

ATRİYAL FİBROZİS ve YENİDEN ŞEKİLLENME

“yüz yıldan beri süren çabalar”

Yrd. Doç. Dr. Uğur CANPOLAT
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

a journey of the HEART



*Kardiyoloji camiasının içinden çıkamadığı
AF patogenezinin geçmişi >100 yıl

*Benim Kardiyoloji'deki geçmişim 8 yıl



FIL020FY.PL



AS FOR ME, ALL I KNOW
IS THAT I KNOW NOTHING.

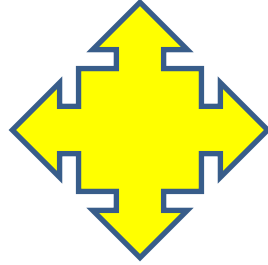
- SOCRATES

Atriyal Yeniden Sekillenme

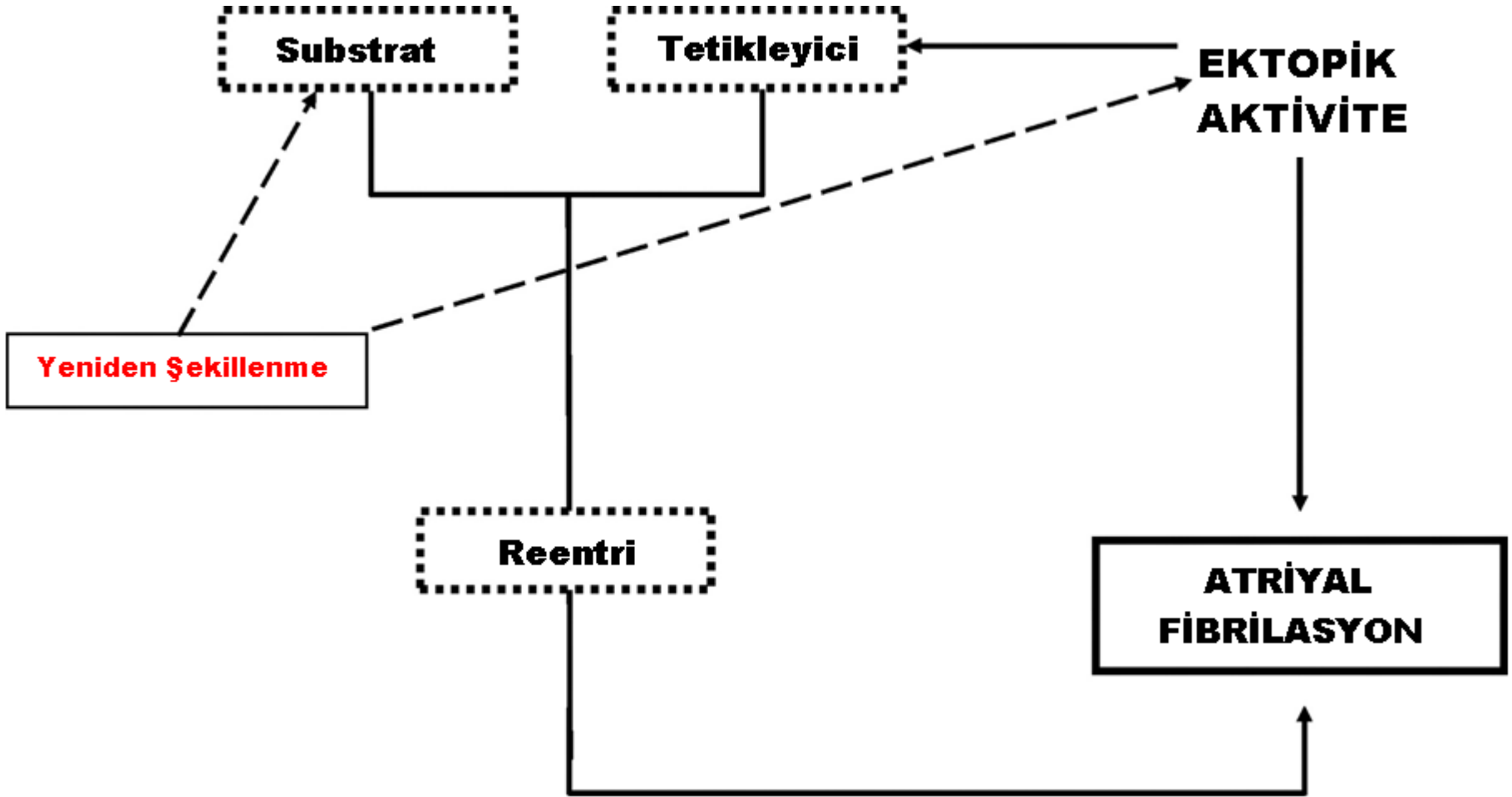
Bilinenler

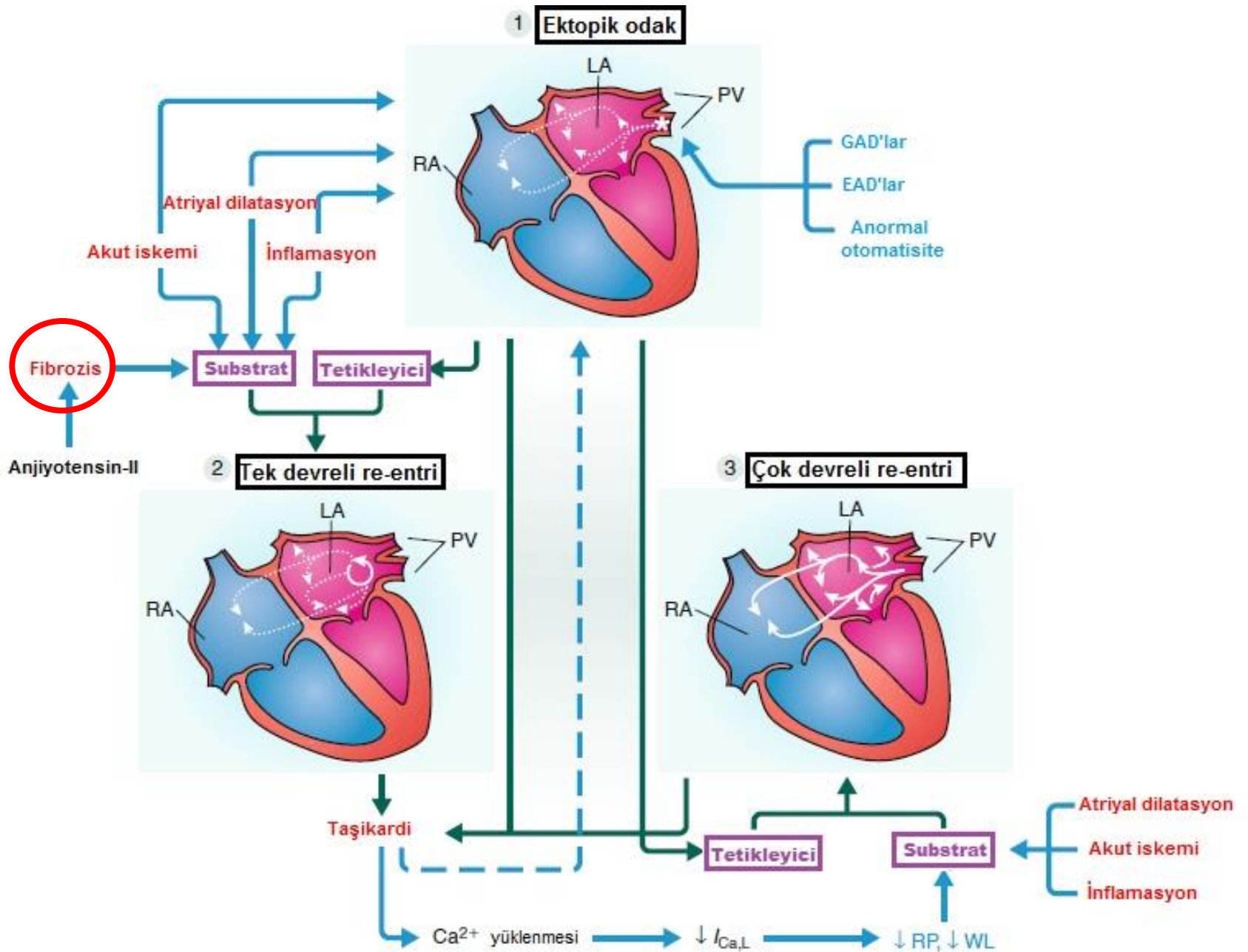


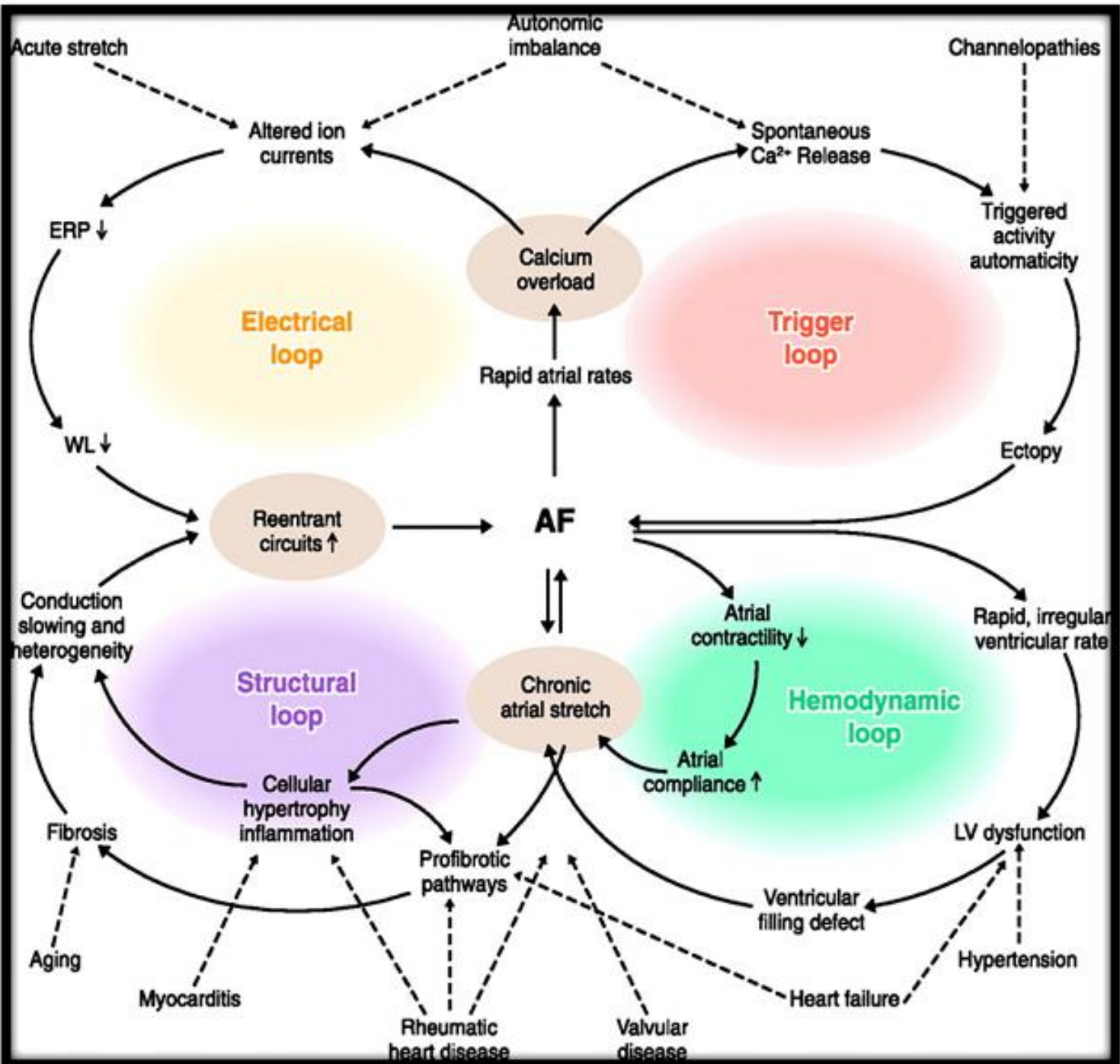
Bilinmeyenler



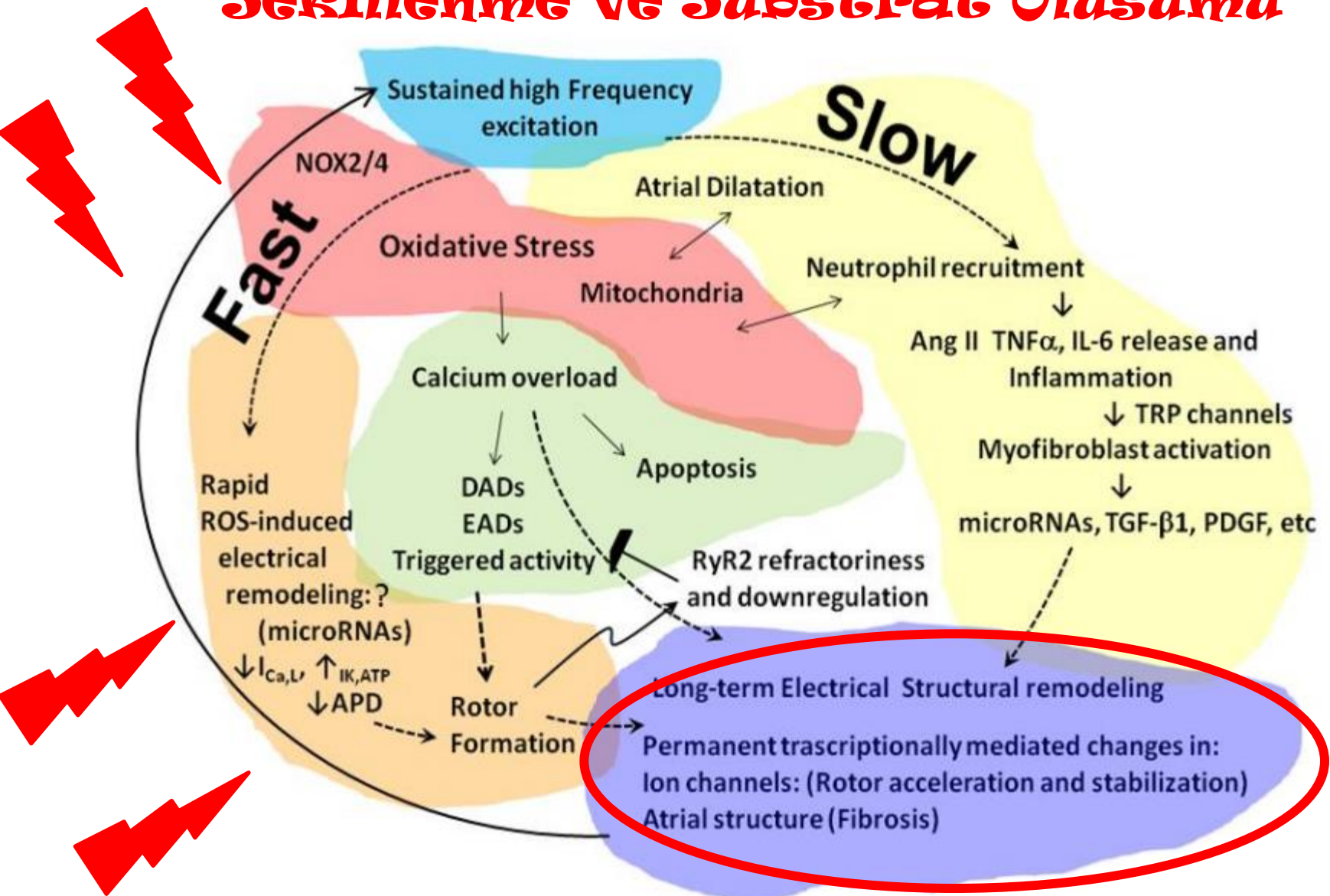
AF Mekanizması ve Yeniden Şekillenmenin Rolü



