan AF): Aritminin süresinden, aritmi ile ilişkili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak ilk AF atağı yeni tanı AF (ilk kez tanı konulan AF) olarak kabul edilmektedir.

2. Paroksismal AF: Çoğunlukla 48 saat içinde kendiliğinden sonlanmaktadır, ancak 7 güne kadar da devam edebilir. 7 gün içinde kardiyoversiyon uygulanarak ya da kendiliğinden sonlanan AF atakları paroksismal AF olarak kabul edilmektedir.

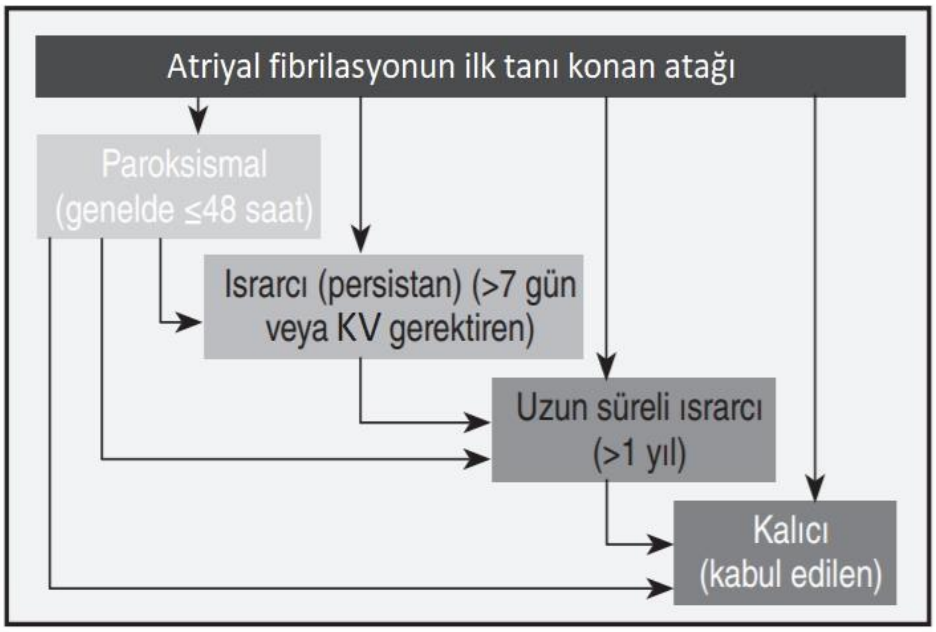
3. Israrcı (persistan) AF: 7 günden uzun süren, 7 günden sonra ilaçlar veya kardiyoversiyon ile sonlandırılan AF atağı ısrarcı (persistan) AF olarak tanımlanmaktadır.

4. Uzun süreli ısrarcı AF: 1 yıl veya daha uzun süre devam eden AF atağı için ritm kontrolü stratejisi uygulanmasına karar verildiğinde AF uzun süreli ısrarcı AF olarak tanımlanmaktadır.

5. Kalıcı (permanent) AF: Aritminin varlığı hasta veya hekim tarafından kabul edilmiştir. Bu nedenle hastalarda ritm kontrolü girişimleri uygulanmaz. Ancak ritm kontrol stratejisinin uygulanması durumunda AF yeniden sınıflandırılır ve uzun süreli ısrarcı AF olarak adlandırılır (5).

2.1.5. Atriyal Fibrilasyonun Tedavisi

Yeni tanı konulmuş AF'li hastalarda sistematik değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalar ilk olarak hemodinamik stabilite açısından değerlendirilmeli, ardından hipertiroidi, sepsis, anemi, pulmoner emboli gibi altta yatan hastalıklar sorgulanmalı, iskemik inme riski ve antikoagülasyon gerekliliği netleştirilmeli ve son olarak hız kontrolü ya da ritm kontrolü tedavisine ihtiyacı olup olmadığına karar verilmelidir (5, 28).



(KV: Kardiyoversiyon)

Şekil 2: Atriyal fibrilasyonun sınıflandırması (29)

AF'li hastalarda optimal kalp hızı hedefi net değildir. RACE ve AFFIRM çalışmalarında istirahat kalp hızı < 80 atım/dk, egzersiz kalp hızı < 110 atım/dk olarak takip edilen hastalar ile ılımlı hız kontrolü yapılıp hedef kalp hızı < 110 atım/dk olarak takip edilen hastalar karşılaştırılmış ve gruplar arasında klinik olay, semptom ve hastaneye yatış açısından anlamlı fark izlenmemiştir (5, 30). Avrupa Kalp Cemiyeti'nin yayımladığı kılavuzda istirahat kalp hızı hedefinin < 110 atım/dk olması yeterli kabul edilmekteyken (5) Amerikan Kalp Cemiyeti'nin yayımladığı kılavuzda asemptomatik hastalarda kalp hızı hedefinin < 110 atım/dk, semptomatik hastalarda ise kalp hızı hedefinin < 80 atım/dk olması gerektiği belirtilmektedir (2). Hız kontrolü için beta blokerler, verapamil, diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri, digoksin ve bu ilaçların kombinasyonları tercih edilmektedir. Akut yeni başlangıçlı AF'li hastaların hız kontrolünde beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri hızlı etki etmeleri nedeniyle digoksine tercih edilmektedir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bireylerde kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması önerilmemektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan AF'li hastalarda hız kontrolünün

sağlanmasında amiodaronun da kullanılabileceği bildirilmektedir. Uygun ilaç tedavisine rağmen hız kontrolü sağlanamayan hastalarda AV nod/his ablasyonu yapılıp kalıcı pil implante edilmesi önerilmektedir (5).

AF tedavisinde semptomların kontrol edilebilmesi için uygulanabilecek diğer bir tedavi seçeneği de ritm kontrolüdür. Ritm kontrolü antiaritmik ilaçlar ile farmakolojik kardiyoversiyon, elektriksel kardiyoversiyon ya da kateter ablasyonu ile sağlanmaktadır. Amiodaron, flekainid, propofenon, ibutilid ve vernekalant farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılabilecek antiaritmik ilaçlardır. İskemik ve yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda flekainid, propofenon, vernekalant ve ibutilid kullanılması önerilmektedir. İskemik ve/veya yapısal kalp hastalığı olan hastalarda amiodaron kullanılması önerilmektedir. Hipotansiyon, şiddetli kalp yetersizliği ve ciddi aort darlığı bulunmayan hastalarda amiodarona alternatif olarak vernekalant kullanılabileceği önerilmektedir (5). Elektriksel kardiyoversiyon farmakolojik kardiyoversiyona göre daha hızlı ve etkili bir yöntem olup hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ilk tedavi seçeneğidir. Elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastalarda AF'nin tekrarlama ihtimali daha düşük olup hastanede yatış süresi daha kısadır. Kardiyoversiyon iskemik inme riskini arttırdığından antikoagülan ilaç kullanmayan hastalarda tedaviye işlemden 3 hafta önce başlanması, işlem sonrası da 4 hafta devam edilmesi önerilmektedir. Kardiyoversiyon daha erken planlanıyorsa transözefageal ekokardiyografi ile sol atriyal apendikste trombüs varlığı ekarte edilerek yapılabilmektedir (2, 5).

Ritm kontrolünü sağlamak için diğer bir tedavi seçeneği kateter ablasyonudur. Kateter ablasyonunda radyofrekans ablasyon ya da kriyoablasyon ile pulmoner ven izolasyonu yapılmaktadır. RAAFT-2 ve MANTRA-PAF çalışmalarında sinüs ritminin korunmasında antiaritmik ilaçlar ile kateter ablasyonu karşılaştırılmış ve kateter ablasyonunun daha başarılı olduğu görülmüştür (2). Kateter ablasyonunda da iskemik inme riski arttığından işlem sırasında heparin kullanımı, işlemden sonra $\geq$ 2 ay antikoagülan tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (2, 5). Kalp yetersizliği olan AF

hastalarında, özellikle de kalp yetersizliği takikardiyomyopatiye bağlıysa kateter ablasyonu sonrası ejeksiyon fraksiyonunda artış ve kalp yetersizliği semptomlarında düzelme izlenmektedir (2, 5).

2.1.6. Atriyal Fibrilasyonun İskemik İnme ile İlişkisi ve Antikoagülan Tedavi

AF sol atriyal apendikste trombüs oluşumuna yol açtığından iskemik inme, geçici iskemik atak ve sistemik tromboemboli riskini arttırır (2). AF'ye bağlı iskemik inmenin tanımı ilk kez 1875'te William Gowers tarafından yapılmış ve AF'si olan bir hastada sol atriyal apendiksteki trombüse bağlı sistemik emboli geliştiği belirtilmiştir (31).

AF iskemik inme için en önemli risk faktörlerinden birisidir. AF'ye bağlı gelişen iskemik inmelerin prognozu daha kötü olup hastaların %70-80'inde ölüm ve kalıcı sekel izlenmektedir. Bu nedenle iskemik inme riski yüksek hastaların hızlıca belirlenip antikoagülan tedavinin bir an önce başlanması oldukça önem taşımaktadır (3). İskemik kardiyoembolik inmenin neden olabileceği sekelleri önlemede en etkili yöntem antikoagülan tedavidir.

Bireylerin iskemik inme riskini saptamak için çeşitli skorlar geliştirilmiştir. Geniş kitleler tarafından kabul edilen ilk skor $CHADS_2$ skorudur. Bu skorda kalp yetersizliği (C) 1 puan, hipertansiyon (H) 1 puan, yaş (A) ≥ 75 1 puan, diyabet (D) 1 puan, iskemik inme ve geçici iskemik atak (S) 2 puan olarak hesaplanmaktaydı. $CHADS_2 \geq 2$ olan hastalar iskemik inme açısından yüksek riskli kabul edilmekteydi. Zaman içinde bu skorun riskin tahmininde yeterli olmadığı anlaşılmış ve bu skora vasküler hastalık (V), yaş (A) ≥ 65, kadın cinsiyet (Sc) eklenip yaş ≥ 75 2 puan kabul edilerek $CHA_2\ DS_2$ -VASc skoru geliştirilmiştir (2, 5, 31) **(Tablo 2)**.

