

PULMONER VENLER VE ATRIAL FİBRİLASYON

PULMONARY VEINS AND ATRIAL FIBRILLATION

Şahbender KOÇ

Hakkari Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Hakkari

Anahtar sözcükler: Aritmiler, Kardiyak, Atrial fibrilasyon, Ablasyon Teknikleri, Pulmoner venler

Key words: Arrhythmias, Cardiac, Atrial Fibrillation, Ablation Techniques, Pulmonary Veins

Geliş tarihi: 24 / 06 / 2011

Kabul tarihi: 16 / 11 / 2011

ÖZET

Atrial fibrilasyon (AF), adult yaşlarda yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan en sık görülen kalp ritm bozukluğudur. Pulmoner venlerin (PVs) belli şartlarda AF ye neden olabileceğinin tespit edimesini takiben bu durumun nasıl oluştuğunu araştırmaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Torasik venler, özellikle PVs elektriksel aktiviteye sahiptir ve bir çok çalışmaya konu olmuştur. PV lerin aritmojenik etkiye yol açması ile ilgili bir çok mekanizma ileri sürülmüştür. PV'lerin kolaylıkla indüklenebilir kardiyomyositler içermesi artmış otomatisite, trigger aktivite başlatma ve mikro-entrant çevrim oluşmasına neden olur. Farmakolojik tedavinin çoğu zaman başarısız olması girişimsel tedavilere ilgiyi artırmıştır. Ablasyon teknikleri AF tedavi yönetiminde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.

GİRİŞ

Atrial fibrilasyon (AF) belirgin morbidite ile birlikte olan, en sık rastlanan (%1-2) klinik aritmidir. AF inme riskinde 5 kat artışa neden olmakta ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmeye bağlanmaktadır. AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranlarında artış, kalp yetersizliği ve hastaneye yatış oranında artma, bozulmuş yaşam kalitesi, azal-

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent heart rhythm disorder in the adult population, which leads to high morbidity and mortality. The detection that the PVs could be responsible for AF under certain circumstances has been followed by much research to determine how this can occur. Thoracic veins, especially the PVs, are electrically active and have been the subject of several studies. Several mechanisms for PV arrhythmogenicity have been proposed. The PVs contained cardiomyocytes with easily inducible arrhythmogenic activity due to the enhanced automaticity, induction of triggered activity, and genesis of microentrant circuits. The failure of most of the time on pharmacologic treatments has increased interest in interventional treatments. The ablative techniques in managing of AF have been used with increasing frequency.

mış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. AF'li birçok kişide bazı kardiyak hastalıklar mevcut iken, paroksizmal AF'nin %30-45'i, persistan AF'nin %20-25'i, yapısal kalp hastalığı olmayan daha genç hastalardan oluşmaktadır(1,2).

1874 yılında Brunton ve Fayrer tavşan kalbinin kaviterinde tüm hareketler sona erdikten sonra bağımsız pulmoner ven pulsas-

yonları saptamışlardır. İki yıl sonra deneysel kedi çalışmalarında da benzer bulgu saptanmıştır. Daha sonra yapılan anatomik çalışmalarda bir çok memeli türünde pulmoner venlerin proksimal bölümünün sinüs venostan köken alan kardiyak kas hücrelerinden yapıldığı ve ven pulsasyonlarının bu hücrelerden kaynaklandığı saptanmıştır (3).

Yaklaşık 10 yıl önce Haissaguerre ve ark. (4), pulmoner ven (Pv)'den kaynaklanan ektojik atımların AF'in başlatıcısı veya aritmi oluşümünün tetikleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Bundan sonra yapılan çeşitli çalışmalarda toraks venlerinden köken alan ektojik odakların klinik olarak AF'nin başlamasında katkıda bulunduğu saptanmıştır (5,7). Bununla birlikte oluşum mekanizması hakkında veriler azdır. Atrial aritmi uyarımının oluşum mekanizması hakkında halen tartışmalar sürmektedir. Öne sürülmüş mekanizmalar artmış otomasite, tetiklenmiş aktivite (8,9) ve toraks venlerinin miyokardial kılıfları içinde oluşan mikro re-entri'dir (10,11).

Pulmoner ven anatomisi ve atrial fibrilasyon

Tüm sol atrium, embriyolojik olarak pulmoner ven antrumlarından oluşur ve pulmoner ven endoteli içerir. Çeşitli çalışmalarda AF oluşum mekanizmaları bu noktalardan açıklanmaya çalışılsada neden bazı insanlarda Pv'lerin aritmojenik olduğu halen net olarak bilinmemektedir.

Hassink ve ark. (12), 20 kişi üzerinde yaptıkları otopsi çalışmasında AF'si olmayanlarda Pv'lerinin %89'unda atrial miyokardın Pv içine yayılım gösterdiği saptanmıştır. AF hastalarında ise atrial miyokard daha sıklıkla (%100) ven içine yayılım göstermiştir. Miyokard dokusu AF hastalarında Pv içine ortalama 10.4 mm yayılım gösterirken AF'si olmayanlarda ortalama 8.7 mm yayılım gösterdiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak

özellikle sol süperior pulmoner ven 15.1 mm miyokardial yayılım ile en belirgin farklılık gösteren ven olarak saptanmıştır. Anatomik çevre, fibrosis, miyokardın sürekli olmamasının aritmojenik substrat görevi görmesi olasılık dahilindedir.

