

Atriyal Fibrilasyon Gelişmesinde Oksidatif Stresin Önemi

Meral Ekim¹

Hasan Ekim²

Özet

En sık görülen kardiyak ritim bozukluğu olan atriyal fibrilasyon (AF), hızlı ventriküler yanıtı, diskoordine ve düzensiz supraventriküler bir aritmidir. AF olan hastalarda inme en önemli yan etkidir ve inmenin önlenmesi için çoğu durumda ömür boyu antikoagülan tedavi gerekir. Diğer AF komplikasyonları arasında kalp hastalığı (kardiyomyopati, ventriküler taşikardi) ve ikincil kalp yetersizliği vardır. AF'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır, ancak klinik çalışmalar oksidatif stres belirteçleri ile AF arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin, AF etiolojisinde ve kalbin elektriksel ritminde önemli olduğu gösterilmiştir. Önemli sayıda kanıt, oksidatif stresin atriyal remodelling patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını gösterdiğinden aritmi tedavisi için olası bir üst terapötik hedef olarak oksidatif stres düşünülebilir. Ancak, oksidatif stres ile AF ilişkisi hakkında geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Giriş

En sık görülen kardiyak ritim bozukluğu olan atriyal fibrilasyon (AF), hızlı ventriküler yanıtı, diskoordine ve düzensiz supraventriküler bir aritmidir. AF'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır, ancak birçok çalışma oksidatif stresin AF'nin bir aracı olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, klinik çalışmalar oksidatif stres belirteçleri ile AF arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (1). AF sonucu atriyumda düzensiz yönde ilerleyen

-
- 1 Doç. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, e-mail: meralekim@yahoo.com
 - 2 Prof. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

disorganize atriyal depolarizasyonlara yol açan elektriki dalgalanmalar olduğundan etkin bir atriyal kasılma oluşmaz (2). AF gelişiminde altta yatan çok çeşitli patofizyolojik mekanizmaların rolü vardır; ancak bu mekanizmaların çoğundan kardiyak remodeling sorumludur. Kardiyak remodeling, özellikle atriumdaki yapısal ve elektriksel değişiklikler nedeniyle AF gelişmesine yol açar. Miyositlerdeki ve hücre dışı matristeki değişiklikler ve fibröz doku birikimi sonucu yapısal remodeling gelişmektedir. Taşikardi ve refrakter periyodun kısalması da elektriksel remodeling gelişmesine neden olur (3).

Atriyal Fibrilasyon Gelişmesine Yol Açan Mekanizmalar

AF gelişimi için önerilen mekanizmalardan biri de atriyal duvar gerilimidir. Atriyal duvar gerilimi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive eder ve duvar gerilimi nedeniyle anjiyotensin II ve dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ (TGFB1) seviyeleri artar. Anjiyotensin II, fibroblast proliferasyonuna yol açarak dokuda fibrozis oluşumuna neden olur, bu nedenle AF'de bulunan patoanatomik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (4). Atriyal kas kaybına yol açan atriyal fibrozis ve atriyum dilatasyonu AF'ye zemin hazırlar. AF'de sıklıkla atriyal fibrozis, azalmış atriyal kas kütlesi ve atriyal dilatasyonla karşılaşılır. Bu fizyopatolojik değişikliklerin çoğundan RAAS'ın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum AF'nin başlamasında ve elektrofizyolojik remodelling gelişmesinde önemli bir rol oynar. Atriyal miyositlerdeki hücre içi kalsiyum yüklenmesi, aksiyon potansiyeli süresini ve atriyal refrakter periyodu kısaltarak AF'nin gelişmesinde ve sürdürülmesinde rol oynar (5). Anjiyotensin II, sarkoplazmik retikulumdan spontan kalsiyum salınımını artırarak ve fibroblast proliferasyonunu tetikleyerek AF'nin gelişmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar.

AF'nin yaygın olduğu durumlarda kompleman aracılı inflamasyonda rol oynadığı düşünülen C reaktif protein (CRP) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (6). İnflamasyon mikroorganizmaların veya toksinlerin sellüler yapılarla hasar vermesinin engellenmesi ya da hasar nedeniyle oluşan nekrotik ve ölü dokuların uzaklaştırılması gayesiyle geliştirilmiş koruyucu bir cevap olup, kan damarları ve lökositlerin önemli görevleri olduğu karmaşık bir olaydır (7).