CHA_2 DS_2 -VASc skoru 0 olan hastalarda oral antikoagülan tedavi endikasyonu yoktur. CHA_2 DS_2 -VASc skoru ≥ 2 olan erkek ya da ≥ 3 olan kadın hastalara oral antikoagülan tedavi mutlaka başlanmalıdır. CHA_2 DS_2 -VASc skoru ≥ 1 olan erkek ya da ≥ 2 olan kadın AF hastalarında hastaların bireysel özellikleri ve tercihleri de göz önünde bulundurularak tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülan tedavi başlanması düşünülmelidir (5, 32).

Tablo 2: CHA_2 DS_2 -VASc skoru

Başlıca Risk Faktörleri	**Skor**
Konjestif kalp yetersizliği/Sol V işlev bozukluğu	1
Hipertansiyon	1
Yaş≥75	2
Diabetes mellitus	1
İskemik inme/ Geçici iskemik atak/ Tromboembolizm	2
Vasküler hastalık	1
Yaş 65-74	1
Cinsiyet kategorisi (kadın)	1
En yüksek skor	9

(Sol V: Sol ventrikül)

K vitamini antagonisti olan varfarin ve K vitamini antagonisti olmayan apiksaban, dabigatran, edoksaban ve rivaroksaban AF'de iskemik inmenin önlenmesinde etkili olan oral antikoagülan ilaçlardır. K vitamini antagonisti olmayan yeni kuşak oral antikoagülanlar iskemik inmenin önlenmesinde en az varfarin kadar etkili olup intrakraniyal kanamaya daha az neden olduklarından tedavide birinci

seçenektir. Yeni kuşak oral antikoagülanların orta-ciddi mitral darlığı olan, mekanik kalp kapak replasmanı yapılmış hastalarda kullanılması kontrendikedir (5, 31-34). Oral antikoagülan ilaçları kullanamayan hastalarda iskemik inme riskini azaltmak için sol atriyal apendiksin kapatılması düşünülebilir (2, 5, 35)

Oral antitrombosit tedavinin AF'de iskemik inmenin önlenmesinde yeri yoktur (5, 31, 32)

2.2. Obezite

2.2.1. Obezitenin tanımı

Obezite tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Önlenebilir ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Obezite vücuttaki yağ dokusunun fazlalığı olarak tanımlanabilir. Vücut ağırlığının erkekte %25'ten, kadında %33'ten fazlası yağ dokusu ise obezite tanısı konabilir. Harcanandan fazla miktarda enerji alımı sonrası kalorinin fazlası yağ doku hücrelerinde trigliserid şeklinde depolanır ve vücuttaki yağ doku miktarı giderek artar. Sonuçta obezite gelişir (8-10).

Vücuttaki yağ doku miktarının ölçülmesi zordur. Antropometrik yöntemlerden beden kitle indeksi hem kolay uygulanabilmesi hem de vücuttaki yağ doku miktarı ile iyi korele olması nedeniyle obezitenin tanımlanmasında kabul görmüş bir yöntemdir. Bu nedenle obezite tanımı ve sınıflandırması beden kitle indeksine göre yapılır. BKİ vücut ağırlığının, boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır. Formülü; BKİ = Ağırlık (kg) / Boyun karesi (m^2) şeklindedir (8-10).

Amerika'daki Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (National Institute of Health) BKİ'ye göre yaptığı sınıflama **Tablo 3**'te gösterilmiştir. BKİ 18.50 ile 24.99 kg/m^2 arasındaki bireyler normal kilolu olarak tanımlanırken, 25 ile 29.99 kg/m^2 arasındaki bireyler

fazla kilolu (preobez) olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre BKİ 30 kg/m² ve üzerinde olan bireyler obez olarak tanımlanmakta ve obezite üç gruba ayrılmaktadır. BKİ 30 ile 34.99 kg/m² arasında olan bireyler grup I obezite, 35 ile 39.99 kg/m² arasında olan bireyler grup II obezite ve ≥ 40 kg/m² olan bireyler grup III obeziteye (morbid obezite) dahil edilmektedir (10).

Tablo 3: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün beden kitle indeksine göre belirlediği obezite sınıflandırması (10)

GRUPLAR	**BKİ (kg/m^2)**
Zayıf	< 18.50
Normal	18.50 – 24.99
Fazla kilolu	25 – 29.99
Obez	≥ 30
Grup I	30 – 34.99
Grup II	35 – 39.99
Grup III (Morbid obez)	≥ 40

(BKİ: Beden kitle indeksi)

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Abdominal visseral yağ doku miktarının arttığı obezite tipi santral (visseral) obezite olarak tanımlanmaktadır (17). Santral obezite kardiyovasküler hastalık riskini periferal (subkutanöz) obeziteden çok daha fazla arttırmaktadır (11). Santral obezite tanısı koymak için visseral yağ doku miktarının ölçümü önemlidir. Ancak visseral yağ dokusunun güvenilir olarak ölçülmesi zordur (13, 17). Visseral yağ dokusu ölçümlerinde altın standart yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemidir (36, 37). Visseral yağ dokusunun ölçümünde MRG, abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri

antropometrik ölçümlere göre daha kesin ve güvenilir sonuçlar sağlar. Antropometrik yöntemler ise daha ucuz, kolay uygulanabilir ve kolay ulaşılabilir yöntemlerdir (13, 38). Yapılan çalışmalarda bel çevresi ölçümü abdominal visseral yağ doku miktarı ile uyumlu bulunmuştur (12, 13). Bu nedenle santral obezitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan antropometrik yöntem bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü süperior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır (8). Bel çevresinin kadınlarda ≥88 cm, erkeklerde ≥102 cm olması artmış kardiyometabolik risk ile ilişkili bulunmuştur (14). Bu değerler Dünya Sağlık Örgütü tarafından Amerikan toplumu için önerilmiş değerlerdir. Uluslararası Diyabet Federasyonu ise bel çevresi için topluma özgü değerlerin belirlenmesini ve kullanılmasını önermektedir. Avrupa'da bel çevresinin erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olması santral obezite olarak kabul edilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) tarafından ülkemizde santral obezite tanısı için kullanılması önerilen bel çevresi değerleri ise erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olarak belirlenmiştir (8) **(Tablo 4)**.

Tablo 4: Santral obezite tanısı için toplumlara göre belirlenen bel çevresi değerleri (8)

	Bel çevresi (cm)	
	Kadın	**Erkek**
Türkiye	≥ 90	≥ 100
Avrupa	≥ 80	≥ 94
Amerika	≥ 88	≥ 102

2.2.2. Obezitenin epidemiyolojisi

Obezitenin görülme sıklığı tüm dünyada hızla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013-2014 yılları arasında obezite görülme sıklığı %38'e ulaşmıştır. Obezite kadınlarda daha sık görülmektedir (39).

1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP-I) verilerine göre Türkiye'de obezite görülme sıklığı %22.3 (kadınlarda %29.9, erkeklerde %12.9) olarak saptanmıştır (40). 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise obezite görülme sıklığının %31.2'ye (kadınlarda %44, erkeklerde %27) yükseldiği görülmüştür (41).

2.2.3. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup santral (visseral) obezite kardiyovasküler hastalık riskini periferal (subkutanöz) obeziteye kıyasla daha fazla arttırmaktadır (11, 17). Yapılan son çalışmalarda kardiyovasküler risk artışında yağ dokusu miktarından çok, yağ dokusunun biriktiği bölgenin önemli olduğu anlaşılmıştır. Bölgesel yağ dokusu dağılımının kardiyovasküler risk artışı ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür (42). Artmış BKİ kardiyovasküler hastalık riskini arttırmasına rağmen BKİ yüksek olan her bireyde kardiyovasküler hastalık ortaya çıkmamaktadır. BKİ aynı olan hastalar kardiyovasküler hastalık riski açısından karşılaştırılmış ve BT, MRG yöntemleri ile visseral yağ doku miktarına bakılmıştır. BKİ ve toplam vücut yağ miktarı aynı olmasına rağmen abdominal visseral yağ doku miktarı daha az olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bireyler için "*metabolik olarak sağlıklı (metabolically healthy) obez*" terimi kullanılmaktadır. Visseral yağ doku artışı insülin direnci, glukoz intoleransı, Tip 2 diyabet, aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid ve non-HDL kolesterol, düşük HDL kolesterol), artmış kan basıncı, kronik inflamasyon ve protrombotik profil ile ilişkilidir (43). Beden kitle indeksi ve bel çevresi ile kardiyovasküler hastalık riskinin ilişkisi **Tablo 5**'te gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık riski açısından en az riskli grup bel çevresi normal sınırlarda olan normal kilolu bireylerdir. Normal kilolu, fazla kilolu ve grup I obez olarak sınıflanan bireylerden bel çevresi fazla olanlarda kardiyovasküler hastalık riski bel çevresi normal olanlara göre daha fazladır. Düşük kilolu, grup II ve III obez olarak sınıflanan bireylerde ise kardiyovasküler hastalık

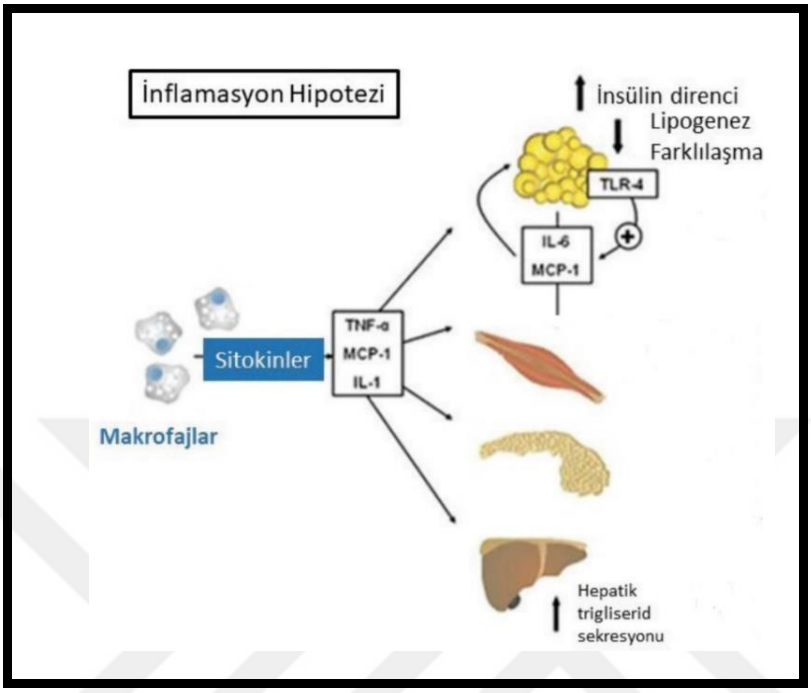
gelişme riski bel çevresine bağımlı değildir (43). TEMD 2019 Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda da BKİ ≥ 35 olan bireylerde bel çevresi ölçümünün anlamlı olmadığı belirtilmektedir (8).