En uzun miyokardiyal kılıfı olan pulmoner ven (sol superior-yaklaşık 1.8 cm) de en sık ektojik fokus saptanmış, en kısa kılıfı olan (sağ inferior-yaklaşık 0.8 cm) ise en az elektriksel anomalilik saptanmıştır. Kalınlık olarak yine sol superior ven sol atrium birleşim yeri (yaklaşık 3.7 mm) iken en ince kısım sol inferior pulmoner ven sol atrium birleşim yerinde (yaklaşık 1.2 mm) saptanmıştır. AF hastalarında daha sıklıkla miyokardial dokunun kesintili olma durumu, hipertrofi ve Pv miyokardında daha yüksek derecede fibrosis saptanmıştır ve bu durumlar bakımından pulmoner venler içinde bir farklılık saptanamamıştır. Atrial miyokard en sık superior sol Pv içine doğru yayılmaktadır ki, klinik çalışmalarda da süperior venlerin inferior venlere göre daha fazla AF başlamasında etken olduğu ve en sık fokal tetikleyici bölge olarak ta sol süperior bölge saptanmıştır (13,14).

Fokal kaynaklar

Pv miyokardial hücrelerinin kendiliğinden aritmi oluşumuna katkıda bulunduğu dair veriler giderek artmaktadır ve bu özelleşmiş miyositler değişen otonomik tonus durumunda aşırı biçimde uyarılır olabilmektedirler (15,16). Pv kardiomyositlerinin kendine özgü elektrofizyolojik özellikleri Pv'lerin yoğun otonomik innervasyonu ile birleştirildiğinde çevresindeki posterior sol atrium da oldukça aritmojenik bir bölge oluşmaktadır (17-20).

İnsan kalbinde atrial fibrilasyonun çoklu kanal haritalanması, AF oluşumunda daha çok reentri mekanizmasını düşündürmekle birlikte, paroksizmal atrial fibrilasyon, hasta-

ların çoğunda fokal kaynaklar tarafından başlatılır. Bu fokal kaynaklar genellikle pulmoner venlerde lokalizedir ve farklı radyofrekans enerji uygulamaları ile başarılı biçimde tedavi edilebilir. Pulmoner venlerde aritmojenite mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (21). Pulmoner venler AF'yi başlatan spontan elektriksel aktivitenin önemli kaynaklarıdır. Bu aktivite kendini izole extrasistol veya yavaş /hızlı atrial ritm olarak gösterebilir. Ek olarak fokal olarak sürdürülen AF biçiminde saptanan saatler, günler hatta daha uzun süreli olarak süren, hızlı fokal elektriksel aktiviteler saptanabilir. Kronik AF hastalarının cerrahisi sırasında yüksek yoğunluklu haritalama çalışmalarında Pv bölgelerinden alterne, aralıklı ve sürekli olarak hızlı elektriksel aktiviteler saptanmıştır. Diğer çalışmalar da Pv'lerin distal-paroksizmal aktivasyonu ile birlikte aralıklı paroksizmal kısa siklus uzunluğa sahip atımlar saptanmış olup bu atımlar AF'nin sürmesinde rol oynayabilmektedir. Veriler pulmoner ven (Pv)'lerin sürekli otomastite yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir (22).

Refrakter periyod

Normal kontrol grubunda bile Pv miyositlerinin intrinsik pace maker aktivitesi dışında refrakter periyodu, bitişik sol atrium (La) miyositlerinden daha kısa olması nedeniyle re-entri veya hızlı tetiklenmiş aktiviteye eğilim oluşturmaktadır. AF hastalarında efektif refrakter periyod normal kontrollere göre iletim özelliklerinde belirgin heterojenite ve dirençle birlikte daha düşüktür (23). Chen ve ark. (24), distal Pv'in bitişik sol atrium bölgelerine göre belirgin olarak daha kısa refrakter periyotlara sahip olduğunu göstermişlerdir. Jais ve ark. (25) da, AF'li hastaların Pv lerinde daha kısa refrakter period, sol atriuma daha sık ve daha büyük dekrmental ileti ve Pv'lerde daha çok extrastimulus saptamışlardır. Daha kısa coupling

(ikilenme) süresinde, dairese I aktivasyon sırasında artmış kompleksite, fraksiyonlanma, potansiyellerin ikiye katlanması görülür.

Pulmoner vende reentri

Atrial fibrilasyon mekanizması olarak çoklu reentri dalgacıkları kavramı Moe ve Abildskov tarafından 1959 yılında ortaya atılmış ve 1985 yılında Allesie ve ark. tarafından deneysel olarak ispatlanmıştır. Kurnagai ve ark. (26) da, Pv'den kaynaklanan reentri aritmi mekanizmasında etkin rol aldığını belirtmişlerdir. Pv aritmojenitesinde: 1-Pv distalinde proximaline doğru artan refrakterlik gradienti 2-Pv içinde direkt iletimde gecikme 3-Pv'de programlı extrauyarı ve spontan ektopi ile birlikte oluşabilen periferik ileti 4-Pv-La birleşiminde giriş ve çıkış aktivasyonları 5-iki döngüye kadar olan kısa süreli akımları suçlamışlardır. Pv miyositlerinin sol atriuma göre daha yüksek istirahat membran potansiyelleri ve daha düşük aksiyon potansiyeli ve süresi gösterdikleri saptanmıştır. Spontan depolarizasyon ve reentri'nin AF başlatılması ve sürdürülmesine yönelik veriler giderek artmaktadır.