Başlıca Risk Faktörleri

AF gelişmesinde başlıca risk faktörleri arasında altta yatan kalp ve akciğer hastalığı, hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, obezite ve obstrüktif uyku apnesi bulunmaktadır. Atriyal iskemi, inflamasyon, alkol ve madde kullanımı, hemodinamik stres,

nörolojik ve endokrin hastalıklar, genetik faktörler ve ileri yaş AF için tetikleyici faktörlerdir (3,8). Yaşlanma ve atriyum hastalıkları bağ dokusu elemanlarında ve skar dokusunda artışa neden olur. Fibrotik dokuda ileti yavaşladığından hücreler arasındaki etkileşim bozulur. Obezite, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı AF gelişmesinde modifiye edilebilen risk faktörleridir (3). Kardiyotorasik cerrahide AF gelişmesine yol açabilir. Nitekim AF, kardiyotorasik cerrahisi sonrası hastaları etkileyen en yaygın aritmidir ve artan inme ve ölüm riski ile ilişkilidir (9). İnme, kardiyojenik şok ve ventriküler disritmi gibi yaşamı riske sokan komplikasyonları tetikleyebileceğinden, postoperatif AF gelişmesi tolere edilebilen geçici bir komplikasyon olarak görülmemelidir (10).

AF Olan Hastaların Tedavisi

AF olan hastalarda inme en önemli yan etkidir ve inmenin önlenmesi için çoğu durumda ömür boyu antikoagülan tedavi gerekir (3). Yaşlılarda gelişen inmelerin dörtte birinden de AF sorumludur (11). Diğer AF komplikasyonları arasında kalp hastalığı (kardiyomyopati, ventriküler taşikardi) ve ikincil kalp yetersizliği vardır (8). Ayrıca, mitral stenozu ya da aort stenozu olan hastalarda AF gelişmesi akut akciğer ödemeine yol açabilir. Özellikle AF olan yaşlılarda kolaylıkla kalp yetersizliği gelişebilir. Ventrikül hızının süratli olması koroner arterlerin diyastolik doluşlarını da olumsuz yönde etkileyerek angina pektorisine yol açarak yaşam kalitesini bozabilir (11). Hızlı ventrikül yanıtı kronik AF olan hastalarda dilate kardiyomyopati gelişebileceğini akılda tutmalıyız. Ventrikül hızı kontrol altına alındığında sol ventrikül işlevinin de dramatik olarak düzeldiği gözlenebilir. Bu nedenle AF olan hastaların tedavisi ihmal edilmemelidir.

AF, etiyojisine katkıda bulunan çok sayıda (iskemik, metabolik, inflamatuvar, yapısal) mekanizma nedeniyle tedavisi zor bir hastalıktır (12). AF ile bağlantılı komplikasyonlardan kaçınmak için ventrikül hızı kontrol altına alınmalı, eşlik eden kardiyak hastalıklar tedavi edilmeli ve gereğinde antitrombotik profilaksi sürdürülmelidir. Tedavi metotları arasında kardiyoversiyon, ablasyon ve diğer girişimsel kardiyak prosedürler ile anti-aritmik ve anti-koagülan ilaç tedavisi bulunmaktadır (3). İlaç tedavisinde amaç ventrikül hızını normal düzeye gelmesini sağlamak, ritmi kontrol altına almak, AF nedeniyle gelişen staz nedeniyle oluşması muhtemel tromboembolik komplikasyonları önlemektir (2). Semptomatik AF atakları olan pek çok hastada aynı zamanda asemptomatik AF dönemleri de olabilmektedir. Prognoz açısından farklılık olmadığı için asemptomatik bile olsa AF mutlaka tedavi edilmelidir (11).