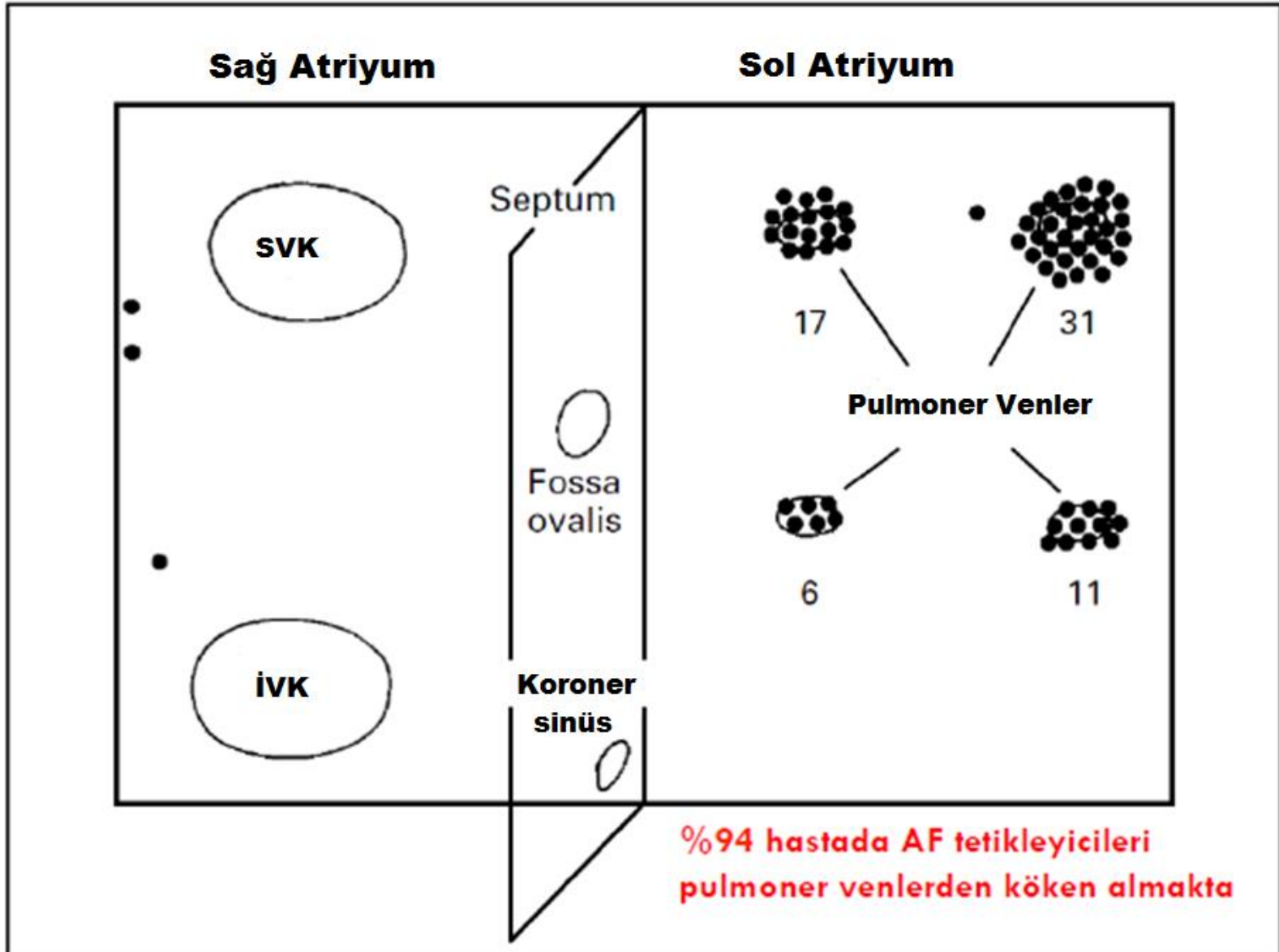




AF'nin Devamlılığını Sağlayan Yeniden Şekillenme ve Substrat Oluşumu



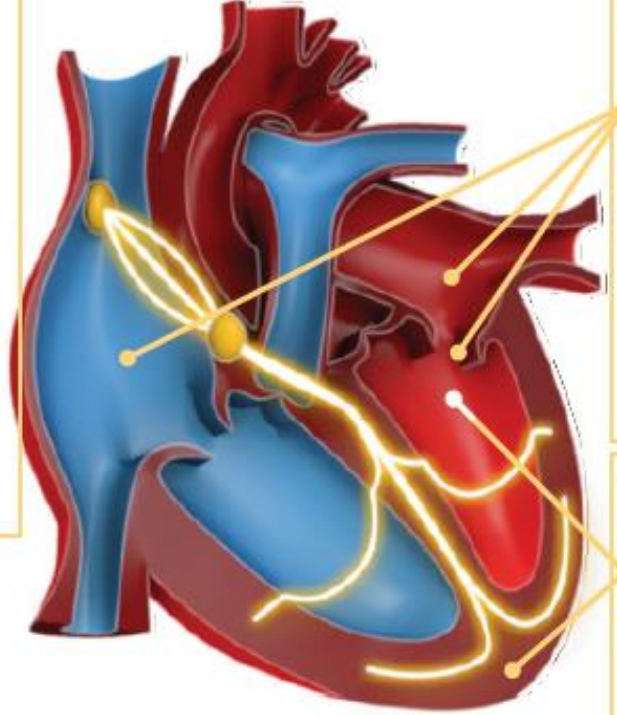
Tetikleyiciler



Substrat

Elektriksel yeniden şekillenme

- Atriyal refraktör periyotta kısalma
- Atriyal refraktörlüğün kalp hızı adaptasyonunda bozulma
- Dakikalar –günler
- AF'nu stabilleştirir



Kontraktıl yeniden şekillenme

- Atriyal kasılmada azalma
- Trombüs oluşumuna zemin oluşturur
- Atriyal genişlemeye zemin oluşturma
- Hızla oluşur

Yapısal yeniden şekillenme

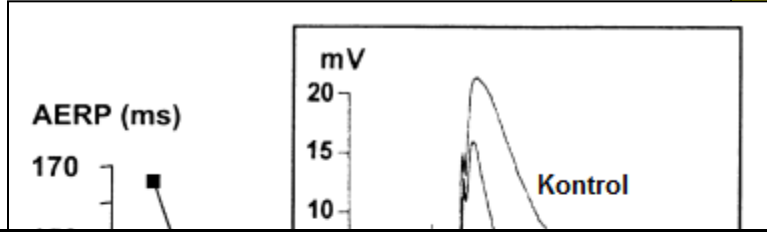
- Histolojik değişimler
- Sol atriyal genişleme
- Kalp çıktısında azalma
- Haftalar ve aylar