AF'li hastalarda Pv reentri için bir substrat görevi görmektedir fakat bu reentrinin direkt olarak AF mekanizmasında kritik öneme sahip olacağını göstermemektedir. Bununla birlikte otörler Pv ve Pv-La birleşkesinde periferik ve reentran aktivasyon varlığını göstermişlerdir. Pv izolasyonu yapıldığında ise atrial fibrilasyon siklus uzunluğunda (AFCL) ven'den ven'e ve bireyler arası farklılık göstermek üzere progressif uzama saptanmış ve hastaların çoğunda AFCL'da belirgin kümülatif artış saptandıktan sonra AF'de sonuçlanma saptanmıştır. AF'yi sonlandırmak için gerekli izolasyon yapılacak Pv sayısı ile AF'nin başlangıç süresi arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Pv izolasyonu yapılan hastaların %57 sinde tekrarlayan ve agr essif 3 ayı atrium

bölgesinden yapılan pace'lere rağmen AF tekrar indüklenememiştir. Uyarılabilir aritmisi olmayan hastalar ablasyon sırasında belirgin biçimde daha büyük uzama göstermişlerdir. P.venler ve Pv-La bölgesinin heterojen elektrofizyolojik özelliklere sahip olduğunun gösterilmesi ve sürekli reentri oluşturabilmesi nedeniyle hastaların en azından bir bölümünde venöz dalga hipotezi ortaya atılmış ve bu hipotez doğrultusunda bu bölgenin fibrillatuar aktivitenin kaynağı olduğu saptanmıştır (26).

Pulmoner ven volüm ve basıncı

Artmış Pv çapı ile AF arasında ilişki olduğuna dair literatürde veriler olmasına rağmen bu konuda birlik sağlanamamıştır. Süperior pulmoner venlerin kontrol hastalarına göre ostiumlarının ve proximal bölümlerinin daha dilate olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte düzeltilmiş Pv çapları (Pv/La oranı) bakımından paroksizmal AF, kronik AF ve kontrol grubları arasında farklılık saptanmamıştır(27). Yamane ve ark. ise aritmojenik Pv'in aritmojenik olmayana göre daha geniş olduğunu saptamışlardır. Birden fazla aritmojenik Pv varlığında en büyük Pv'nin ektopik aktivitenin %72'sinden sorumlu olduğu saptanmıştır. Pv çapı hipertansiyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha büyük saptanmıştır. Hipertansif ve AF'si olanlarda çap sadece hipertansif olanlara göre daha büyük saptanmıştır (28). AF'nin neden yaşlılarda daha fazla olduğunu açıklar nitelikte, yaşlanmanın Pv dilatasyonunda önemli bir sebep olduğu saptanmıştır (29).

Pv'lerde basınca bağlı gerilimin de erken ve geç AF depolarizasyon sıklığını ve ektopik fokusları artırdığı saptanmıştır (30). Gerilim sonucu aktive olan iyon kanalları ve iyonik akımlarda değişimin AF'yi başlatabildiği saptanmıştır (31). Geç sistol sırasında oluşan Pv geri akımında artmanın AF 'yi indüklediği konusunda ise görüş birliği yoktur (32).

Kronik sürekli atrial uyarı halen sürekli AF ortaya çıkarmak için en çok kullanılan yöntemdir. Bu sayede Pv'lerin miyokardiyal kılıfında hem anatomik hem elektrofizyolojik olarak değişimler oluşabilmektedir. Uyarı sonucu oluşan AF'nin, AF'yi doğurduğu kavramı ortaya atılmıştır. AF uyarıldıktan sonra Pv'lerde extrasellüler kollagen matrix seviyelerinde artış saptanmıştır. Bunun miyositler arasında hücreden hücreye iletişimi etkileyip hızlı tekrarlayan aktiviteleri uyarabildiği ve AF'ye neden olabildiği bildirilmiştir (33).

Atrial sistol sonrasında atriumdan Pv'lere geri akım nedeniyle oluşan Pv'lerde gerilimin AF nedeni olabileceğini savunan çalışmalar vardır. Pv akım değişimi yaratan kapak hastalıkları, diastolik disfonksiyon, kalp hızı değişimleri, ileti anomalileri gibi durumlarda Pv lerde basınç ve volümde artma oluşup gerilme ve dilatasyon yaratır. Bu da intrinsik AF'nin sebebi olabilir veya katkıda bulunabilir (34).

Pulmoner ven dilatasyonunun tekrarlayan AF'lerde ilerlediği, geri döndürülmüş AF'lerde ise Pv dilatasyonunda azalma saptanmıştır (35).

Pulmoner ven'de ileti sistemi

Blom ve ark., embriyonik gelişim sırasında PV içinde kardiak iletim sisteminin varlığını göstermişlerdir. Sıçanlarda nod hücrelerine benzer hücreler PV'lerde saptanmasına rağmen atrial miyokardiyal yapıda böyle hücreler saptanmamıştır. Pv'de spontan aktivite gelişiminde kompleks kas yapısı ve kısa hücreli refrakterlik re-entri gelişimine katkıda bulunarak muhtemel rol oynamaktadır. İleti gecikmesi ve blok miyokardiyal kas oryantasyonunda değişimle birlikte Pv'de ve Pv sol atrium bileşkesinde uniform olmayan anisotropi ve bölünmüş elektrogramlar oluşur (36,37).

Arora ve ark, köpek PV'lerinde yaptıkları optik haritalama çalışmalarında bu yapıların

hem anizotropik iletim hem de repolarizasyon heterojenitesi gösterdiğini saptamışlardır. Extrauyarı testleri ile tek yönlü iletim bloğu bölgeleri ve dairesel reentriye yol açan yavaş iletiler saptamışlardır ve bunlar isoproterenol ile sürekli bir hal almıştır. Aktivitelerin fokal kaynağı daha proximalde gözlenmiştir. Klinik olarak ektopiyi başlatan AF epizodu çoğunlukla çoklu Pv'ler içinde distal Pv'lere veya bir Pv'de çoklu bölgede lokalizedir. İzolasyon işlemleri sonrası ise ablate edilen sahanın proximalinde oluşabilir (38).