Tablo 5: Beden kitle indeksi ve bel çevresi değerlerine göre kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin değerlendirilmesi (43)

		Kardiyovasküler hastalık riski	
		Bel çevresi	
Gruplar	**BKİ (kg/m^2)**	**E <102 cm** **K<88 cm**	**E ≥102 cm** **K ≥88 cm**
Düşük kilolu	<18.5	Artmış	Artmış
Normal kilolu	18.5 - 24.9	En az *	Artmış
Fazla kilolu	25 – 29.9	Artmış	Yüksek
Obez Grup I	30 – 34.9	Yüksek	Çok yüksek
Grup II	35 – 39.9	Çok yüksek	Çok yüksek
Grup III	≥40	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

Obezitede visseral ve subkutanöz yağ dokusunda trigliserid depolanması artar ve yağ doku hücreleri (adipositler) hipertrofiye olur. Sonuçta yağ doku hücrelerinden tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) salınımı artar. TNF α, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salınımını arttırır ve makrofajlar yağ dokusuna doğru hareket eder (11, 16, 44). Aktifleşen makrofajlardan interlökin 1β (IL-1β), IL-6 ve TNF α salınımı artar ve böylece inflamatuar süreç tetiklenir. Obeziteye bağlı kardiyovasküler

hastalıkların gelişmesinde inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (11, 44) **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Obezite ile inflamasyon ilişkisi **(45)**

Yağ dokusundan inflamatuar sitokinler dışında pek çok hormon ve sinyal molekülü de salgılanmaktadır. Bunlara leptin, adiponektin ve rezistin örnek verilebilir. Leptin düzeyindeki azalma gıda tüketimini arttırırken enerji kullanımını azaltır. Obezite ve insülin direnci saptanan bireylerde adiponektin düzeyi azalırken kilo kaybı ile birlikte adiponektin düzeyleri artmaktadır. Ayrıca adiponektin salınımının azalması makrofaj infiltrasyonunu arttırarak inflamasyonu da tetiklemektedir. Rezistin salınımının artışı da insülin direnci ve diyabet gelişimine neden olmaktadır (9).

2.2.4. Obezite ve Atriyal Fibrilasyon

Obezite ile ilişkilendirilen kardiyovasküler hastalıklardan biri de AF'dir. Obezite, AF başlangıcı ve gelişim sürecinde hipertansiyondan sonra en etkili ikinci

büyük risk faktörüdür (46). Obezite AF sıklığını % 50 oranında arttırmaktadır (47). Obezite sol atriyumda genişleme, sistemik inflamasyon gibi pek çok farklı mekanizmayla sol atriyumda yeniden şekillenmeye yol açar ve AF'ye neden olur. Obezitede kardiyak debi artışına paralel olarak sol ventrikül miyokardında hipertrofi gelişir. Sol ventrikül relaksasyonu bozulur ve doluş basıncı artar. Sonuçta diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu da obezitede AF sıklığını arttıran nedenlerden biridir (46, 48, 49). Ayrıca obezite ile artan epikardiyal yağ dokusunun da AF gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Epikardiyal yağ doku hücrelerinin atriyum miyokardına infiltre olmasının iletimi bozduğu, epikardiyal yağ dokusundan salınan inflamatuar sitokinlerin lokal inflamasyon sonucu atriyal fibrozise neden olduğu ve sonuçta AF geliştiği ileri sürülmektedir (43). BKİ'deki 5 birimlik artış ablasyon ve operasyon sonrası AF gelişme sıklığını %10-29 oranında arttırmaktadır (19). LEGACY çalışmasında düzenli kilo kaybı ve düzenli egzersizin AF yükünü azalttığı ve sinüs ritminde kalmayı kolaylaştırdığı bulunmuştur (50). Berkovitch ve ark.'nın yaptığı çalışmada fazla kilolu ve obez bireylerde AF görülme sıklığının arttığı, BKİ'deki 1 kg/m^2 düşüşün AF görülme sıklığını %7 oranında azalttığı saptanmıştır (48). Benzer şekilde obezitenin AF sıklığını arttırdığını ve BKİ'deki azalma sonucu AF riskinin azaldığını belirten başka çalışmalar da mevcuttur (51-53).

Obezitenin AF sıklığını arttırdığı bilinmekle birlikte, AF'nin neden olduğu olumsuz sonuçlar üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır (19). Çeşitli çalışmalarda obez olan AF'li hastaların obez olmayanlara göre sağ kalım avantajı olduğu tespit edilmiş ve bu durum "*obezite paradoksu*" olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda obezitede AF'nin neden olduğu tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, inme ve sistemik embolik olay gelişme riskinin obez olmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (20-26). Ancak obezite paradoksunun olmadığını, obez AF'li hastalarda prognozun daha kötü seyrettiğini savunan çalışmalar da mevcuttur (54-56).

Obezite paradoksunun mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte olası bir kaç neden öne sürülmektedir. Fazla kilolu ve obez hastalarda normal kilolu hastalara göre hipertansiyon, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve AF daha sık görülmekte, tedaviye daha erken başlanmakta ve bu hastalar daha etkin tedavi edilmektedir. Ek olarak, natriüretik peptid düzeyi yüksek olan hastalarda AF'ye bağlı ölüm ve inme daha sık görülürken, fazla kilolu ve obez hastalarda natriüretik peptid düzeyleri belirgin şekilde düşük olup bunun koruyucu bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir (19).

2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu

Epikardiyal yağ dokusu kalbin visseral yağ doku deposudur (18). Miyokard ile visseral perikard arasında yer alır ve epikardiyal koroner arterleri örter. Splanknoplörik mezodermden köken alır. Koroner arterlerden beslenir (11, 16). Geçmişte epikardiyal yağ dokusu yerine yanlışlıkla perikardiyal ve parakardiyal yağ dokusu terimleri de kullanılmış; ancak yapılan çalışmalar sonucunda epikardiyal, perikardiyal ve parakardiyal yağ dokusu tanımları netleştirilmiştir:

a. Epikardiyal yağ dokusu: Miyokard ile visseral perikard arasındaki yağ dokusudur.

b. Parakardiyal yağ dokusu: Pariyetal perikardı çevreleyen yağ dokusudur. Torasik ya da mediastinal yağ dokusu olarak da bilinir.

c. Perikardiyal yağ dokusu: Epikardiyal ve parakardiyal yağ dokusunun birleşimi olarak tanımlanır (11).

Epikardiyal yağ dokusunun görevi net olarak bilinmemekle birlikte çeşitli çalışmalarda kalbin lokal enerji deposu olduğu, miyokardın enerji ihtiyacını karşılamak üzere gerekli serbest yağ asitlerini (SYA) sağlamak için trigliserid depoladığı, kalbi lipotoksisite ve hipotermiye karşı koruduğu, kalp ve koroner arterler

için mekanik bariyer oluşturduğu, kalbi patojenlerden ve inflamasyondan koruduğu belirtilmektedir (11, 15, 16, 57, 58) **(Tablo 6).**

Tablo 6: Epikardiyal yağ dokusunun görevleri (58)

	Miyokardın enerji deposudur. SYA'ları TG şeklinde depolar		Miyokardı lipotoksisiteye karşı korur
	Koroner arterleri çevreleyerek mekanik travmalara karşı korur.		Miyokard etrafında mekanik bariyer oluşturur.
	Termoregülasyonu sağlar. Kalbi hipotermiye karşı korur.		Kalbi patojenlerden ve inflamasyondan korur

(SYA: Serbest yağ asidi, TG: Trigliserid)

Obezitede visseral yağ dokusu arttıkça epikardiyal yağ dokusu kalınlığı da artmaktadır (13, 15-17). Epikardiyal yağ dokusu ile bel çevresi, BKİ ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Epikardiyal yağ dokusunun abdominal visseral yağ dokusu ile korelasyonu, her iki yağ dokusunun da bebeklik dönemindeki kahverengi yağ dokusundan köken alması ile açıklanabilir (13, 18).