Çeşitli AF modellerinden ve klinik sunumlardan miyositlerin ortak elektrofizyolojik özellikleri olmasına rağmen, tüm hastaların aynı müdahalelere eşit yanıt vermesini beklemek gerçekçi değildir. Bu nedenle, inflamatuvar bir etiyojiye sahip AF'si olan hastalar, antiinflamatuvar tedavilere daha iyi yanıt verebilirken, kapak hastalığına sekonder genişlemiş atriümü olan hastalarda ameliyat gerekebilir. Bazıları ablasyona diğerlerinden daha iyi yanıt verebilir (12). Kateter ablasyonu uygulanmasında amaç, fokal deşarjların yayılmasını önlemek veya AF'nin re-entry devrelerini bloke etmek için kalpte skar dokusu oluşturmaktır. Gerek ilaç gerekse kateter ablasyonu ancak sınırlı bir başarılı elde edilmesinin başlıca nedeni AF gelişmesinde altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların göz önüne alınmamasıdır (1).

Antikoagulan Tedavinin Önemi

Özellikle AF olan hastalarda ventrikül hızını ve ritmi ayarlamak önemlidir. Hız/ritm tedavisine antikoagulan tedavinin eklenmesiyle serebrovasküler olayların riski de önemli ölçüde azalmaktadır. AF olan hastalarda tromboembolik komplikasyonları önlemek amacıyla uzun süredir oral antikoagulan olarak varfarin sodyum (coumadin) kullanılmıştır. Son zamanlarda uygulanmaya başlayan yeni direkt oral antikoagulanlar (rivaroksaban, apikasaban, edoksaban ve dabigatran) varfarinin yerini almaya başladı. Yeni direkt oral antikoagulan ilaçların varfarine göre ilaç-gıda etkileşiminin daha az olması yaşlı hastalarda bir avantaj gibi görünse de son dönem böbrek yetmezliğinde yeni oral antikoagulanlar sakıncalıdır.

Yaşam Tarzı Değişikliklerinin Önemi

Yaşam tarzı, diyet ve risk faktörlerinin değiştirilmesi, tamamlayıcı ve umut verici bir yaklaşımdır (13). Kapsamında sızma zeytinyağı ve sağlığa yararlı çeşitli kuruyemişler bulunan Akdeniz diyetinin benimsenmesinin AF riskini azalttığı (14) ve AF olanlarda spontan olarak sinüs ritmine dönme olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (15). Ayrıca, antioksidan bakımından zengin gıdaların olduğu Akdeniz diyetine uzun süreli uyum, kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif AF insidansında azalma ile de ilişkilendirilmiştir (16).

D vitamininin direkt ve indirekt olarak kalbi koruyucu etkileri vardır. D vitamininin indirekt kardiyoprotektif etkileri belirli mekanizmalarla açıklanmaktadır. D vitamini kan basıncının düzenlenmesini sağlar ve renin aktivasyonunu engelleyerek kardiyak hipertrofiyi önler, matriks metaloproteinaz 2 (MMP2) ve MMP9 üretimini azaltarak vasküler kalsifikasyon oluşumunu engeller, glisemik kontrol sağlar (17). D vitamini eksikliğinin, TGFβ1 ekspresyonunda artışa neden olarak, atriyal fibrozisi ve iletim heterojenitesini arttırarak AF'ye yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir.

Tüm bunlar göz önüne alınırsa D vitamini eksikliğinin hipertansif hastalarda AF gelişme riskini katkısı muhtemeldir. Bundan dolayı güneşli havalarda açık havada egzersizler yapmak ve denizde yüzmek sağlığımız için ihmal edilmemelidir.

Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Rolü

DeneySEL ve klinik veriler, AF gelişimini ve devamını destekleyen elektrofizyolojik ve yapısal anormallikleri içeren atriyal remodelling gelişmesinde oksidatif stresin rolü olduğunu göstermiştir. Atriyal remodelling ve oksidatif stres arasındaki mekanik bağlantılar, altta yatan birkaç hastalık nedeniyle karmaşıktır ve koşullar bu yolları etkileyebilir. Bu nedenle, bu ortamda antioksidan müdahalelerin geliştirilmesi zor olmaya devam etmektedir. Klasik antioksidan bileşiklerin yanı sıra, antiinflamatuvar ve antioksidan dahil olmak üzere pleiotropik etkileri olan çeşitli ajanlar, değişken sonuçlarla deneySEL ve klinik ortamlarda test edilmiştir (18).