Hertervig ve ark. (39), 10 paroksizmal AF'si olan hastada maksimal ve ortalama atrium-Pv aralığını 71 ± 24 ve 49 ± 13 ms WPW sendromunda ise 33 ± 14 ve 25 ± 6 ms olarak saptamışlardır. AF hastalarında ileti zamanını belirgin uzamış olarak saptamışlardır. AF hastalarında 34 Pv'in 31 inde tipik Pv potansiyelleri kaydedilebilmiş, fakat WPW sendromlu hastalarda 36 Pv'in 4'ünde ancak Pv potansiyelleri saptanabilmiştir. İleti süresinde uzama ve Pv etrafında re entran aktivitelerin varlığının AF oluşum ve idamesinde önemli olduğunu saptamışlardır.

Adrenerjik uyan

Daha önce yapılmış çalışmalar vagal veya sempatik tonusun AF'nin başlamasında büyük oranda sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle AF'nin, biri çoğunlukla uyku sırasında (vagotonik) ve diğeri güç sarfetme veya heyecan sırasında (adrenerjik) oluşan iki formu olduğu düşünülmüştür (40). Vagotonik AF, Pv'lerden daha az sıklıkla köken almaktadır ve adrenerjik AF ye göre Pv izolasyonuna daha az cevap vermektedir (41).

Pv gibi kalbin etrafındaki büyük damarlar etrafında otonomik sinirler içeren ganglion plexuslar saptanmıştır (42). Bununla birlikte plexus ganglionlarının ablasyonu ile tüm otonomik etkilerin azaltılmasıyla her iki AF

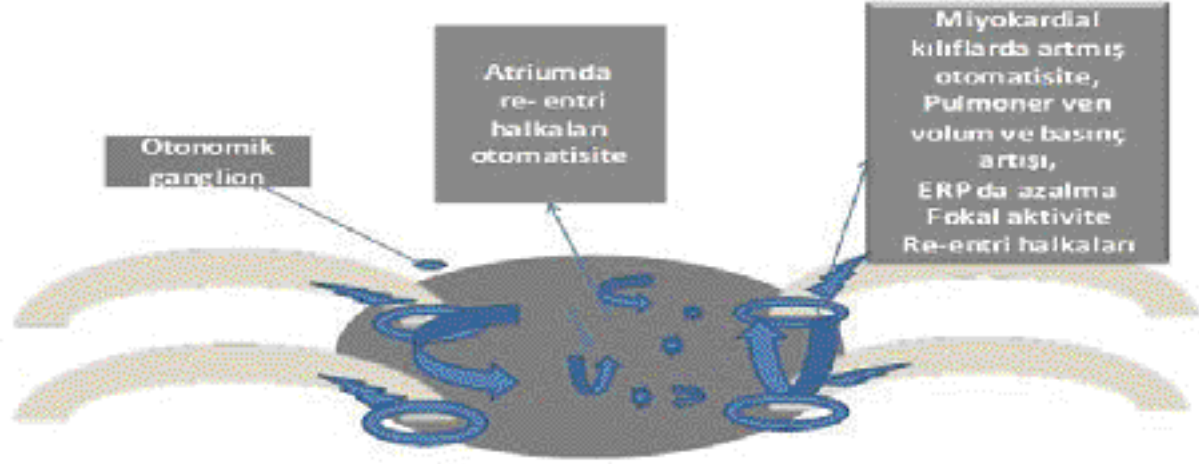
tipinin sıklığı da azalmaktadır (43,44). Bu hiperaktif otonomik ganglionlardan salınan aşırı miktar nörotransmitterlerin Pv kaynaklı AF'yi başlatabileceği ifade edilmiştir. Pv atrium bileşiminden ilk 5 mm Pv'e doğru olan kısmında sinir dansitesinin distal bölüme göre en yüksek oranda olduğu saptanmıştır (45).

Doisne ve ark., sıçan pulmoner ven ve atriumları arasında katekolaminerjik uyarımla yaratılan otomatik aktivite bakımından karşılaştırma yapmışlardır. İstirahat halinde Pv lerdeki kardiak kas membran potansiyeli ort -70 mV, sol atrium da -85 mV olarak saptanmıştır. Bazal koşullarda Pv ve La'da spontan aktivite saptanmamıştır. Norepinefrin verilmesinden sonra önce hiperpolarizasyon (Pv'de ort -8 mV, La'da -3 mV) sonra istirahat membran potansiyellerinde yavaşça gelişen depolarizasyon (15 dk sonra Pv'de ort + 21 mV, La'da ort +1 mV) saptamışlardır. Yaklaşık -50 mV'da tetiklenebilen ve tekrarlayıcı yavaş aksiyon potansiyelli burst tarzı atımlar şeklinde oluşan otonomik aktivite sadece Pv'de saptanmıştır. Pv'lerdeki kardiak kasların membran potansiyeli farklılıkları ve adrenerjik uyarıya cevaplarının otonomik elektriksel aktiviteye neden oldukları saptanmıştır (46). Oral ve ark. (47), Pv izolasyonunun sempatik innervasyonun Pv'lerdeki önemini gösterecek biçimde adrenerjik AF'yi azaltmada daha başarılı olduğunu saptamışlardır.

AF gelişiminde pulmoner venlerde oluşan değişimler Şekil 1'de özetlenmiştir.

Torasik venler

Torasik venler olarak kalbe drene büyük venler alındığında superior vena kava, inferior vena kava, pulmoner venler, marshall veni sayılabilir. Azigos vende ve inferior vena kava da kardiak kas lifleri ve elektriksel aktivite saptanamamıştır. Koroner sinüs etrafındaki kas lifleri de potansiyel olarak aritmojeniktir.



Şekil 1. Pulmoner ven-sol atrium aritmi mekanizması.

Chen ve ark. (48), sol atrium arka duvarında yerleşik marshal veninde ve Pv'lerde sol atriuma göre daha kısa siklus uzunluğu aktivasyonu saptamışlardır. Bu bölgelerde pace ile indüklenen kalıcı AF yaratıldığında tekrarlayan hızlı elektriksel aktivasyonu saptamışlardır. Elektrofizyolojik çalışmalar koroner sinüs veya süperior vena kavının da miyokardiyal kas liflerine sahip oldukları ve AF sırasındaki hızlı, tekrarlayan elektriksel aktivitenin kaynağı olabileceğini göstermiştir (49,50).