Yapılan çalışmalarda transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile yapılan sağ venrikül serbest duvar önündeki epikardiyal yağ dokusu ölçümleri ile MRG ile yapılan abdominal visseral yağ doku ve epikardiyal yağ doku ölçümleri arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür (11, 13, 15, 17, 59). TTE ile epikardiyal yağ doku ölçümü visseral abdominal yağ dokusunun tahmininde MRG ve BT'ye göre daha az

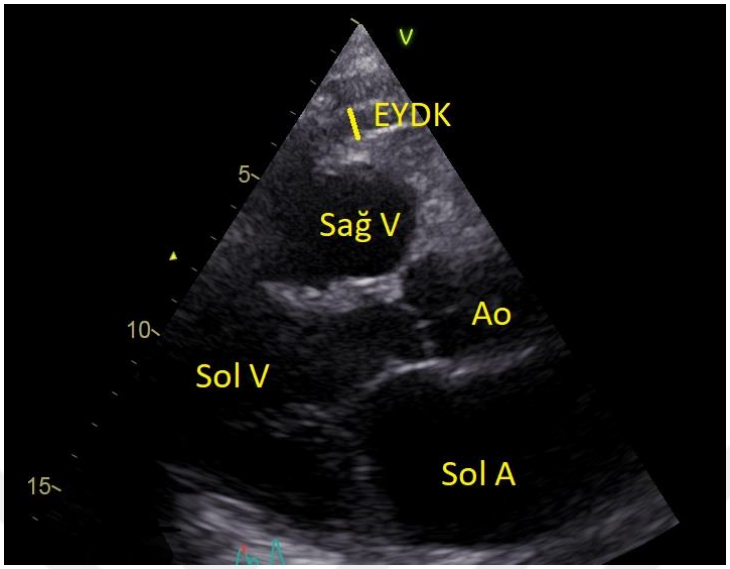
maliyetli, daha az girişimsel ve daha kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Rutin TTE sırasında kısa sürede ve kolayca ölçülebilir (11, 13, 17).

Sağ ventrikül serbest duvar önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığı, TTE ile parasternal uzun eksen görüntüde sistol sonunda aortik anuluse paralel olarak ölçülmelidir. Sağ ventrikül serbest duvar miyokardının dış sınırı ile visseral perikard arasındaki mesafe ölçülür (11, 18) **(Şekil 4)**. Ölçümün bu şekilde yapılmasının nedenlerinden biri maksimum epikardiyal yağ doku kalınlığının sağ ventrikül serbest duvarı önünden ölçülebilmesi, diğeri de en doğru ölçümlerin parasternal uzun ve kısa eksen görüntülerden elde edilebilmesidir (13, 17, 60). TTE ile ölçülen epikardiyal yağ doku kalınlığının normal değerleri ile ilgili çalışmalarda farklı değerler verilmiştir. Fitzgibbons ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağ ventrikül serbest duvarı önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığının 7 mm'nin altında olduğu belirtirken (11), Iacobellis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TTE ile ölçülen maksimum epikardiyal yağ doku kalınlığının sağ ventrikül serbest duvarının önünde olduğunu ve bu kalınlığın 1.9 mm ile 15.7 mm arasında değiştiğini belirtmişlerdir (13). Iacobellis ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları başka bir çalışmada sağ ventrikül serbest duvar önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığının 1.8 mm ile 16.5 mm arasında değiştiğini bulmuşlardır (17). Abbara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TTE ile yapılan epikardiyal yağ doku ölçümlerinin akustik pencerelere bağlı olduğunu ve obez hastalarda yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle istenen sonuçların elde edilemeyebileceğini savunmuşlardır (61).

2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu ve Atriyal Fibrilasyon

Epikardiyal yağ doku hacmi ile koroner arter hastalığı, AF varlığı ve AF yükü arasında ilişki olduğu ve bu ilişkinin epikardiyal yağ dokusunun parakrin etkileri ile açıklanabileceği düşünülmektedir (11). Yapılan çalışmalarda sol atriyum etrafındaki epikardiyal yağ dokusunun inflamasyon aracılığıyla sol atriyumda yeniden şekillenmeye neden olduğu, ayrıca epikardiyal yağ dokusunun diyastolik disfonksiyon

ile ilişkili olduğu ve sonuçta sol atriyumda yeniden şekillenmeye yol açarak AF'yi tetikleyebileceği düşünülmüştür (62, 63).



(Ao: Aorta, EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, Sağ V: Sağ ventrikül, Sol A: Sol Atriyum, Sol V: Sol ventrikül)

Şekil 4. Parasternal uzun eksen görüntüde sağ ventrikül serbest duvarı önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçülmesi

Framingham çalışmasında BT ile perikardiyal, visseral ve intratorasik yağ doku hacimleri ölçülmüş, AF görülme sıklığı ile ilişkisine bakılmış ve perikardiyal yağ doku hacmi arttıkça AF sıklığının arttığı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak da perikardiyal yağ dokusundan salınan sitokin ve adiponektinin atriyumları etkileyerek mekanik ve elektriksel yeniden şekillenmeye neden olması gösterilmiştir. Ancak visseral ve intratorasik yağ doku hacmi ile AF sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (64).

Wong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada perikardiyal yağ doku hacmi MRG aracılığıyla ölçülmüş, perikardiyal yağ doku hacmi ile AF görülme sıklığı, AF yükü, sol atriyum yeniden şekillenmesi ve ablasyon sonrası daha kötü sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (65).

Batal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sol atriyum ile özefagus arasındaki epikardiyal yağ doku kalınlığı BT aracılığıyla ölçülmüş ve ısrarcı (persistan) AF'li olgularda epikardiyal yağ doku kalınlığının paroksismal AF'li ve sinüs ritmli olgulara göre 2 kat fazla olduğu görülmüştür (66). Zhu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada epikardiyal yağ doku hacmi ile AF arasındaki ilişki araştırılmış ve epikardiyal yağ doku hacminin ısrarcı AF'li hastalarda paroksismal AF'li hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuçta epikardiyal yağ doku hacminin AF için bağımsız risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (67). Ancak, BT ile yapılan hacim ölçümleri kalp ve vücut alanı dikkate alınarak değerlendirilmediğinden sonuçların güvenilirliğinin tartışmalı olduğu yönünde görüşler de mevcuttur (58).

Mahabadi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BT ile epikardiyal yağ doku hacmi ve sol atriyum alanı ölçülmüş, epikardiyal yağ doku hacmi ile AF görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Ancak sonuçlar sol atriyum alanı ile birlikte değerlendirildiğinde epikardiyal yağ doku hacmi ile AF görülme sıklığı arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığını yitirdiği saptanmıştır (62).

Yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokusunun, obezitenin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisini değerlendirmede daha duyarlı ve özgül bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (15, 58). Diyet, egzersiz, gastrik bypass gibi yöntemler ile visseral ve epikardiyal yağ doku kitlesinin azaltılmasıyla kardiyometabolik riskin azaltılabileceği öne sürülmektedir. Epikardiyal yağ dokusunun yeni bir tedavi hedefi olup olamayacağı da irdelenmesi gereken araştırma konularından birisidir (11).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri

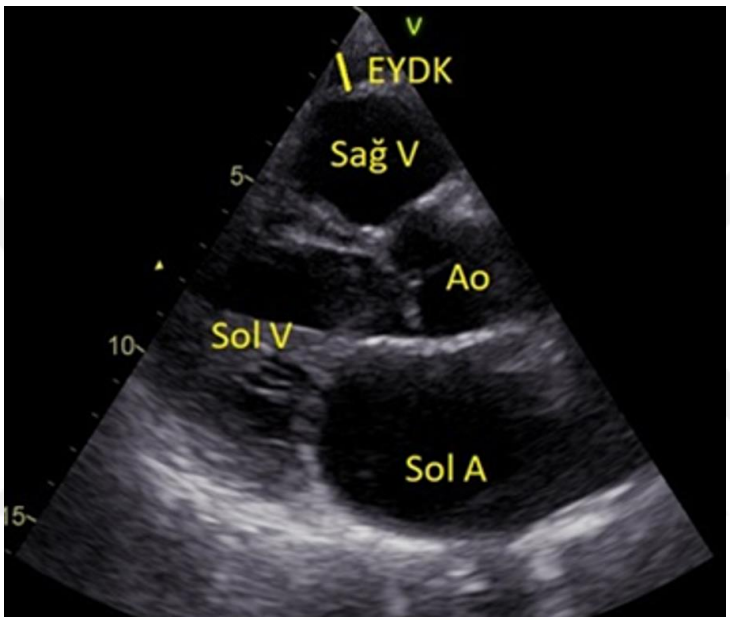
Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda takipli olan kapak hastalığına bağlı olmayan AF tanılı ve son 6 ay içinde kardiyoversiyon ve/veya kateter ablasyonu öncesi transözefageal ekokardiyografi yapılmış 127 hasta dahil edildi. Mitral darlık tanısı olan, kapak replasmanı ya da onarımı hikayesi bulunan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kayıtları tarandı. TEE'de sol atriyal apendikste spontan eko kontrast (SEK) ve trombüs varlığına bakıldı. TEE Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak yapıldı ve sonuçlar hafif/orta SEK, yoğun dağılmayan SEK ve trombüs olarak gruplandı. Ardından yoğun dağılmayan SEK trombüs eş değeri kabul edilerek hastalar trombüs varlığına göre iki gruba ayrıldı. Hasta kayıtlarından $CHA_2\ DS_2$ -VASc skorunu hesaplamak üzere hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile diyabet, hipertansiyon, kalp yetersizliği, kalp damar hastalığı, iskemik inme/geçici iskemik atak öyküsü olup olmadığı tarandı. AF süresine bakılarak AF tipi (paroksismal, ısrarcı, uzun süreli ısrarcı) belirlendi. Hastaların kullandığı antikoagülan ilaçlar kaydedildi. Hastaların takibinde yapılan rutin transtorasik ekokardiyografi sırasında kayıt edilen parasternal uzun eksen görüntülerden sağ ventrikül serbest duvar önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığı hesaplandı. TTE öncesinde hastaların boyu, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçüldü. Vücut ağırlığı boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünerek BKİ hesaplandı. BKİ $\geq$ 30 kg/m^2 olan hastalar obez kabul edildi.