- AF'nin başladıktan sonra devam etmesinde en önemli rolü üstlenir

Atrial refraktör periyodun azalması ve hız adaptasyonunun kaybolması

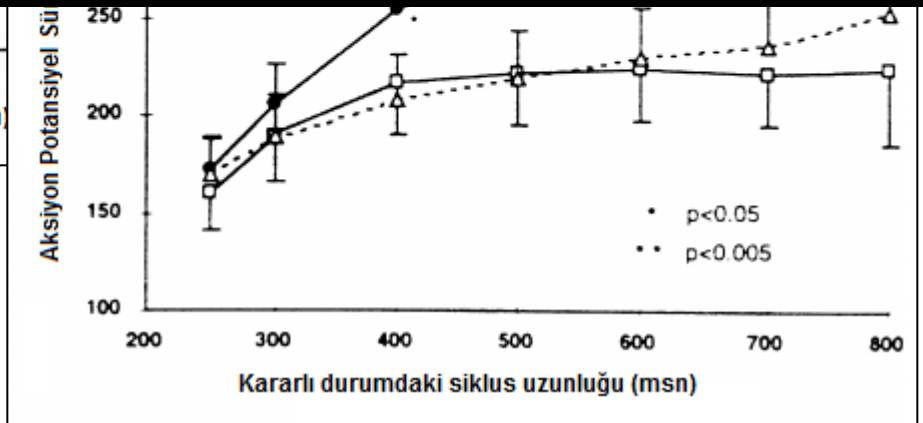
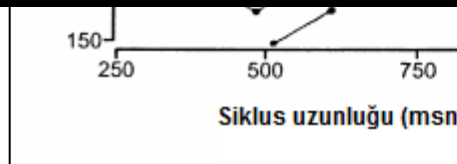
AERP (ms)

170
150
130
110



EL YENİDEN
ENİME

Her ne kadar AF aylar-yıllar sürse de sinüs ritmine dönüş ile refraktör periyodun kısalması ve hız adaptasyonunun azalması “reversibl”dir



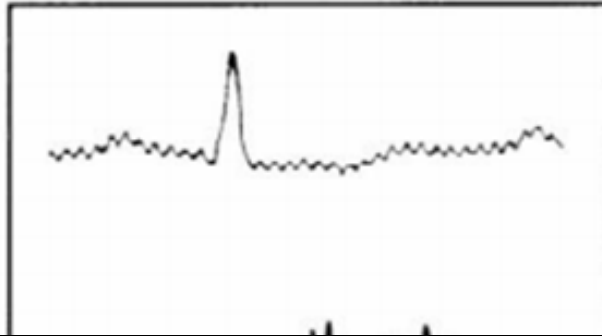
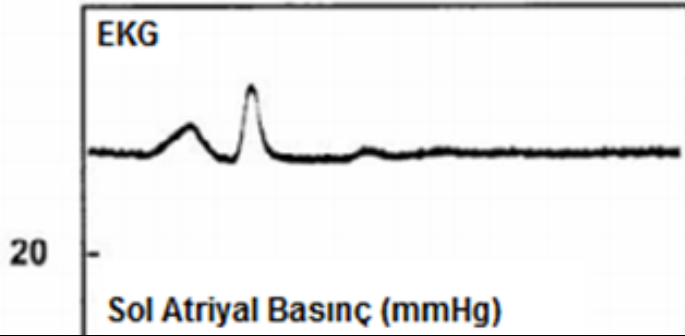
Attuel et al. Int J Cardiol 1982;2:179–197

Franz et al. J Am Coll Cardiol 1997;30:1785–1792

Wijffels et al. Circulation 1995;92:1954–1968

Sinüs ritmindeki birey

AF Hastası (DCCV hemen sonrası)



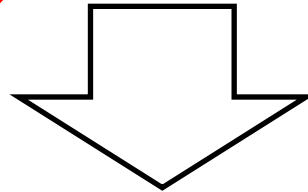
**KONTRAKTİL DİSFONKSİYON AF SÜRESİ İLE
KORELEDİR VE ATRİYAL TRANSPORT
FONKSİYONLAR TAMAMEN DÜZELMEDEN
ÖNCE AYLAR SÜREBİLİR**

**“ATRİYAL SERSEMleme” Ca²⁺ OVERLOAD İLE
İLİŞKİLİ – VERAPAMİL ÖNLEYİCİ**

Logan et al. Lancet 1965;ii:471–473

Manning et al. J Am Coll Cardiol 1994;23:1535–1540

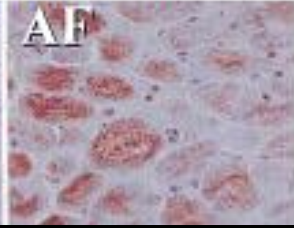
ikincil faktör



DOKU ANİZOTROPİSİ (FİBROZİS*)**

Miyolizis

Dediferensiyasyon



DENEYSEL AF MODELLERİNDE;

- *YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER DEJENERATİF ÖZELLİKTE DEĞİL
- *KRONİK Ca^{2+} OVERLOAD'UNA VE METABOLİK STRESE BAĞLI FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER



KLİNİK AF MODELLERİNDE;

- *YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER DEJENERATİF ÖZELLİK GÖSTERİYOR
- *PROGRAMLI HC ÖLÜMÜ GÖZLENMİŞ
- *KRONİK AF'DE İNTERSTİSYEL FİBROZİS DERECESESİ ARTMIŞTIR
- *YAPISAL DEĞ ARTAN YAŞLA VE İLİŞKİLİ KALP HST İLE ARTIYOR



AF'ye bağlı yapısal yeniden şekillenmenin zamansal değişimi

	1w AF	2w AF	4w AF	8 w AF	16 w AF
Çekirdek kromatini	+	+	+	+	+
Cx40 downregölasyonu	+	++	++	++	++
Hücre řiřmesi ve miyoliz	+	+	++	+++	+++
Alfa-düz kas aktini	+	+	++	+++	+++
Kardiyotin kaybı	+	+	++	+++	+++
Küçük mitokondriler			+	++	++
SR kalıntıları			+	++	++
Titin kaybı			+	++	+++
Desmin kaybı				+	++