Lone AF'de histolojik ve elektrofizyolojik çalışmalarda da Pv'de özelleşmiş ileti hücreleri veya pace maker hücreleri ve bunların Lone AF'deki öncü rolü gösterilmiştir. Tiroxin ile inkübe edilmiş Pv kardiomyositlerinin La atrium hücrelerine göre daha fazla aritmojenik olduğu gösterilmiştir (51).

Atrial fibrilasyon gelişiminde pulmoner venlerde oluşan yapısal ve fonksiyonel değişimler Şekil 2'de özetlenmiştir.

Pulmoner ven hücreleri

Patel ve ark, pulmoner ven miyositlerinin AF'yi başlatan atrial ektojik atımlara katkısı olduğunu ancak Pv içindeki diğer hücrelerinde

- Miyokardiyal kılıfta yapısal değişim
- Lif uzunluğunda değişim
- Artmış kalınlık
- Disorganizasyon ve düzensizlik
- Fibrosis ve açıklıklar
- Hücreler arası birleşim yerlerinde anormal dağılım
- Otonom sinir sistemi
- Nöronal giriş morfolojisinde değişim
- Nöronal aktivitede değişim
- Anormal Elektrofizyolojik Aktivite
- Ektojik fokus
- Re-entry
- İletim bloğu
- Atrial fibrilasyon

Şekil 2. Atrial fibrilasyon gelişiminde pulmoner venlerde oluşan yapısal ve fonksiyonel değişimler

buna katkıda bulunabileceklerini belirtmişlerdir.

İntestinal Cajal benzeri hücreler (ICC) enterik düz kas hücrelerinde tanımlanmış ve otonomik etkilere cevap olarak bağırsak motilitesini ayarladığı bilinmektedir. Pv içinde de saptanmış bu hücrelerin benzer elektrofizyo-

lojik davranış sergileyip Pv ektopik atımlarına yol açabileceği düşünülmüştür. Fakat bu hücreler yavaş elektriksel cevaplar ürettiklerinden AF'yi başlatan milisaniyelik uyarımları yaratması uzak ihtimal olarak görülmüştür.

Pv miyositleri sinoatrial nod hücrelerine benzer iyon kanal özellikleri olarak belirgin If akımı ve I K₁ akım eksikliği gösteriyor gözükmektedir (52).

Sinüs nod benzeri hücreler ve (ICC)'e ek olarak son zamanlarda yeni melanosit benzeri hücre toplulukları murin ve insan kalbinde tanımlanmış ve bunların tetikleme katkıda bulunabilecekleri belirtilmiştir. Murin kardiyak melanosit-benzeri hücreler Pv'lerde de saptanmıştır, elektriksel olarak uyarılabilir, adrenerjik ve muskarinik reseptörleri vardır. Otonomik sinir terminallerine yakın olarak bulunurlar. Muskarinik agonistlere maruz kaldıklarında kardiyak melanositler azalmakta ve daha az atrial aritmi uyarılabilmektedir. Atrial miyositlere benzer elektrofizyolojik özelliklere sahiptirler. İlginç olarak melanin sentez enzimlerinden olan insan ve murin kardiyak melanositlerden salınan dopakrom tautomeraz (Dct) enzimi eksikliğinde, repolarizasyon uzamakta ve izole kardiyak melanositlerde depolarizasyon indüklenmektedir. Dahası Dct genetik delesyonuna uğratılmış sıçanlarda kendiliğinden ve uyarılabilir AF gelişmiştir. Bu bulgular, Dct salınımı olan hücreler, atrial ektopi başlatan aritmi ve otonomik disregülasyon arasında kuvvetli bağlantıyı düşündürmektedir (53).

Embriyolojik gelişim sırasında ortak Pv etrafındaki miyokard dokusu antijen HNK-1 salınımı gösterir. Bu durum, bu yerlerdeki gelişecek hücrelerin pacemaker karakteristiği gösterme olasılıklarını artırır. Atriumlarda bu sayede oluşan anormal otomatizitenin AF oluşumuna katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (54).

Pv'lerin atriumlara komşu segmentleri yapı olarak komplekstir. Çeşitli yönlerde fibröz bantlarla karışık miyokardial lifler içerir. Sol atriuma benzer şekilde gap junctionlar kardiomyositler arasında bol miktarda salınır connexin-43 içermektedir. Elektron mikroskopu, P hücreleri, geçiş hücreleri ve Purkinje hücreleri göstermektedir (55,56). Pv'lerdeki miyokard dokusunun biri veni tümünden sarımayan dış kat diğeri tümüyle saran iç kat olmak üzere iki tabakadan oluştuğu saptanmıştır (57). Pv miyokardial dokusunun Pv mezokimal hücrelerinden proliferasyon ve yayılımla geliştiği gösterilmiştir. Bununla birlikte Pv hücrelerinin atrial miyokarddan gelişmediğini savunularda vardır (58).

Bir tek ektopik atım bile bazı insanlarda AF'yi başlatabilmektedir. Bu durumlarda Connexin (Cx 40) ekspresyon farklılığı, Pv-La birleşim yerindeki temel karakteristik ve iletim farklılıkları suçlanmıştır (59,60).

Konjestif kalp yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliğinde Pv'lerde elektriksel ve anatomik remodelling olmakta ve AF ye neden olmaktadır. Kalp yetmezliği olan köpeklerde Pv'lerde artmış fibrosis, iletim hızlarında heterojen değişimler saptanmıştır (61). Aynı zamanda pulmoner dolaşım sisteminde oluşan patofizyolojik değişimler tetiklenmiş aktivitede artmaya neden olmaktadır (62).