Hem AF hem de kalp yetmezliği, aşırı miktarda reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkilidir. ROS, re-entry ve odak aktivitesine neden olabildiğinden aritmeye neden olabilir (19). Aktive polimorfonükleer nötrofillerden salınan bir enzim olan miyeloperoksidaz (MPO), AF gelişmesine yol açan atriyal fibrozis ve remodelling ile ilişkilendirilmiştir (20). MPO, çeşitli hücrelerde hücre içi sinyal kaskadlarını etkileyen ve pro-metaloproteinazların aktivasyonunu ve atriyal aritmilerle sonuçlanan atriyal kollajen birikimini ilerleten hipokloröz asit (HOCl) gibi reaktif türlerin oluşumunu katalize eder. HOCl, bakteri ve virüsler gibi ajanlara karşı savaşarak organizmayı koruyan lökositler tarafından üretilen zayıf bir asittir. DeneySEL olarak MPO eksikliği oluşturulan farelerin AF gelişmesinden korunduğu gözlemiştir (21). AF'li hastalarda, kontrol deneklerine kıyasla daha yüksek plazma MPO konsantrasyonlarına ve sağ atriyal dokuda daha büyük bir MPO yüküne sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, kalp ameliyatı geçiren hastalardan alınan sağ atriyal dokuları inceleyen yakın tarihli bir çalışma, monoamin oksidazın, glutatyon peroksidaz ile birlikte postoperatif AF ile ilişkili insan miyokardında önemli bir ROS kaynağı olduğunu göstermiştir (22).

Oksidatif stres, aşırı ROS üretiminin kardiyomiyositlerde, kardiyomiyosit eşleşmesinde ve hücre dışı matriste çeşitli iyonik akımları değiştirerek hem re-entry hem de odaksal aktiviteye neden olabileceği dikkate alındığında aritmogenik görünmektedir (19). Oksidatif stres biyobelirteçleri ile AF arasındaki neden-sonuç ilişkisi net değil ise de birkaç oksidatif stres biyobelirteçleri, AF gelişimi ve kalıcılığı, AF yükü ve ciddiyeti ve ayrıca AF nöksleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hipertansiyon, konjestif kalp

yetmezliği, diyabet, obezite, artan epikardiyal yağ dokusu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi AF'ye zemin hazırlayan birkaç ilişkili durumun da artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğu bir gerçektir (18).

Ekstrasellüler matrisin (ECM) biyofiziksel özellikleri, kalpteki aksiyon potansiyelinin yayılmasını etkileyebilen önemli faktörlerdir. Örneğin, miyokard enfarktüsü sonrası artmış miyokard fibrozisi ve skar dokusu oluşumunda görülen ECM'de artan kollajen birikimi, aksiyon potansiyelinin yayılmasına bir engel oluşturabilir ve yeniden girişe (re-entry) katkıda bulunabilir (23). Ek olarak, kollajen birikimi, miyositler arasındaki elektriksel bağlantıyı azaltabilir ve kalp bölgesinde kaynaktan-yayma etkisini azaltarak odaksal aktiviteleri kolaylaştırabilir (24). Fibroblastların çoğalması ve bunların miyofibroblastlara dönüşmesi, artan ektoptik aktivite yoluyla potansiyel olarak aritmojenik olan miyosit-fibroblast eşleşmesi ile ilişkili olabilir (25). Boşluk bağlantıları, elektriksel bir sinsityuma izin veren hücreler arasındaki iletim yollarını oluşturan kalbin tüm bölümlerindeki kanallardır ve boşluk bağlantı fonksiyonu miyositlerin elektriksel eşleşmesini etkileyen bir diğer önemli faktördür. Oksidatif stres boşluk bağlantı iletimini bozar (19).

AF Gelişme Mekanizması

Fokal taşikardiler ve re-entry hücresele düzeyde elektrofizyolojik ve moleküler değişiklikler ile karakterize olan AF'nin devamını sağlar. Atriyal hızın fazla olması hücre içi kalsiyum yüklenmesine o da kalsiyum akımının voltaj-bağımlı inaktivasyonuna yol açar. Kalsiyum akımında azalma atriyal aktivasyon potansiyel süresinde ve refrakterlikte azalmaya böylece AF devamına sebep olur. AF'nin devam etmesi elektriki ve anatomik değişiklikleri beraberinde getirerek AF'nin daha da kalıcı hal almasına neden olur (26).