3.2. Transtorasik Ekokardiyografi ile Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığının Ölçülmesi

Çalışmaya dahil edilen 127 hastanın TTE kayıtları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda

General Elektrik (GE) Vivid E90 (GE Vingmed, Horten, Norveç) marka ekokardiyografi cihazı ile alındı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda, elektrokardiyografi eşliğinde görüntüler kayıt edildi. Sağ ventrikül serbest duvar önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığı iki boyutlu TTE ile parasternal uzun eksen görüntüde sistol sonunda aortik anülüse paralel olarak ölçüldü. Sağ ventrikül serbest duvar miyokardının dış sınırı ile visseral perikard arasındaki mesafe mm cinsinden kaydedildi **(Şekil 5)**.



(Ao: Aorta, EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, Sağ V: Sağ ventrikül, Sol A: Sol Atriyum, Sol V: Sol ventrikül)

Şekil 5. Parasternal uzun eksen görüntüde sağ ventrikül serbest duvarı önündeki epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçülmesi

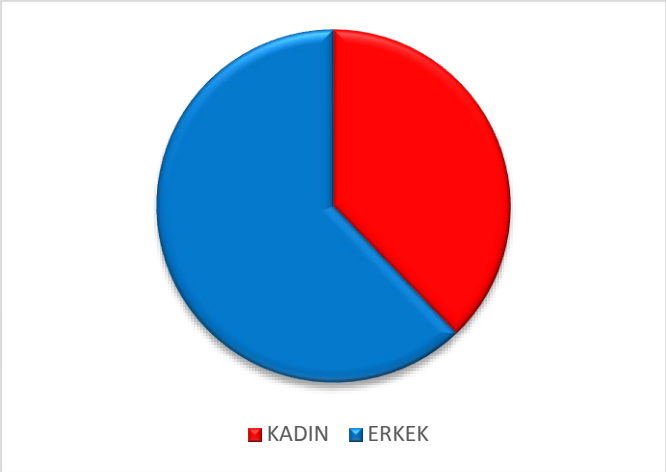
3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için görsel (histogram

ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenlerin ifade edilmesi için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için ise yüzde (%) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi, sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson veya Spearman testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler için Student-t testi, uymayan veriler için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Obezite verileri ile trombüs varlığı arasındaki ilişki diğer değişkenlerin etkisi de dikkate alınarak logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Yapılan tüm istatiksel analizler için anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kapak hastalığına bağlı olmayan AF tanılı, kardiyoversiyon veya kateter ablasyonu öncesi TEE yapılmış 127 hasta dahil edildi. Hastaların 48'i (%37.8) kadın, 79'u (%62.2) erkekti **(Şekil 6)**.



Şekil 6: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 93'ünde (%73.2) hipertansiyon, 42'sinde (%33.1) diyabet, 41'inde (%32.3) vasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı vb), 12'sinde (%9.4) iskemik inme/geçici iskemik atak, 43'ünde (%33.9) kalp yetersizliği öyküsü mevcuttu **(Tablo 7)**.

Hastaların yaş ortalaması 65.82 ± 11.68'di (ortanca değer 67). Hastaların boy ortalaması 165.95 ± 10.78 cm (ortanca değer 166 cm), vücut ağırlığı ortalaması 82.79 ± 16.29 kg (ortanca değer 81.10 kg), BKİ ortalaması 30.13 ± 5.66 kg/m^2 (ortanca değer 29.27 kg/m^2), bel çevresi ortalaması 106.15 ± 14.10 cm'ydi (ortanca değer 105 cm). İki boyutlu TTE ile ölçülen sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ doku kalınlığı ortalama 7.28 ± 1.48 mm idi (ortanca değer 7 mm). Bel çevresi arttıkça sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ doku kalınlığının da arttığı belirlendi (p=0.005, r=0,247)**.** CHA_2 DS_2 -VASc skorunun ortalaması 3.16 ± 1.69

olup skor hastaların 4'ünde (%3.1) 0, 19'unda (%15) 1, 104'ünde (%81.9) ise 2 ve üzerindeydi **(Tablo 8).**

Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri

	n	**%**
HT	93	73.2
DM	42	33.1
Vaskülerhastalık	41	32.3
İskemik inme/ GİA	12	9.4
KY	43	33.9

(DM: Diabetes mellitus, GİA: Geçici iskemik atak, HT: Hipertansiyon, KY: Kalp yetersizliği, n: hasta sayısı)

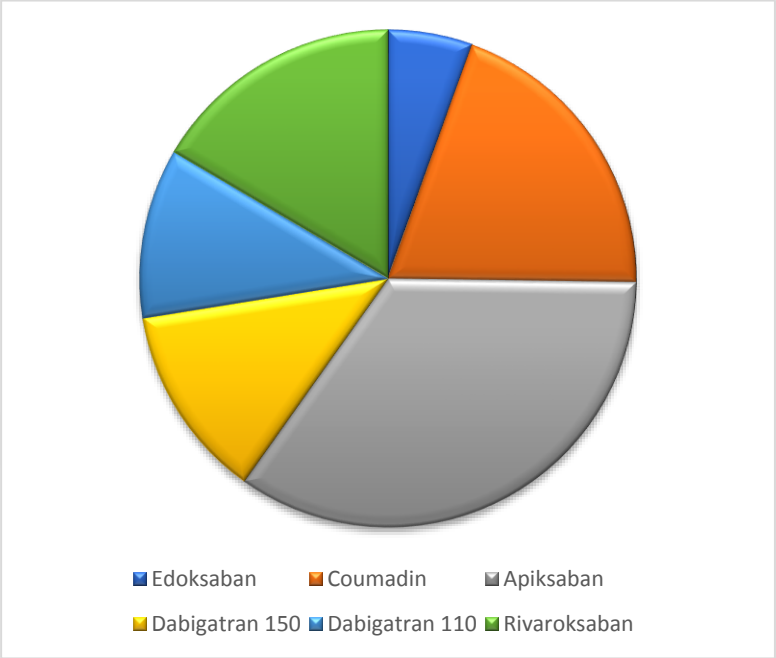
Tablo 8: Hastaların demografik ve ekokardiyografik özellikleri

	Ort ± SS	**Ortanca**	**En az**	**En fazla**
Yaş (yıl)	65.82 ± 11.68	67	28	89
Boy (cm)	165.95 ± 10.78	166	137	190
Vücut Ağırlığı (kg)	82.79 ± 16.29	81.10	49.10	137.90
BKİ (kg/m^2)	30.13 ± 5.66	29.27	18.78	47.72
Bel çevresi (cm)	106.15 ± 14.10	105	69	155
SağV EYDK (mm)	7.28 ± 1.48	7	4	12
CHA_2 DS_2 -VASc	3.16 ± 1.69	3	0	8

(Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, BKİ: Beden kitle indeksi SağV: Sağ ventrikül, EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı)

Hastaların 54'ü (%42.5) paroksismal, 60'ı (%47.2) ısrarcı (persistan), 13'ü (% 10.2) ise uzun süreli ısrarcı AF ile takipliydi. Hastaların tamamı oral antikoagülan tedavi almakta olup 25'i (%19.7) varfarin, diğerleri ise yeni oral antikoagülanları

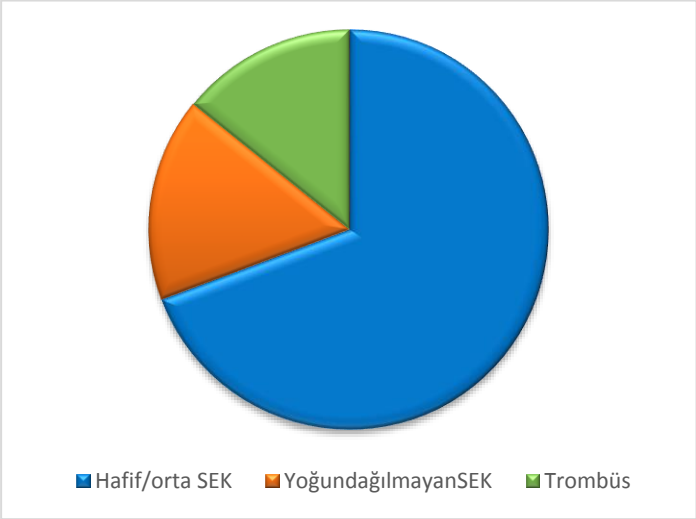
kullanmaktaydı. Yeni oral antikoakülanların dağılımı şöyleydi; 44'ü (%34.7) apiksaban, 16 'sı (%12.6) dabigatran 150 mg, 14'ü (% 11) dabigatran 110 mg, 21'i (%16.5) rivaroksaban, 7'si (% 5.5) edoksaban kullanmaktaydı **(Şekil 7)**.



Şekil 7: Kullanılan antikoagülan ilaçların dağılımı

TEE sonuçlarına göre sol atriyal apendikste olguların 88'inde (%69.3) hafif/orta SEK, 21'inde (%16.5) yoğun dağılmayan SEK, 18'inde (%14.2) ise trombüs izlendi. (**Şekil 8**) Sol atriyal apendikste yoğun dağılmayan SEK saptanması trombüs eş değeri kabul edilip hastalar trombüs olan (39 hasta, %30.7) ve olmayan (88 hasta, %69.3) şeklinde 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ doku kalınlığı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.63). Buna karşılık trombüs tespit edilen olgularda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte BKİ (p=0.06) ve bel çevresi (p=0.08) daha az olma eğilimindeydi. Trombüs saptananların 15'i (%38.5) kadın, 24'ü (%61.5) ise erkekti. Trombüs görülenlerde cinsiyet farklılığı saptanmadı (p=0.91).

AF tipi ile trombüs varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmazken (p=0.35) **(Tablo 9)**, CHA_2 DS_2 -VASc skoru arttıkça sol atriyal apendikste trombüs görülme oranının arttığı görüldü (p=0.001, r=0.283).