Valvuler hastalıklar

Volüm ve basınç yüklenmesi ile oluşan atrial dilatasyonun atriumlarda yapısal remodelling oluşturduğu saptanmıştır. Bunun pulmoner ven remodellingi üzerine etkisi net olarak açıklanamamıştır. Hücreler arası bağlantılarda azalma kardiomyositler arasında elektriksel coupling te azalma yaratmakta, aksiyon potansiyeli süresinde değişim yaratmakta sonuçta Pv'lerde elektriksel değişimler oluş-

maktadır. Sun ve ark. (63), köpeklerde mitral valv yetmezliğinde, Pv'lerde artmış fibrosis ve connexin 40-43 seviyelerinde azalma saptamışlardır. Wetzel ve ark. (64) ise tam tersine AF mevcut olan sol atriumlarda connexin 40 ve 43 seviyelerinde artma saptamışlardır.

Hipertiroidi

Tiroid hormonları Pv hücrelerindeki spontan aktiviteyi artırır böylece otomasite artar aynı zamanda after depolarizasyon sayıları artarken tetiklenmiş aktiviteyi de artırır, dahası tiroid hormonu Pv ve atrium hücrelerinde pro-reentrant etkiyle aksiyon potansiyeli süresini kısaltır. Pv ve atrium hücrelerinde normal hastalara göre belirgin daha fazla geçici dışa akım saptanmıştır. Özellikle bu hastalarda K akımında artmanın aksiyon potansiyel süresinde ve refrakter periyotta kısaltmaya katkıda bulunabildiği saptanmıştır (65).

Torakotomi sonrası

Torakotomiden sonra gelişen AF'da etioloji ve risk faktörleri tümüyle saptanamamıştır. Ortalama yaşı altmış olan yetmiş hastaya extraplevral pnömonektomi yapılmış ve 36 hastada (%51) atrial fibrilasyon geliştiği saptanmıştır. Bundan pnömonektomi sonrası gelişen sağ kalpteki hemodinamik stres, göğüs kavitesindeki bozulma, operasyon stresi, artan sempatik aktivitenin yol açtığı ağrı, perikard bütünlüğünün bozulmasından sonra epikardiyum irrigasyonu, extraplevral pnömonektomiden sonra yapılan patch tamiri, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı varlığı, postoperatif akciğer embolisi gibi faktörler sorumlu tutulmuştur (66).

Tedavi

Genellikle erken after depolarizasyon, uzamış aksiyon potansiyeli süresi varlığında görülür. Bu durumda aksiyon potansiyelinin plato

fazında hücre içine yönelik kalsiyum ve sodyum akımları aktive olur (67). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, otonomik sinir sisteminin Pv'lerdeki aksiyon potansiyeli süresi ve kalsiyum akımı üzerindeki karmaşık etkileşimi sonrası atriumdaki erken after depolarizasyonların varlığını göstermiştir. Bununla birlikte PV miyokardiyal kas liflerinde aksiyon potansiyelinin geç dönemlerinde parasempatik uyarı ile artırılan aşırı kalsiyum akımı oluşur. Bu membran potansiyelinin repolarizasyona yaklaştığı durumda hücre içine doğru sodyum-potasyum değişimi yaparak hücre içi kalsiyum artışına neden olarak aritmiyi tetikleyebilir (68,69).

Bu mekanizmalara yönelik adrenerjik reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve sodyum kanal blokerlerinin Pv ektopik atımlarını baskıladığı gösterilmiştir. Chen ve ark. propranolol, verapamil, prokainamid infüzyonları ile Pv'lerden köken alan AF'lerde erken atımlarda belirgin azalma saptamışlardır (70).

Chen ve ark., tavşan Pv kardiomyositlerinde anjiotensin II reseptör antagonisti losartan'ın anjiotensin II'nin pro aritmik etkisini azaltabileceğini saptamışlardır (71). Tavşan Pv dokusunda, calmodulin kinase II inhibitörü KN-93'nin adrenerjik uyarının yol açtığı Pv aritmogenesini önleyebileceği saptanmıştır. Bir periferik ryanodin reseptör stabilizatörü olan K201'nin tavşan Pv kardiomyositlerin de Pv elektriksel aktivitesi ve Ca akımı üzerinde antiaritmik etkisi gösterilmiştir (72). Antianginal ajan olan ranazolin'in Na kanal aktivasyon inhibisyonu, erken repolarizasyon inhibisyonu ile iletimde yavaşlamaya neden olup köpek Pv birleşim yerlerinde uyarılmış aktiviteyi baskıladığı gösterilmiştir (73).

Amiodaronun Pv'e bağlı AF'de etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada, iki antiaritmik ilaca dirençli hastalar, amiodaron ve

kontrol kollarına ayrılmış, Pv'ler uyarılmış ve Pv'ler, sağ atrium ve sol atrium daki değişimler izlenmiştir. Sağ süperior ve sol inferior Pv'lerde üç dakikadan fazla süreli AF'de belirgin azalma olmakla birlikte çalışmanın tümü gözönüne alındığında AF başlangıcı amiodaronla kısmen azaltılmış olarak saptanmıştır (74).