Keçilerde Tekrarlayan 5-Günlük AF Peryodları

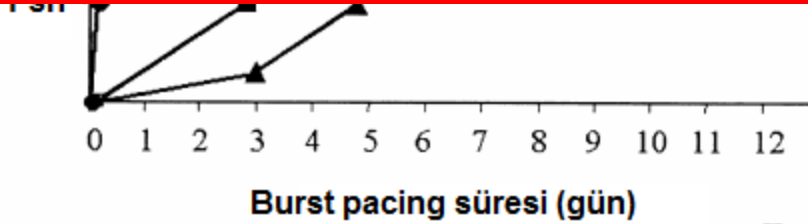
AF ataklarının
süresi

24 saat

1 saat

Tekrarlayan 1 Aylık AF Peryodları

**AF'nin devamlılığını
sağlayan “ikincil faktör”
varlığının kanıtı**



Todd et al. AHA 2000

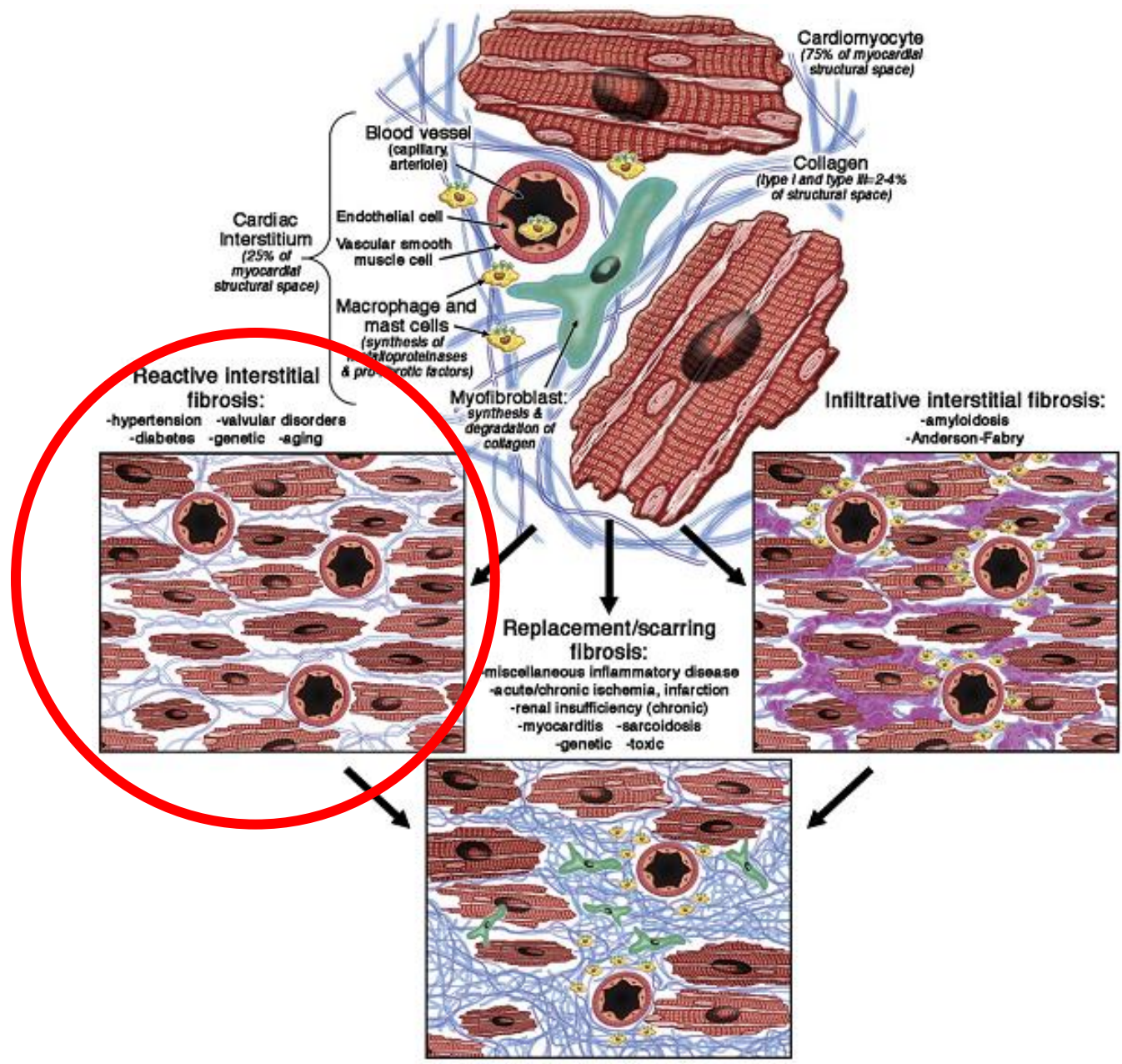
**MEKANO-ELEKTRİK
GERİ BESLEME**

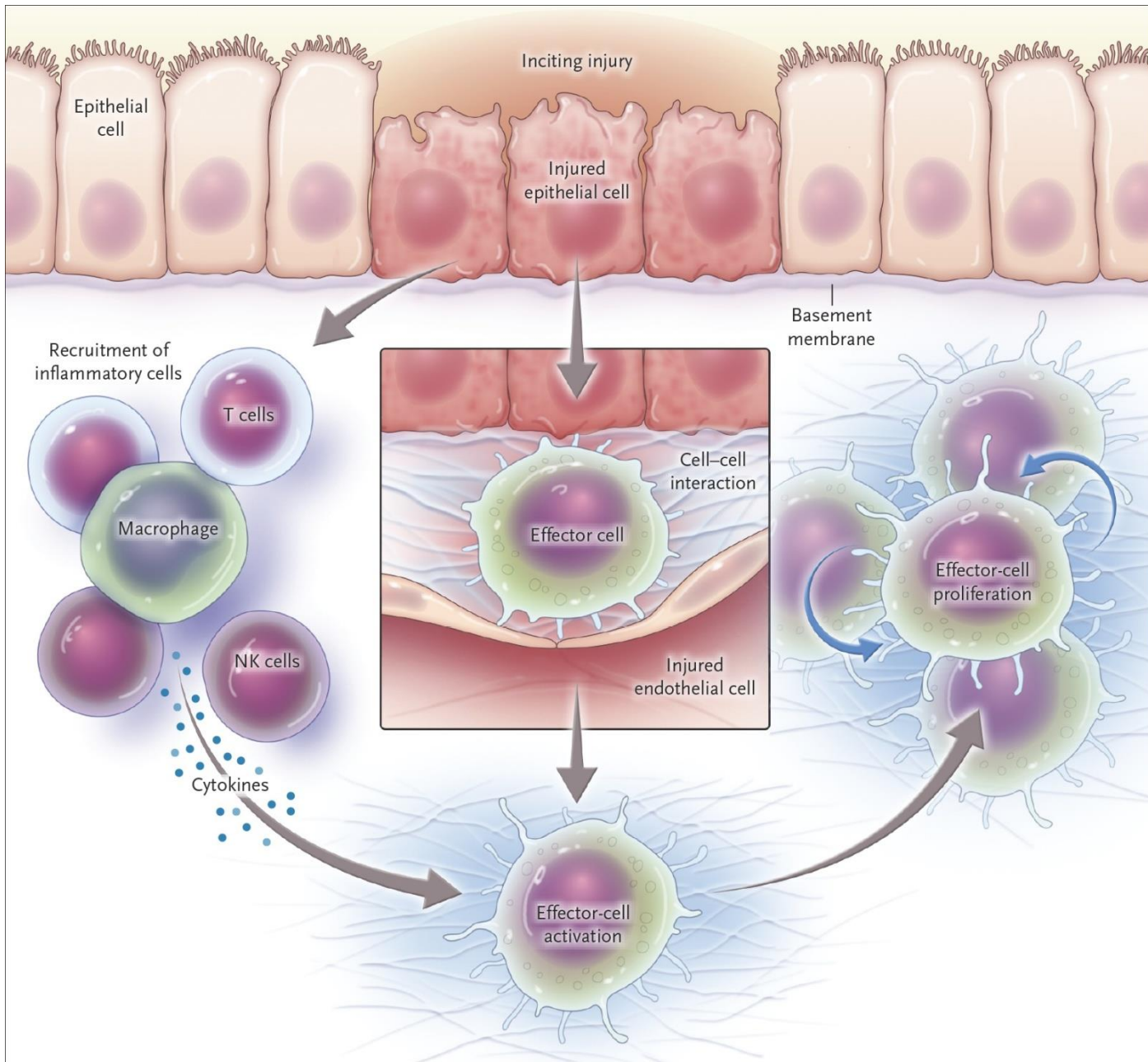


**AF AF'YE NEDEN
OLUR**