Şekil 8: Transözefageal ekokardiyografi sonucuna göre SEK/trombüs dağılımı

Tablo 9: AF tipi ile trombüs varlığı arasındaki ilişki

	Trombüs olan n=39	**Trombüs olmayan n= 88**	**Toplam**
Paroksismal AF	13 (%24,1)	41 (%75,9)	54 (%100)
Israrcı AF	22 (%36,7)	38 (%63,3)	60 (%100)
Uzun Süreli Israrcı AF	4 (%30,8)	9 (%69,2)	13 (%100)
Toplam	39 (%100)	88 (%100)	127 (%100)

(AF: Atriyal fibrilasyon)

Hastalar BKİ'ye göre obez (≥30 kg/m²) ve obez olmayanlar (<30 kg/m²) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Hastaların 58'i obez, 69'u obez olmayan gruptaydı. İki grup arasında hipertansiyon (p=0.69), vasküler hastalık (p=0.51), iskemik inme/geçici iskemik atak

(p=0.75), kalp yetersizliği (p=0.17), AF tipi (p=0.82) açısından anlamlı fark izlenmedi. Obez olan grupta diyabet daha sık (p=0.04), CHA_2 DS_2 -VASc skoru ≥ 2 olan hastalar daha fazlaydı (p=0.04). Ek olarak obezlerde sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ doku kalınlığı da daha fazlaydı (7.60 ± 1.35 mm ve 7.01 ± 1.54 mm, p=0.025) **(Tablo 10)**.

Tablo 10: Obez olan ve olmayan grupta hastaların klinik özelliklerin değerlendirilmesi

Değişkenler	**Obez (n=58)**	**Obez olmayan (n=69)**	**p değeri**
HT	47 (%81)	46 (%66.7)	0.69
DM	25 (%43.1)	17 (%24.6)	**0.03**
Vasküler hastalık	17 (%29.3)	24 (%34.8)	0.51
İskemik inme/GİA	6 (%10.3)	6 (%8.7)	0.75
KY	16 (%27.6)	27 (%39.1)	0.17
CHA_2 DS_2 -VASc ≥ 2	52 (%89.7)	52 (75.4)	**0.04**
SağV. EYDK	7.60 ± 1.35	7.01 ± 1.54	**0.025**
AF tipi paroksismal	24 (%41.4)	30 (%43.5)	0.82
persistan	27 (%46.6)	33 (%47.8)	
uzun süreli persistan	7 (%12.1)	6 (%8.7)	

(DM: Diabetes mellitus, EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, GİA: Geçici iskemik atak, HT: Hipertansiyon, KY: Kalp yetersizliği, SağV: Sağ ventrikül)

Obezite ile sol atriyal apendikste trombüs varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için veriler yaş, cinsiyet, CHA_2 DS_2 -VASc skoru ve sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ doku kalınlığına göre düzeltilerek logistik regresyon analizi yapıldığında obez olanlarda trombüs gelişme olasılığının anlamlı olarak azaldığı saptandı (p=0.05, OR=0.41, %95 GA 0.17<OR<0.99) **(Tablo 11)**.

Tablo 11: Obezite ile sol atriyal apendikste trombüs varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için logistik regresyon analizi ile belirlenen risk faktörleri

	OR	**%95 GA**	**p**
BKİ	0.411	0.17-1.00	0.05
Yaş	0.958	0.92-1.00	0.06
Cinsiyet	1.129	0.47-2.73	0.79
CHA_2 DS_2 -VASc	1.838	1.32-2.56	0.00
SağV EYDK	1.054	0.80-1.40	0.71

(BKİ: Beden kitle indexi, GA: Güven aralığı, Sağ V: Sağ ventrikül EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı)

5. TARTIŞMA

AF en sık görülen supraventriküler takiaritmidir (1). Dünyada yaklaşık 33 milyon atriyal fibrilasyonlu hasta olduğu düşünülmektedir. İskemik inme geçirene kadar AF tanısından habersiz olan sessiz (asemptomatik) AF'li hastaların varlığı da göz önüne alındığında bu sayının çok daha fazla olduğu varsayılmaktadır. Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte bu sayı da giderek fazlalaşmaktadır (3). ATRIA çalışmasının sonuçlarına göre 55 yaş altındaki kişilerde AF görülme oranı %0.1 iken 80 yaş ve üzeri erişkinlerde yaklaşık %9'dur (27). Hipertansiyon, obezite, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu gibi eşlik eden komorbiditeleri olan hastalarda AF görülme sıklığı artar (2, 5). AF erkeklerde daha sık olup 65 yaş ve üzeri bireylerde AF görülme oranı erkeklerde %10.3 iken kadınlarda %7.4'tür (7).

AF iskemik inme gelişimi için önemli bir risk faktörü olup iskemik inme riskini yaklaşık 5 kat arttırmaktadır (27). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ortaya çıkan iskemik inmelerin %10-12'sinden AF sorumlu tutulmaktadır (3). AF'ye bağlı iskemik inmelerde kalıcı sekel ve ölüm riski daha yüksektir. Copenhagen İnme Çalışması'nda iskemik inme geçiren AF'li ve sinüs ritmindeki olgular karşılaştırılmış ve AF'li olgularda hastanede kalış süresinin daha uzun, eve taburcu edilme oranlarının daha düşük, tekrarlayan iskemik inme riskinin daha yüksek, infarkt alanlarının daha geniş ve serebral korteks ilişkili olduğu, tüm bu etkenlerden dolayı da 1 yıllık sağ kalım oranının daha kötü olduğu bulunmuştur. Bu nedenle hastaların iskemik inme riski açısından değerlendirilmesi ve koruyucu tedaviye erken başlanması çok önemlidir (7). AF'de iskemik inme riski CHA_2 DS_2 -VASc skoru ile belirlenmekte ve antikoagülan tedavi gerekliliğine karar verilmektedir (2, 5).

Wolf ve arkadaşlarının Framingham çalışmasının verilerinden yaptıkları analiz sonucunda kalp kapak hastalığına bağlı AF iskemik inme riskini 17 kat arttırırken kalp

kapak hastalığına bağlı olmayan AF'nin riski 5 kat arttırdığı saptanmıştır (6). Kalp kapak hastalığına bağlı AF'de tromboemboli riski belirgin şekilde yüksek olduğundan ve çalışmamızda hastalar trombüs oluşumu açısından değerlendirildiğinden kalp kapak değişimi ve onarımı yapılan, mitral darlığı bulunan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir.

AF'deki trombogenezin patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Trombüsün kaynağı olarak sol atriyal apendiks gösterilmektedir. Yapılan araştırmalarda hayvan modellerinde miyofibrillerin kalsiyum duyarlılığının azalması nedeniyle atriyal kontraksiyonun bozulduğu, sol atriyal apendiks boşalma hızının azaldığı ve bu durumun spontan eko kontrast ve trombüs oluşumuna yol açtığı öne sürülmektedir (7, 68, 69). SEK kalp boşluklarında kan birikimine bağlı görülen yansımadır ve trombüs öncüsüdür. TEE SEK'in tanınmasında ve derecelendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. TEE ile SEK değerlendirilirken iki yol izlenmektedir. Birincisinde SEK yok, hafif ve ciddi olarak tanımlanırken ikincisinde sınıf 1 ile 4 arasında da değerlendirme yapılmaktadır (70). TEE'de sol atriyal apendiks boşalma hızı < 20 cm/sn ise spontan eko kontrast ve trombüs gelişme riski artmaktadır (71). Yapılan çalışmalarda CHA_2 DS_2 -VASc skoru yükseldikçe sol atriyumda trombüs görülme oranının da arttığı belirlenmiştir. Bu durum tromboemboliye neden olan risk faktörleri fazlalaştıkça CHA_2 DS_2 -VASc skorunun da artmasıyla açıklanmaktadır (72, 73). Çalışmamızda da TEE ile sol atriyal apendiksteki SEK ve trombüs varlığına bakıldı. Önceki çalışmaları destekler nitelikte CHA_2 DS_2 -VASc skoru arttıkça sol atriyal apendikste trombüs görülme oranının arttığı saptandı.

Obezite dünyada görülme sıklığı giderek artan, morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır (9, 14, 46, 47, 74). Yapılan araştırmalarda obezitede visseral yağ doku miktarı arttıkça epikardiyal yağ dokusu kalınlığının da arttığı belirlenmiş ve epikardiyal yağ dokusu ile bel çevresi ve BKİ ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (13, 15-18). Iacobellis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bel çevresine göre abdominal obezite saptanan

bireylerde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı daha fazla bulunmuş, santral obezite ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmüştür (63). Çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar da bu verileri destekler niteliktedir. Sağ venrikül serbest duvar önündeki epikardiyal yağ dokusu kalınlığı obezlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Ayrıca hastaların bel çevresi arttıkça epikardiyal yağ dokusu kalınlığının da arttığı saptanmıştır.

Farklı AF tiplerinde epikardiyal yağ dokusu kalınlığını karşılaştıran araştırmalar da mevcuttur. Zhu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BT'de ölçülen epikardiyal yağ dokusunun hacmi ile AF tipleri arasındaki ilişki araştırılmış ve ısrarcı AF'li hastalarda epikardiyal yağ doku hacminin paroksismal AF'li hastalara göre daha fazla olduğu görülmüş ve epikardiyal yağ doku hacminin artmasının ısrarcı AF için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (67). Chekakie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise yine BT aracılığıyla epikardiyal yağ doku hacmi ölçülmüş ve ısrarcı AF'li hastalarda epikardiyal yağ doku hacminin paroksismal AF'li hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Framingham çalışmasında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır(62). BT ile epikardiyal yağ doku hacminin ölçüldüğü bu çalışmaların sonuçlarının obezite paradoksu ile çeliştiği, BT ile yapılan hacim ölçümleri kalp ve/veya vücut alanına oranlanmadığından sonuçların güvenilirliğinin tartışmalı olduğu yönünde görüşler de mevcuttur (58). Bizim çalışmamızda ise TTE ile ölçülen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı tüm AF tiplerinde benzer bulunmuştur. Bunun nedeni çalışmamızda epikardiyal yağ doku kalınlığının diğer çalışmalardaki gibi BT ile ölçülmeyip hacim ölçümü yerine tek noktadan lineer ölçüm yapılması olabilir. Çalışmamızdaki hasta sayısının diğer çalışmalara göre görece az olması da bu sonucu açıklayabilir.