AF'de ileri haritalama çalışmaları ile Pv-La birleşim bölgelerinde karmaşık aktivasyon kalıpları gösterilmiştir. Kullanılan katater temelli ablasyon işlemleri bu bölgedeki miyokardiumu hedef almaktadır. Ablasyon stratejilerinde ilerleme sayesinde, PV'lerin atrium'a elektriksel olarak izole veya geniş fasiküller ile birleştiği ve osteal ablasyon ile Pv'lerin elektriksel olarak tümüyle izole olabildiği gösterilmiştir. Elektriksel izolasyon sonrası, Pv içinde %33.6 oranında ayırık spontan ritm, %2.6-6 oranında sürekli PV taşikardisi saptanmıştır. Diskonneksiyondan sonra Pv taşikardisinin düşük sıklığı sürekli aritmi oluşumunda Pv-La etkileşimi veya atrial giriş akımlarının önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (75). Yapılan ilk çalışmalarında, ektopik aktiviteye uygulanan radyofrekans ablasyon (RFA) paroksizmal AF hastalarının

%62'sinde ortalama 10 aylık dönemde AF'yi engellemiş, buna rağmen ilk işlemde sonra %44 oranında tekrarlama saptanmıştır. Daha sonraları ise segmental RFA uygulanan paroksizmal AF'li hastalarda %80 oranına kadar düzelme saptanmış, kalıcı AF'de ise daha az başarılı bulunmuştur (76,77). Pv'lerin atriumla birleşim yerlerinin aritmojenik bölge oluşturduğu buluşundan sonra Pv izolasyonu uygulamaları yapılmış fakat istenmeyen yan etkilerde oluşmaya başlanmıştır. Atrial fibrilasyonun nasıl başlamış olacağına ilişkin hücresel ve temel mekanizmaların daha ileriye götürülmesi ile tedavi yöntemleri de daha etkin biçimde değişebilecektir.

Radyofrekans ablasyon (RFA) için yapılan meta analizlerde, RFA un paroksizmal, persistant veya kalıcı AF'da farmakoterapiye daha üstün olduğu saptanmıştır. En önemli komplikasyonu ise Pv stenozudur (%1-5) (78).

Buna rağmen ilaç tedavisi halen ilk tedavidir ve başarısız olması durumunda RFA düşünülmelidir. İlaç tedavisi ile birlikte yapılan RFA tedavisinin daha başarılı olduğu bildirilmiş fakat ilave çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 3449-53.
2. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99: 3028-35.
3. Cheung W. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol* 1980; 314: 445-56.
4. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666. Landmark report that first identified and demonstrated that ectopic beats originating from the pulmonary veins initiate clinical atrial fibrillation.
5. Chen SA, Hsieh MH, Tai TC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *Circulation* 1999; 100: 1879-86.
6. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach. *Circulation* 2000; 102: 2619-28.
7. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-81.

8. Hirose M, Laurita KR. Calcium-mediated triggered activity is an underlying cellular mechanism of ectopy originating from the pulmonary vein in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1861-H1867.
9. Patterson E, Po S, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2005; 2: 624-31.
10. Chou C-C, Nihei M, Zhou S, et al. Intracellular calcium dynamics and anisotropic reentry in isolated canine pulmonary veins and left atrium. *Circulation* 2005; 111: 2889-97.
11. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 2003; 107: 1816-21.
12. Rutger J, Hassink H, Thomas Aretz, Jeremy Ruskin, David Keane, Morphology of Atrial Myocardium in Human Pulmonary Veins A Postmortem Analysis in Patients With and Without Atrial Fibrillation *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1108-14.
13. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radio frequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6.
14. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-17.
15. Seol CA, Kim J, Kim WT, et al. Simulation of spontaneous action potentials of cardiomyocytes in pulmonary veins of rabbits. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 96: 132-51.
16. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radio frequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6.
17. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol* 2003; 551: 801-13.
18. Coumel P, Attuel P, Lavallee J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978; 71: 645-56.
19. Tan AY, Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC. Autonomic nerves in pulmonary veins. *Heart Rhythm* 2007; 4: 57-60.
20. Morel E, Meyronet D, Thivolet-Bejuy F, Chevalier P. Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1063-7.
21. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-86.
22. Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, et al. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation* 1999; 99: 800-6.
23. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-17.
24. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2849-54.
25. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2479-85.
26. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H & Saku K. Electrophysiological properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2281-9.
27. Lin WS, Prakash VS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Yu WC, et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation* 2000; 101: 1274-81.

28. Herweg B, Sichrovsk T, Polosajian L, Rozenshtein A & Steinberg JS. Hypertension and hypertensive heart disease are associated with increased ostial pulmonary vein diameter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 2-5.
29. Pan NH, Tsao HM, Chang NC, Chen YJ & Chen SA. Aging dilates atrium and pulmonary veins: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Chest* 2008; 133: 190-6.
30. Chang SL, Chen YC, Chen YJ, Wangcharoen W, Lee SH, Lin CI, et al. Mechanoelectrical feedback regulates the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Heart* 2007; 93: 82-8.
31. Seol CA., Kim WT, Ha JM, Choe H, Jang YJ, Youm JB, et al. Stretchactivated currents in cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 97: 217-31.
32. Maruyama T, Kishikawa T, Ito H, Kaji Y, Sasaki Y & Ishihara Y. Augmentation of pulmonary vein backflow velocity during left atrial contraction: a novel phenomenon responsible for progression of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Cardiology* 2008; 109: 33-40. *Cardiovasc Electrophysiol* 16: 2-5.
33. Chiu YT, Wu TJ, Wei HJ, Cheng CC, Lin NN, Chen YT, et al. Increased extracellular collagen matrix in myocardial sleeves of pulmonary veins: an additional mechanism facilitating repetitive rapid activities in chronic pacing-induced sustained atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 753-9.
34. Tabata T, Thomas JD & Klein AL. Pulmonary venous flow by Doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1243-50.
35. Tsao HM, Yu WC, Cheng HC, Wu MH, Tai CT, Lin WS, et al. Pulmonary vein dilation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(7): 809-13.
36. Chen SA, Chen YJ, Yeh HI, Tai CT, Chen YC, Lin CI. Pathophysiology of the pulmonary vein as an atrial fibrillation initiator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1576-82.
37. Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Poelmann RE, Mentink MM, Ottenkamp J. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation* 1999; 99: 800-6.
38. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 2003; 107: 1816-21.
39. Eva Hertervig, Ole Kongstad, Erik Ljungstrom, Bertil Olsson, and Shiwen Yuan Pulmonary vein potentials in patients with and without atrial fibrillation *Europace* 2008; 10: 692-71.
40. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994; 15: 916.
41. Oral H, Chugh A, Scharf C, et al. Pulmonary vein isolation for vagotonic, adrenergic, and random episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 402-8.
42. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit After circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 327-34.
43. Lemola K, Chartier D, Yeh YH, et al. Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation: role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. *Circulation* 2008; 117: 470-7.
44. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S & Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997; 247: 289.
45. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogju S, Chen LS, Chen PS & Fishbein MC. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 132-43.
46. Tan AY, Zhou S, Jung BC, Ogawa M, Chen LS, Fishbein MC, et al. Ectopic atrial arrhythmias arising from canine thoracic veins during in-vivo stellate ganglia stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 259: 691-8.