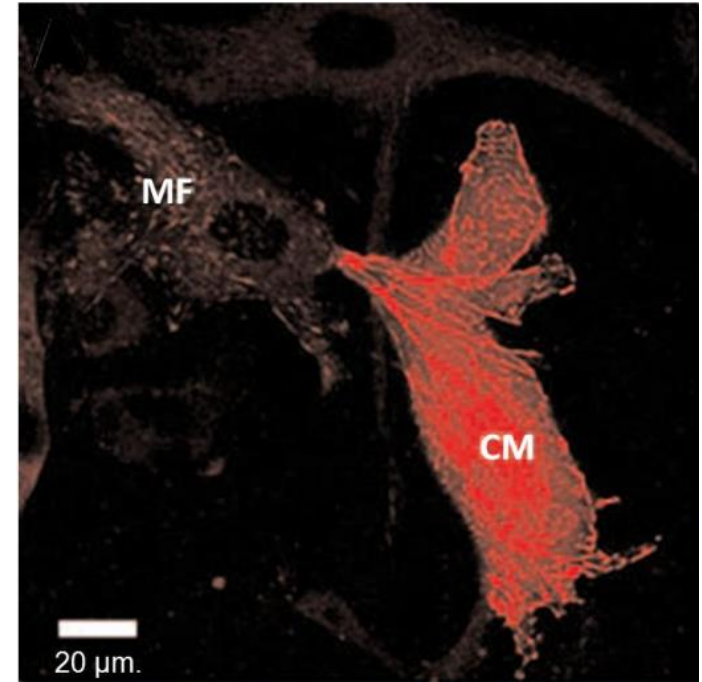
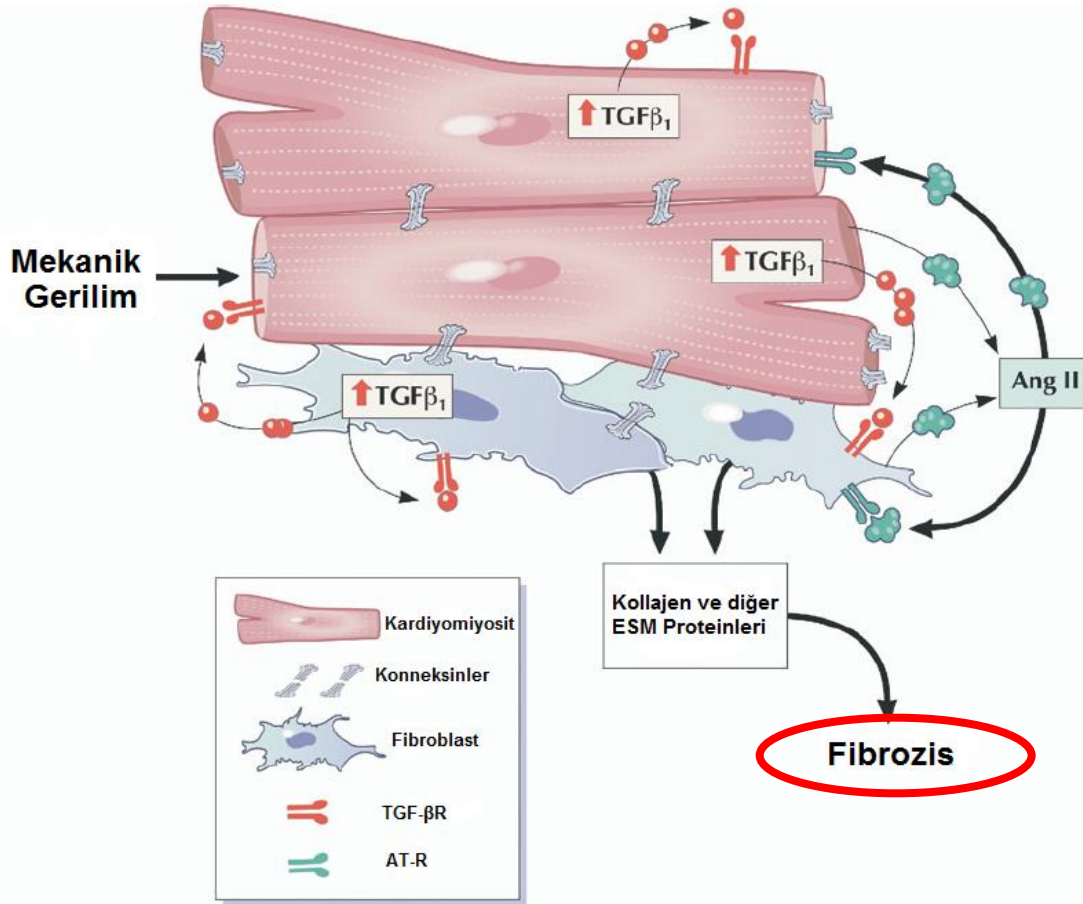
Kardiyak Fibrozis

- İnflamatuvar sürecin bir sonucu
- 2 tip mevcut:
 - Onarıcı fibrozis** (dejenere olan miyokardiyal parenkimin yerini alması)
 - Reaktif fibrozis** (interstisyel alanda kollajen depolanmasının artması)
- **Fibroblast** ve **miyofibroblastlar** anahtar hücreler
- **Ang-II** ve **TGF- β 1** yolağı ana mekanizma