Obezitenin AF gelişme riskini arttırdığı bilinmekle birlikte, AF'nin neden olduğu olumsuz sonuçlar üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır (19). Çeşitli çalışmalarda obez AF'li hastaların obez olmayanlara göre sağ kalım avantajına sahip

olduğu tespit edilmiş ve bu durum "*obezite paradoksu"* şeklinde tanımlanmıştır (20-26).

Proietti ve arkadaşlarının ARISTOTLE, RE-LY ve ROCKET-AF çalışmalarının sonuçlarından yola çıkarak yayımladıkları metaanalizde tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ve iskemik inme gelişme riskinin obezlerde daha düşük olduğu görülmüştür (23). 75 yaş ve üzeri 1588 AF'li hastada yapılan AMADEUS çalışmasında obezlerde iskemik inme gelişme riskinin daha düşük, antikoagülan tedaviye uyumun daha iyi olduğu saptanmıştır (22). Inoue ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kapak hastalığına bağlı olmayan AF'li hastalar BKİ'ye göre düşük kilolu, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak 4 gruba ayrılmış, düşük kilolu bireylerde ölüm riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (21). ORBIT-AF çalışmasında 9606 hasta normal kilolu, fazla kilolu, grup I, II ve III obez olmak üzere 5 gruba ayrılmış ve BKİ arttıkça tüm nedenlere bağlı ölüm ve tromboembolik olayların azaldığı, BKİ'deki 5 kg/m^2 artışın ölüm riskini %7 azalttığı bulunmuştur (20).

Sandhu ve arkadaşlarının ARISTOTLE çalışmasının sonuçlarından yola çıkarak yaptıkları çalışmada kapak hastalığına bağlı olmayan AF'li hastalar BKİ'ye göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez şeklinde 3 gruba ayrılmış ve ek olarak hastaların bel çevreleri de ölçülmüştür. Fazla kilolu ve obez grubundaki hastalarda ölüm riski daha düşükken 3 grup arasında iskemik inme açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak iskemik inme, sistemik emboli, miyokard infarktüsü ve ölümden oluşan birleşik son nokta bel çevresi 88 cm ve üzerindeki kadın hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalarda daha düşük saptanmıştır. Bel çevresi 88 cm ve üzerindeki kadın hastalarda iskemik inme ve sistemik emboli riski de anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmada ulaşılan sonuçlar ışığında obezitenin değerlendirilmesinde sadece BKİ'nin yeterli olmadığı, bel çevresi ölçümünün de değerli olduğu anlaşılmıştır (24).

Di Angelantonio ve arkadaşlarının 239 prospektif çalışmadan derleyerek yayımladıkları metaanalizde diğer çalışmalardan farklı olarak fazla kilolu ve obez hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümün arttığı izlenmiştir (56). Lawlor ve

arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada da benzer şekilde fazla kilolu ve obez hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümün arttığı bulunmuştur (55).

Başka bir çalışmada da obezitede iskemik inme gelişme riski BKİ'ye göre değerlendirilmiştir. Cohoon ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada kapak hastalığına bağlı olmayan AF'li hastalarda, BKİ ile sol atriyal appendikste trombüs gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Obez hastalarda tromboemboliye sebebiyet veren risk faktörleri daha fazla olmasına rağmen sol atriyal apendikste trombüs görülme olasılığının artmadığı saptanmıştır (75).

Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak obezite ile trombüs varlığı arasındaki ilişki değerlendirilirken sadece BKİ değil bel çevresi ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri de incelemeye alınmıştır. Sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile trombüs gelişimi arasında anlamlı fark olmadığı, buna karşılık trombüs tespit edilen olgularda BKİ ve bel çevresinin daha az olma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Sonuçların istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının nedeni hasta sayısının görece azlığı olabilir. Ek olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığının ölçümünde obez hastalarda görüntü kalitesinin iyi olmaması ve ölçümlerin tek noktadan lineer olarak yapılması, hacim ölçümü yapılmaması sonuçları etkilemiş olabilir. Obezlerde metabolik hastalıklar daha sık görüldüğü, CHA_2 DS_2 -VASc skoru ve epikardiyal yağ doku kalınlığı daha fazla olduğu için çalışmamızda verileri yaş, cinsiyet, CHA_2 DS_2 -VASc skoru ve sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ doku kalınlığına göre düzelterek obezite ile sol atriyal apendikste trombüs varlığı arasındaki ilişkiyi logistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirdiğimizde obez olanlarda trombüs gelişme olasılığının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ulaştığımız sonuçların obezite paradoksunu destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri epikardiyal yağ dokusu kalınlığının 2 boyutlu TTE ile tek noktadan lineer olarak ölçülmesidir. Hacimsel bir ölçüm yapılmadığından toplam yağ dokusunun hacmini göstermede yetersiz kalabilmektedir (42).

TEE'de sol atriyal apendiksin boşalma hızı spontan eko kontrast ve trombüs oluşma riskinin arttığını gösteren objektif bir parametredir (71). Ancak çalışmamız geriye dönük (retrospektif) yapıldığından ve sol atriyal apendiks boşalma hızına laboratuarımızda rutin olarak bakılmadığından bu değer çalışmamızda belirtilememiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların hepsi antikoagülan ilaç kullanmasına rağmen varfarin kullanan hastaların büyük bir kısmı INR takiplerini hastanemizde yaptırmadığından terapötik aralıktaki süre değerlendirmeye alınamamıştır.

Çalışmamızdaki bir diğer sınırlılık olgu sayısının göreceli az olması ve çalışmamızın geriye dönük yapılmasıdır.

6. SONUÇ

Obezitenin AF sıklığını artırdığı bilinmekle birlikte AF'nin neden olduğu olumsuz sonuçlar üzerindeki etkisi henüz net değildir. AF'nin sebebiyet verdiği en önemli olumsuz sonuçlardan biri iskemik inme olup sistemik tromboembolinin kaynağı sol atriyal apendiksteki trombüstür. İskemik inmenin neden olduğu kalıcı sekel ve ölümleri önleyebilmek adına göreceli olarak az sayıda hastanın değerlendirildiği, ancak konusunda ilk olan çalışmamızda sağ ventrikül serbest duvar önündeki epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile sol atriyal apendikste trombüs varlığı arasında anlamlı ilişki saptamadık. BKİ ve bel çevresi ile trombüs varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BKİ ve bel çevresi arttıkça trombüs varlığının azaldığını bulduk. Obezite ile sol atriyal apendikste trombüs varlığı arasındaki ilişkiyi logistik regresyon analizi ile yaş, cinsiyet, CHA_2 DS_2 -VASc skoru ve sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ doku kalınlığını dikkate alarak tekrar değerlendirdiğimizde obezlerde trombüs gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını saptadık. Çalışmamızın sonucunun hipotezimizi oluşturan "obezite paradoksu" ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ek olarak, çalışmamızın daha büyük ve ileriye dönük araştırmalar yapılması için yol gösterici olabileceği görüşündeyiz.

ÖZET

Atriyal Fibrilasyonlu Olgularda Obezite ve Epikardiyal Yağ Dokusunun Sol Atriumda Trombüs Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Obezite atriyal fibrilasyon (AF) sıklığını artırmasına rağmen, obez AF'li hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğunu belirten araştırmalar mevcuttur. Bu durum "obezite paradoksu" olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda kapak hastalığına bağlı olmayan AF'li hastalarda obezite ile trombüs oluşumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya kapak hastalığına bağlı olmayan AF tanılı ve son 6 ay içinde kardiyoversiyon ve/veya kateter ablasyonu öncesi transözefageal ekokardiyografi (TEE) yapılmış 127 hasta dahil edildi. TEE'de sol atriyal apendikste trombüs varlığına göre olgular iki gruba ayrıldı. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanarak obez ve obez olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı, ek olarak bel çevresi ölçümleri de yapıldı. Ayrıca, 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ dokusunun kalınlığı hesaplandı.

Bulgular: Hastaların 48'i (%37.8) kadın, 79'u (%62.2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 65.82 ± 11.68 yıldı. Trombüs olan ve olmayan gruplar arasında sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ dokusu kalınlığı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.63). Buna karşılık trombüs tespit edilen olgularda BKİ (p=0.06) ve bel çevresi (p=0.08) daha az olma eğilimindeydi. Veriler yaş, cinsiyet, $CHA_2\ DS_2$ -VASc skoru ve sağ ventrikül serbest duvar ön yüzündeki epikardiyal yağ dokusu kalınlığına göre düzeltildiğinde obezlerde trombüs gelişme olasılığının anlamlı derecede azaldığı saptandı (p=0.05).

Sonuç: Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar kapak hastalığına bağlı olmayan AF'li hastalarda obezite ile trombüs varlığı arasındaki ilişkiyi BKİ, bel çevresi ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığını dikkate alarak değerlendiren ilk araştırmadır. Çalışmamızda "obezite paradoksu"nu destekler şekilde obezlerde sol atriyal apendikste trombüs gelişme olasılığının azaldığını saptadık.

Anahtar sözcükler: Atriyal fibrilasyon, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, obezite, obezite paradoksu, sol atriyal apendikste trombüs

SUMMARY

Evaluation of the Effects of Obesity and Epicardial Fat Tissue on Thrombus Development in the Left Atrium in Patients with Atrial Fibrillation

Background: Although obesity increases the frequency of atrial fibrillation (AF), there are studies showing better survival in obese AF patients. This is defined as the "paradox of obesity". In this study, we aimed to evaluate the relationship between obesity and thrombus formation in patients with non-valvular AF.