-
47. Oral H, Chugh A, Scharf C, Hall B, Cheung P, Veerareddy S, et al. Pulmonary vein isolation for vagotonic, adrenergic, and random episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15(4): 402-6.
 48. Chen SA, Chen YJ, Yeh HI, Tai CT, Chen YC, Lin CI. Pathophysiology of the pulmonary vein as an atrial fibrillation initiator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1576-82.
 49. Oral H, Ozaydin M, Chugh A, Scharf C, Tada H, Hall B, et al. Role of the coronary sinus in maintenance of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(12): 1329-36.
 50. Lin YJ, Tai CT, Kao T, Tso HW, Higa S, Tsao HM, et al. Frequency analysis in different types of paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(7): 1401-7.
 51. Chen YC, Chen SA, Chen YJ, Chang MS, Chan P, Lin CI. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 366-72.
 52. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radio frequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6.
 53. Viskas V Patel. Novel insights into the cellular basis of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(7): 907-16.
 54. Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Poelmann RE, Mentink MM, Ottenkamp J. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation* 1999; 99: 800-6.
 55. Masani F. Node-like cells in the myocardial layer of the pulmonary vein of rats: an ultrastructural study. *J Anat* 1986; 145: 133-42.
 56. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(8): 803-9.
 57. Roux N, Havet E & Mertl P. The myocardial sleeves of the pulmonary veins: potential implications for atrial fibrillation. *Surg Radiol Anat* 2004; 26: 285-9.
 58. Mueller-Hoecker J, Beitinger F, Fernandez B, Bahlmann O, Assmann G, Troidl C, et al. Of rodents and humans: a light microscopic and ultrastructural study on cardiomyocytes in pulmonary veins. *Int J Med Sci* 2008; 5: 152-8.
 59. Verheule S, Wilson EE, Arora R, et al. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 727-38.
 60. Narayan SM, Kazi D, Krummen DE, et al. Repolarization and activation restitution near human pulmonary veins and atrial fibrillation initiation: a mechanism for the initiation of atrial fibrillation by premature beats. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1222-30.
 61. Lutomsy BA, Rostock T, Koops A, Steven D, Müllerleile K, Servatius H, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *Europace* 2008; 10: 593-9.
 62. Okuyama Y, Miyauchi Y, Park AM, Hamabe A, Zhou S, Hayashi H, et al. High resolution mapping of the pulmonary vein and the vein of Marshall during induced atrial fibrillation and atrial tachycardia in a canine model of pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 348-60.
 63. Sun Q, Tang M, Pu J & Zhang S. Pulmonary venous structural remodeling in a canine model of chronic atrial dilation due to mitral regurgitation. *Can J Cardiol* 2003; 24: 305-8.
 64. Wetzel U, Boldt A, Lauschke J, Weigl J, Schirdewahn P, Dorszewski A, et al. Expression of connexins 40 and 43 in human left atrium in atrial fibrillation of different aetiologies. *Heart* 2005; 91: 166-70.
 65. Chen YC, Chen SA, Chen YJ, Chang MS, Chan P & Lin CI. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 366-72.
 66. Siyamek Neragi-Miandoaba, Shoshana Weinerb, David J. Sugarbaker. Incidence of atrial fibrillation After extrapleural pneumonectomy vs. pleurectomy in patients with malignant

- pleural mesothelioma *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery* 2008; 7: 1039-43.
67. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-86.
68. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca₂₊ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1196-206.
69. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, et al. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2005; 2: 624-31.
70. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-86.
71. Chen YJ, Chen YC, Tai CT, Yeh HI, Lin CI & Chen SA. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 12-22.
72. Chen YJ, Chen YC, Wongcharoen W, Lin CI, & Chen SA. Effect of K201, a novel anti-arrhythmic drug on calcium handling and arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 915-25.
73. Sicouri S, Glass A, Belardinelli L & Antzelevitch C. Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1019-26.
74. Rostock T, Servatius H, Risius T, Ventura R, Weiss C, Meinertz T, et al. Impact of amiodarone on electrophysiologic properties of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 39-44.
75. Tojo H, Kumagai K, Noguchi H, Ogawa M, Yasuda T, Nakashima H, et al. Hybrid therapy with pilsicainide and pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ J* 2005; 69: 1503-7.
76. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-5.
77. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-81.
78. Tojo H, Kumagai K, Noguchi H, Ogawa M, Yasuda T, Nakashima H, et al. Hybrid therapy with pilsicainide and pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ J* 2005; 69: 1503-7.

Yazışma Adresi:

Dr. Şahbender KOÇ
Hakkari Devlet Hastanesi, Kardiyoloji, HAKKARI
e-posta: drsk1712@gmail.com