AF'yi başlatan mekanizma pulmoner venlerde olduğu gibi yüksek hızda elektriki uyarılar çıkaran tek bir otomatik odak olabileceği gibi atriyum içindeki bir makro ya da mikro re-entran devre de olabilir (27). Başlıca AF odakları pulmoner venler, vena kava superior, Marshall ligamenti, krista terminalis, koroner sinüs, sol atriumun serbest arka duvarında yer alır. Hızlı atriyal odakların pulmoner venlerde bulunmaktadır. Histopatolojik tetkikler atriyal kas hücrelerinin pulmoner ven içerisine doğru yayıldığını göstermiştir (26). Pulmoner venin endotelinden sol atriyumun endokardına geçişte elektriki ve iyonik içerik bakımından farklı vasıflara sahip olan iki dokunun kesişimi AF gelişimine uygun ektoptik odak gelişimi için uygun bir yer oluşturmaktadır. Pulmoner ven aktivitesinin AF'da yalnız başlatıcı değil, sürdürücü etkisi de olduğu düşünülmektedir (27). Nitekim cerrahi

enasında uyguladığımız ablasyondan kronik AF'si olan kapak hastalarında olumlu sonuçlar almaktayız.

Atriyal remodelling, AF gelişimini ve devamını destekleyen elektrofizyolojik ve yapısal anormallikleri içerir. Deneysel ve klinik veriler, oksidatif stresin atriyal remodelling patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir (13). Son deneysel kanıtlar, mitokondriyal ROS üretimine yol açan mitokondriyal disfonksiyonun, Ca²⁺ sızıntısını ve AF gelişimini kolaylaştıran ryanodin reseptörü oksidasyonunda rol oynadığını düşündürmüştür (28).

ROS, fibroblast proliferasyonunu ve tip I kollajen gen ekspresyonunu artırarak AF'nin bilinen bir nedeni olan fibrozisi artırır (29). Ayrıca, oksidatif stres Virchow triadlarının (staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilité) üç ögesini de etkilediğinden AF olgularında tromboembolizm patogenezinde önemli bir rolü muhtemeldir (1).

Oksidatif stres, aşırı miktarda ROS ile sonuçlanan üretim ve nötralizasyon arasındaki dengesizliği ifade eder ve hücrenin doğal antioksidan savunma mekanizmalarını aktive etmek, yararlanılabilecek başka bir potansiyel terapötik yaklaşım gibi görünmektedir (1). AF ortamında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz, nitrik oksit sentaz ayrışması, mitokondriyal işlev bozukluğu, miyeloperoksidaz ve monoamin oksidazı da kapsayan çeşitli reaktif oksijen türlerinin (ROS) kaynakları bildirilmiştir. NADPH oksidaz, atriyal oksidatif stresin önemli bir katkısını temsil eder. Hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon ve artan plazma yağ asidi seviyeleri gibi çeşitli ilişkili durumlar, NADPH oksidaz aktivasyonuna yol açan anjiyotensin II seviyelerini artırır. Miyokardiyal NADPH oksidaz ve disfonksiyonel NOS'un, AF ortamında insan atriyal dokusunda süperoksit oluşumuna ve oksidatif hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (30). Bu bulgulara uygun olarak, atriyal NADPH aktivitesi kalp cerrahisinden sonra gelişen AF ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (31). Tüm ROS kaynakları arasında, mitokondri ve NADPH oksidaz enzimi, AF için en çekici terapötik hedefler gibi görünmektedir. NADPH oksidaz aktivitesinin AF'de arttığı gösterilmiştir (32). NADPH oksidaz, postoperatif AF gelişimi ile de ilişkilidir (32). Bu nedenle, NADPH oksidazın inhibisyonu, AF'nin birincil önlenmesi ve postoperatif AF için etkili bir tedavi olabilir (33). Miyokart hücrelerinin mitokondrileri kardiyak ROS'un ana kaynaklarıdır. Kalp hücrelerine ek olarak, AF sırasında kalbe toplanan makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler gibi enflamatuar hücreler, aritmiye neden olan aşırı ROS'un önemli kaynakları olabilir (1).