Kardiyomiyosit- Fibroblast Etkilesimi



Kardiyak Fibrozis



ESM içeren septa oluşumu

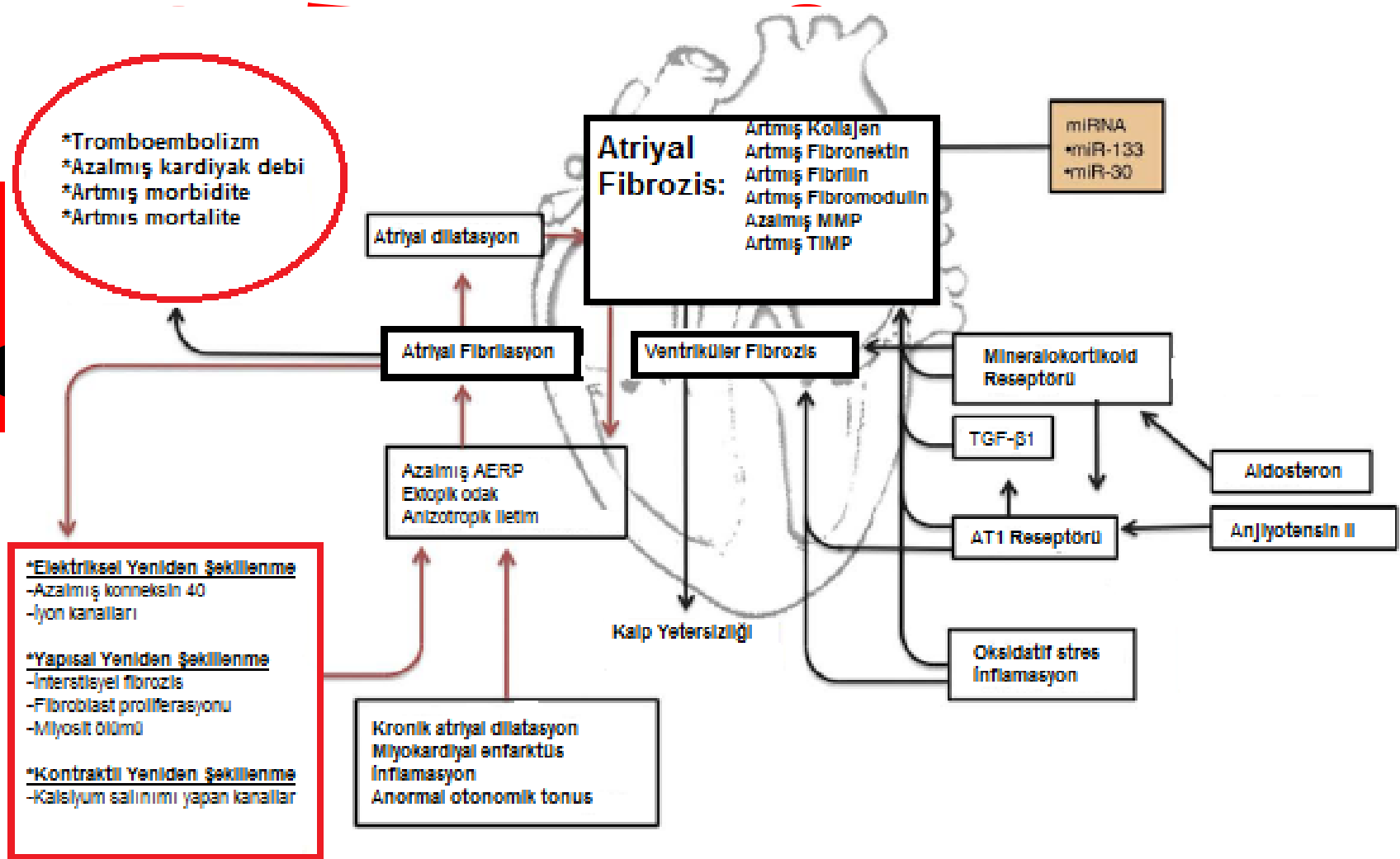


Kesintili yavaş iletim hızı



“PROARİTMI”

Atriyel Fibrozis:



Atriyal Fibrozis

- Fibrotik alanın yerleşimi > AF dinamiğini etkilemekte, sol atriyal miyokardiyal yapının normal özelliklerini kaybetmesiyle reentran odaklarının oluşumuna ve AF'nin devamlılığına katkıda bulunmaktadır
- Fibrozis yaygınlığı AF'ye yatkınlığı arttıran ve AF'nin devamlılığını sağlayan bir etmen

Atrial Fibrosis: Specific Tx ver MI?

Journal of the American College of Cardiology
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 61, No. 5, 2013
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.014>

PRE-CLINICAL RESEARCH

Tranilast Prevents Atrial Remodeling and Development of Atrial Fibrillation in a Canine Model of Atrial Tachycardia and Left Ventricular Dysfunction

Yosuke Nakatani, MD,* Kunihiro Nishida, MD, PHD,* Masao Sakabe, MD, PHD,†
Naoya Kataoka, MD,* Tamotsu Sakamoto, MD, PHD,* Yoshiaki Yamaguchi, MD,*
Jotaro Iwamoto, MD,* Koichi Mizumaki, MD, PHD,* Akira Fujiki, MD, PHD,†
Hiroshi Inoue, MD, PHD*

Toyama and Shizuoka, Japan

Atriyal Fibrozis: Spesifik Tx var mı?

- Tranilast; anti-alerjik ilaç, ancak ESM protein sentezini, hücre çoğalmasını ve inflamatuvar yanıtı inh ediyor
- Çalışmaya 8 kontrol grubu ve 10 tranilast grubu köpeklere 400/dk hızında atriyal taşipacing + 6 sham köpek (atriyal taşipacing yok)---4 hf takip
- Tranilastın birçok hastalıkta fibrozisi engellediği gösterilmiş, ancak atriyal fibrozis üzerine etkisi bilinmiyor

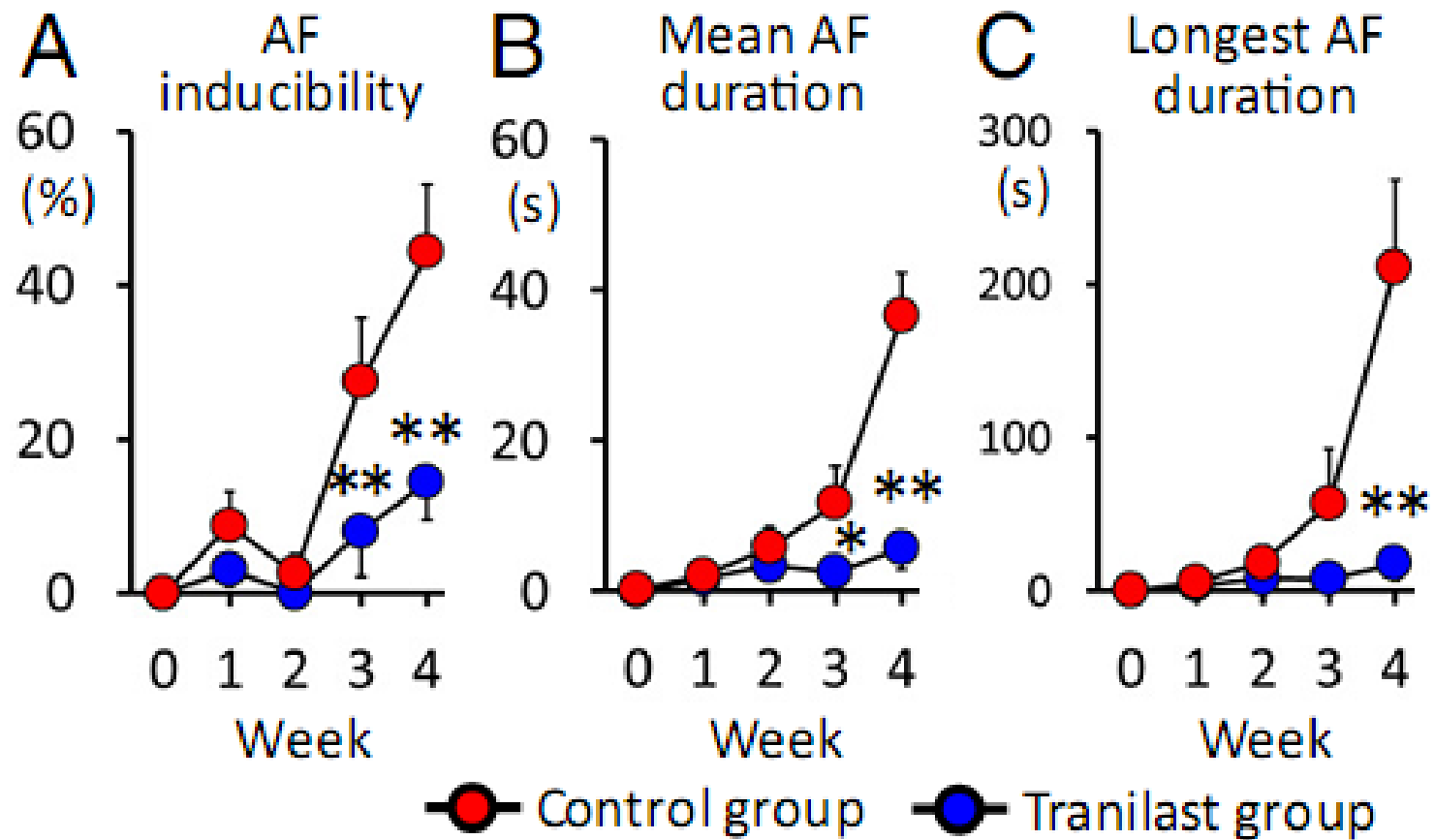
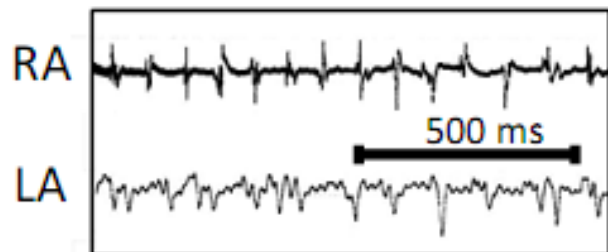