Materials and Methods: 127 patients with non-valvular AF who underwent transesophageal echocardiography (TEE) prior to cardioversion and/or catheter ablation in the last 6 months were included in the study. Patients were divided into two groups according to the presence of thrombus in the left atrial appendix. The body mass index (BMI) was calculated and the patients were divided into two groups as obese and non-obese. Waist circumference measurements were also performed. In addition, the thickness of epicardial adipose tissue in front of right ventricular free wall was calculated by 2D transthoracic echocardiography (TTE).

Results: The mean age of the patients was 65.82 ± 11.68 years. 48 of the cases (37.8%) were female and 79 (62.2%) were male. There was no significant difference between the groups with and without thrombus in terms of epicardial fat tissue thickness ($p = 0.63$). In contrast, BMI ($p=0.06$) and waist circumference ($p=0.08$) tended to be less in patients with thrombus. When the data were corrected according to age, sex, CHA_2 DS_2 -VASc score and epicardial adipose tissue thickness, the probability of thrombus development was significantly reduced in obese ($p = 0.05$).

Conclusion: To our knowledge, this is the first study to evaluate the relationship between obesity and the presence of thrombus in patients with non-valvular AF by considering BMI, waist circumference and epicardial fat tissue thickness. In our study, we found that the possibility of thrombus development in the left atrial appendix is reduced in obese patients. This result was consistent with the "obesity paradox".

Key words: Atrial fibrillation, epicardial adipose tissue thickness, obesity, obesity paradox, thrombus in left atrial appendix

KAYNAKLAR

1. Li YG, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation: State of the art. International Journal of Cardiology. 2019;287:201-9.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(21):e1-e76.
3. Alshehri AM. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. Journal of Family & Community Medicine. 2019;26(2):92.
4. Wolf PA, Benhamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham study. American Heart Journal. 1996;131(4):790-5.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2016;50(5):e1-e88.
6. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. Neurology. 1978;28(10):973-4.
7. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. Circulation Research. 2017;120(9):1501-17.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019.

9. Gedik VT, Demir Ö, editors. Klinik Endokrinoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2017:265-302

10. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. CURRENT Medical Diagnosis & Treatment. 57 ed. United States of America McGraw Hill Education 2018:1279-82

11. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. Journal of the American Heart Association. 2014;3(2):e000582.

12. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7- year prospective study. Obesity Research. 1997;5(1):16-23.

13. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obesity Research. 2003;11(2):304-10.

14. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(25 Part B):2985-3023.

15. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, Corsi MM, Morricone L, Ambrosi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. International Journal of Cardiology. 2007;121(1):132-4.

16. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. American Heart Journal. 2007;153(6):907-17.

17. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(11):5163-8.

18. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. Journal of American Society of Echocardiography. 2009;22(12):1311-9; quiz 417-8.

19. Wang L, Du X, Dong JZ, Liu WN, Zhou YC, Li SN, Guo XY, Jiang CX, Yu RH, Sang CH, Tang RB, Long DY, Liu N, Bai R, Macle L, Ma CS. Body mass index and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the China atrial fibrillation registry study. Clinical Research in Cardiology. 2019:01-10

20. Pandey A, Gersh BJ, McGuire DK, Shrader P, Thomas L, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Sun S, Burton P. Association of body mass index with care and outcomes in patients with atrial fibrillation: results from the ORBIT-AF registry. Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology. 2016;2(3):355-63.

21. Inoue H, Kodani E, Atarashi H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H, Investigators J-RR. Impact of body mass index on the prognosis of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. The American Journal of Cardiology. 2016;118(2):215-21.

22. Senoo K, Lip GY. Body mass index and adverse outcomes in elderly patients with atrial fibrillation: The AMADEUS Trial. Stroke. 2016;47(2):523-6.

23. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials. Stroke. 2017;48(4):857-66.

24. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, Hanna M, Hijazi Z, Jansky P, Lopes RD, Wallentin L. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. European Heart Journal. 2016;37(38):2869-78.

25. Wang J, Yang Y-m, Zhu J, Zhang H, Shao X-h, Tian L, Huang B, Yu L-t, Gao X, Wang M. Overweight is associated with improved survival and outcomes in patients with atrial fibrillation. Clinical Research in Cardiology. 2014;103(7):533-42.

26. Ardestani A, Hoffman HJ, Cooper HA. Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation. The American Journal of Cardiology. 2010;106(3):369-73.

27. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370-5.

28. Mahajan R, Pathak RK, Thiyagarajah A, Lau DH, Marchlinski FE, Dixit S, Day JD, Hendriks JM, Carrington M, Kalman JM. Risk factor management and atrial fibrillation clinics: saving the best for last? Heart, Lung and Circulation. 2017;26(9):990-7.

29. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Atriyal Fibrilasyon Tedavisi İçin Görev Grubu. Atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzu. 2010.

30. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace. 2006;8(11):935-42.

31. Best JG, Bell R, Haque M, Chandratheva A, Werring DJ. Atrial fibrillation and stroke: a practical guide. Practical Neurology. 2019;19(3):208-24.

32. January CT, Wann LS, Calkins H, Field ME, Chen LY, Furie KL, Cigarroa JE, Heidenreich PA, Cleveland JC, Jr., Murray KT, Ellinor PT, Shea JB, Ezekowitz MD, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2019.

33. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. The Lancet Neurology. 2018; 18(1): 117–126.

34. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. The American Journal of Cardiology The American Journal of Cardiology. 2019;123(12):2051-7.

35. Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke. 2007;38(2 Suppl):624-30.

36. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. Journal of Applied Physiology. 1992;72(2):787-95.

37. Van Der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Visser M. Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. British Journal of Nutrition. 1993;70(1):47-58.

38. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis I, Bosello O. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. International journal of obesity and related metabolic disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity. 1993;17(4):209-14.

39. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA. 2016;315(21):2284-91.

40. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-6.

41. Satman I, Grubu T. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the internet]. 2011.

42. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2014;4(6):416.

43. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 11 ed: Elsevier; 2019:825-38

44. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. The Journal of Clinical Investigation. 2003;112(12):1785-8.

45. Özbayer C, Yağcı E, Kurt H. Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinikleri.1(2):27-36.

46. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. Arrhythm Electrophysiol Review. 2019;8(1):28-36.

47. Pouwels S, Topal B, Knook MT, Celik A, Sundbom M, Ribeiro R, Parmar C, Ugale S. Interaction of obesity and atrial fibrillation: an overview of pathophysiology and clinical management. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2019;17(3):209-23.

48. Berkovitch A, Kivity S, Klempfner R, Segev S, Milwidsky A, Erez A, Sabbag A, Goldenberg I, Sidi Y, Maor E. Body mass index and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged adults. The American Heart Journal. 2016;173:41-8.

49. De Sensi F, Costantino S, Limbruno U, Paneni F. Atrial fibrillation in the cardiometabolic patient. Minerva Medica. 2019;110(2):157.

50. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(20):2159-69.

51. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(5):565-71.

52. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, Buring JE, Albert CM. The long-and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study). Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(21):2319-27.

53. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2004;292(20):2471-7.

54. Shakiba M, Soori H, Mansournia MA, Nazari SSH, Salimi Y. Adjusting for reverse causation to estimate the effect of obesity on mortality after incident heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Epidemiology and Health. 2016;38: e2016025

55. Lawlor DA, Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Reverse causality and confounding and the associations of overweight and obesity with mortality. Obesity. 2006;14(12):2294-304.

56. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, Cairns BJ, Huxley R, Jackson CL, Joshy G. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. The Lancet. 2016;388(10046):776-86.

57. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation. 2003;108(20):2460-6.

58. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. The Journal of Physiology. 2017;595(12):3907-17.

59. Kessels K, Cramer MM, Velthuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. Heart. 2006;92(7):962.

60. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 1989;43(9):490-9.

61. Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepicardial arrhythmia ablation. European Journal of Radiology. 2006;57(3):417-22.

62. Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Dykun I, Kara K, Moebus S, Jöckel K-H, Erbel R, Möhlenkamp S. Association of epicardial adipose tissue and left atrial size on non-contrast CT with atrial fibrillation: the Heinz Nixdorf Recall Study. European Heart Journal–Cardiovascular Imaging. 2014;15(8):863-9.

63. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. American Journal of Cardiology. 2004;94(8):1084-7.

64. Thanassoulis G, Massaro JM, O'donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, Wang TJ, Schnabel RB, Vasan RS, Fox CS. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010;3(4):345-50.

65. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(17):1745-51.

66. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, Tchou PJ, Chung MK. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010;3(3):230-6.

67. Zhu W, Zhang H, Guo L, Hong K. Relationship between epicardial adipose tissue volume and atrial fibrillation. Herz. 2016;41(5):421-7.

68. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2008;1(1):62-73.

69. Yaghi S, Kamel H. Stratifying Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond Clinical Risk Scores. Stroke. 2017;48(10):2665-70.

70. Ito T, Suwa M. Left atrial spontaneous echo contrast: relationship with clinical and echocardiographic parameters. Echo Research and Practice. 2019; 6(2): R65–R731

71. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Journal of the American Society of Echocardiography. 2013;26(9):921-64.

72. Zhang E, Liu T, Li Z, Zhao J, Li G. High CHA2DS2− VASc score predicts left atrial thrombus or spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography. International Journal of Cardiology. 2015;184:540-2.

73. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WW, Gabriel RS, Wazni OM, Bhargava M, Saliba WI, Thomas JD. Role of the CHADS2Score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(22):2032-9.

74. Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, DeFronzo RA. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? Metabolism. 1995;44(12):1617-25.

75. Cohoon KP, McBane RD, Ammash N, Slusser JP, Grill DE, Wysokinski WE. Relationship between body mass index and left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2016;41(4):613-8.