Oksidatif stres ve ROS klinik-deneysel araştırmalarda AF etiyojisinde ve kalbin elektriksel ritminde önemli olduğu gösterilmiştir (34). Oksidatif

stresin serum belirteçlerinin AF'li hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (35). İnsanda AF, antioksidan genlerin ifadesinde önemli bir azalmanın yanı sıra ROS ile ilgili beş genin ifadesinde önemli bir artışla ilişkilidir ve bu, AF'de prooksidasyon durumuna doğru bir kaymayı destekler (36). ROS yükselmesi, kardiyomiyositlerdeki birkaç iyonik akımı etkiler. ROS'un toplam ve geç Na⁺ akımı üzerindeki etkisi önemlidir ve aritmojenik olabilir (19).

ROS, geç Na⁺ akımı, L tipi Ca²⁺ akımı, SR'den Ca²⁺ sızıntısı ve NCX aktivitesindeki artışlarla tüm ana iyonik akımları etkileyebilir. ROS, tepe sodyum akımını ve SERCA aracılı SR Ca²⁺ alımını azaltır. Tüm bu değişikliklerin hücre içi Ca²⁺ seviyelerini artırması, aksiyon potansiyeli süresini uzatması, iletim hızını azaltması ve tetiklenen aktiviteyi ve yeniden girişi kolaylaştırması muhtemeldir (19).

Sonuç

Önemli sayıda kanıt, oksidatif stresin atriyal remodelling patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını gösterdiğinden aritmi tedavisi için olası bir üst terapötik hedef olarak oksidatif stres düşünülebilir. Bununla birlikte, bu patolojik sürecin moleküler yolları karmaşıktır ve altta yatan farklı substratlara ve eşlik eden hastalıklara bağlıdır (18). Aşırı miktarda ROS'un kardiyomiyositlerdeki iyonik akımların birçoğunu, kardiyomiyosit eşleşmesini ve hücre dışı matrisin önemli öğelerini değiştirerek hem yeniden giriş hem de odak aktivitesine neden olabileceği gösterildiğinden AF gelişimin altında yatan yapısal ve kontraktıl değişiklikler oksidatif stresle ilişkili olması muhtemeldir (12). Ancak, deneysel araştırmalar, AF oluşumunda oksidatif stresin kritik bir rol oynadığını desteklemekteyse de antioksidanların kullanıldığı klinik araştırmalarda etkin bir terapötik sonuç alınamamıştır (1).

Günümüzde maalesef, aritmi için mevcut tedavilerin belirli sınırlamaları vardır. Aritmi tedavisi için yeni, etkili terapötik hedefler belirlemek için, aritmi oluşum mekanizmaları ve oksidatif stres ile AF ilişkisi hakkında geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Sovari AA, Dudley SC. Antioxidant therapy for atrial fibrillation: lost in translation? *Heart*. 2012;98:1615–1616.
2. Kırallı K. Atriyal Fibrilasyonun Tanımlanması. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2008, 1,4-6.
3. Çamcı G, Oğuz S, Atriyal fibrilasyon ve kanıta dayalı bakım, “Kardiyovasküler hastalıklar ve güncel kanıta dayalı bakım uygulamaları”, Gün, Meral, Editör, Türkiye klinikleri, Ankara, ss.33-39, 2022.
4. Demir M, Uyan U, Melek M. The effects of vitamin D deficiency on atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):98-103. doi: 10.1177/1076029612453762.
5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.
6. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1689-1996.
7. Şentürk, N. Kütanöz inflamasyon. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2013;47(1), 28-36.
8. nesheiwat Z, Goyal A, jagtap M. Atrial fibrillation. *treasure Island (FL): stat-Pearls [Internet]*; 2021.
9. Rodrigo R. Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system. *Front Physiol*. 2012;3:93. doi: 10.3389/fphys.2012.00093. PMID: 22518106; PMCID: PMC3325031.
10. Özmen R, Güntürk İ, Tuncay A, Keleşoğlu Ş, Yazıcı C, Özocak O, et al. Postoperatif atriyal fibrilasyon gelişimini öngörmede albumin / globulin oranı erken prediktif bir belirteç olabilir mi? *Kocatepe Medical Journal*. 2022;23:107-114.
11. Adalet K. Yaşlılarda atriyal fibrilasyon. *Türk Kardiol Dern Ars* 2017;45(Suppl 5): 75-82.
12. Van Wagoner DR. Molecular basis of atrial fibrillation: a dream or a reality? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:667–669.
13. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res*. 2018;52(11-12):1199-1209. doi: 10.1080/10715762.2018.1500696.

14. Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Aros F, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation*. 2014;130:18–26.
15. Icerale S, Lucas LJ, Keast RS. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr Opin Biotechnol*. 2012;23:129–135.3-116.
16. Costanzo S, De Curtis A, di Niro V, et al. Postoperative atrial fibrillation and total dietary antioxidant capacity in patients undergoing cardiac surgery: The Polyphemus Observational Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1175–1182.e1.
17. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Ferná'ndez E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int*. 2006;69(8):1377-1384.
18. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res*. 2018;52(11-12):1199-1209. doi: 10.1080/10715762.2018.1500696. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30003814.
19. Sovari AA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:9656078. doi: 10.1155/2016/9656078.
20. Friedrichs K, Baldus S, Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation – role of reactive species and MPO. *Front Physiol*. 2012;203:214.
21. Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinke A, Hirsch-Hoffmann B, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):470-4. doi: 10.1038/nm.2124. Epub 2010 Mar 21. PMID: 20305660; PMCID: PMC2880896.
22. Anderson EJ, Efird JT, Davies SW, O'Neal WT, Darden TM, Thayne KA, et al. Monoamine oxidase is a major determinant of redox balance in human atrial myocardium and is associated with postoperative atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2014 Feb 26;3(1):e000713. doi: 10.1161/JAHA.113.000713. PMID: 24572256; PMCID: PMC3959694
23. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM, Hauer RN. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):589-606. doi: 10.1161/01.cir.77.3.589. PMID: 3342490.
24. Morita N, Sovari AA, Xie Y, Fishbein MC, Mandel WJ, Garfinkel A, et al. Increased susceptibility of aged hearts to ventricular fibrillation during oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Nov;297(5):H1594-605. doi: 10.1152/ajpheart.00579.2009.

25. Miragoli M, Salvarani N, Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue. *Circ Res.* 2007 Oct 12;101(8):755-8.
26. Kırılmaz A. Atriyal Fibrilasyonun Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2010;3(3).
27. Vural K. Atriyal Fibrilasyonun Mekanizması. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics.* 2008;1:7-16.
28. Xie W, Santulli G, Reiken SR, Yuan Q, Osborne BW, Chen BX, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2015 Jul 14;5:11427. doi: 10.1038/srep11427. PMID: 26169582; PMCID: PMC4501003
29. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J.* 1990;265:659-65.
30. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, Zhang MH, Kattach H, Ratnatunga C, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res.* 2005 Sep 30;97(7):629-36. doi: 10.1161/01.RES.0000183735.09871.61. Epub 2005 Aug 25. PMID: 16123335.
31. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, Casadei B. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):68-74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.085. PMID: 18174039.
32. Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, Honeycutt C, Diamandopoulos L, Fukai T, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9):1266-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538108. PMID: 16129811
33. Sovari AA, Morita N, Karagueuzian HS. Apocynin: a potent NADPH oxidase inhibitor for the management of atrial fibrillation. *Redox Rep.* 2008;13:242-5.
34. Hanikoğlu A, Vardar G, Delen E. Oksidatif Dengenin Bozulmasının Ateroskleroz Üzerine Etkisi. R. Akkaya, B. Akkaya (Ed.). 2022, Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar içinde (212-224). Ankara ; Bilgin Kültür Sanat Yayınları.
35. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, Kapan S, Turker Y, Varol E, Ozguner F, Dogan A, Ibrism E. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J.* 2008 Mar;29(5):625-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehn011. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263874.

36. Y. H. Kim, J. H. Lee, D. S. Lim et al., “Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans,” *Experimental and Molecular Medicine*, vol. 35, no. 5, pp. 336–349, 2003.