Figure 1

Parameters of AF Promotion

A Control



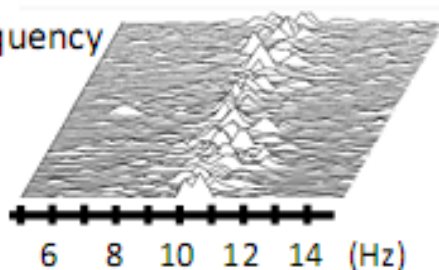
RA

Peak frequency

10.2 Hz

AFCL

98 ms



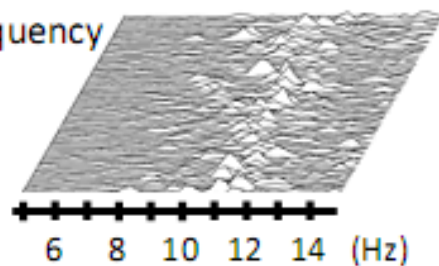
LA

Peak frequency

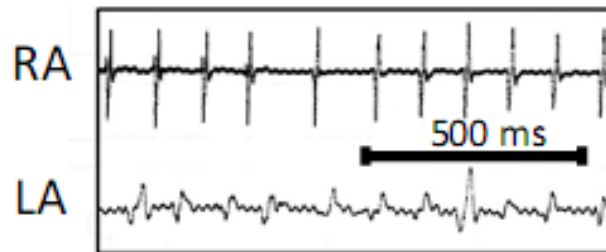
11.2 Hz

AFCL

89 ms



B Tranilast



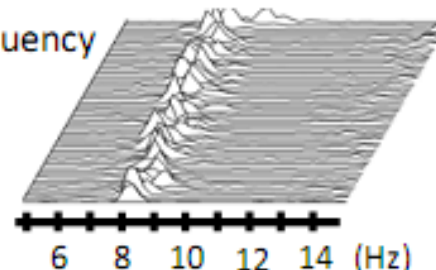
RA

Peak frequency

8.8 Hz

AFCL

114 ms



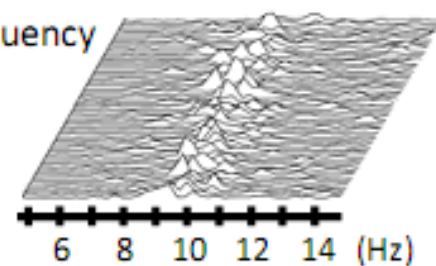
LA

Peak frequency

9.8 Hz

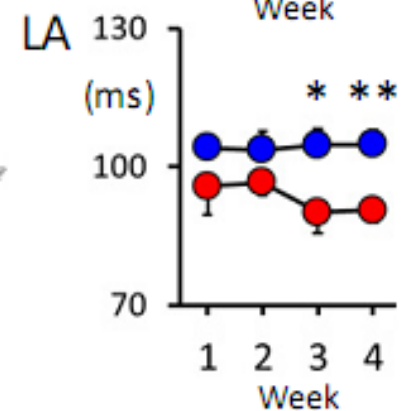
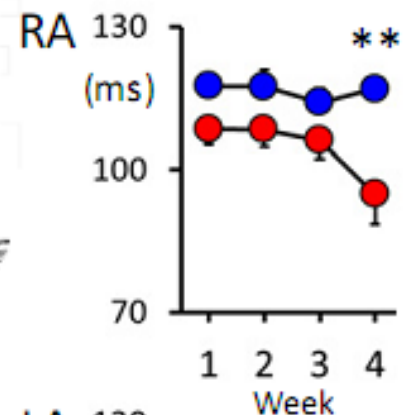
AFCL

102 ms



C AFCL

- Control group
- Tranilast group



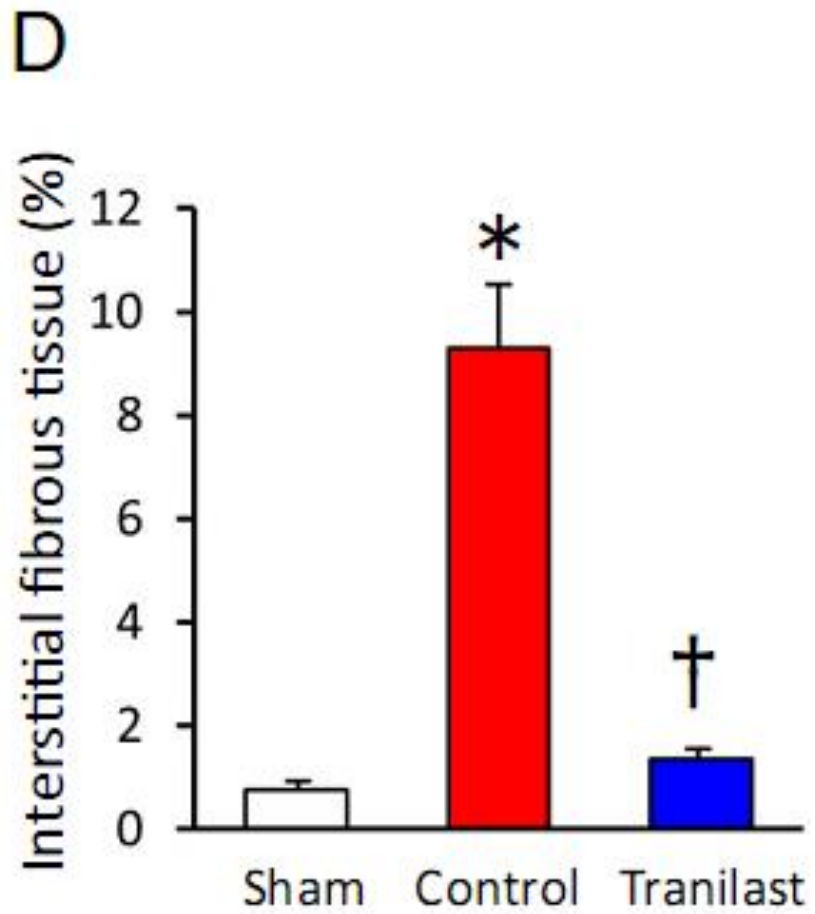
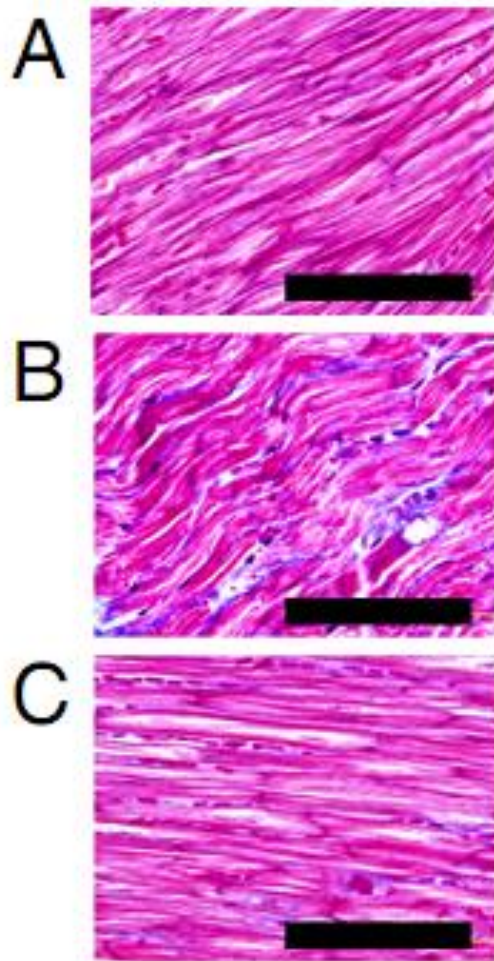
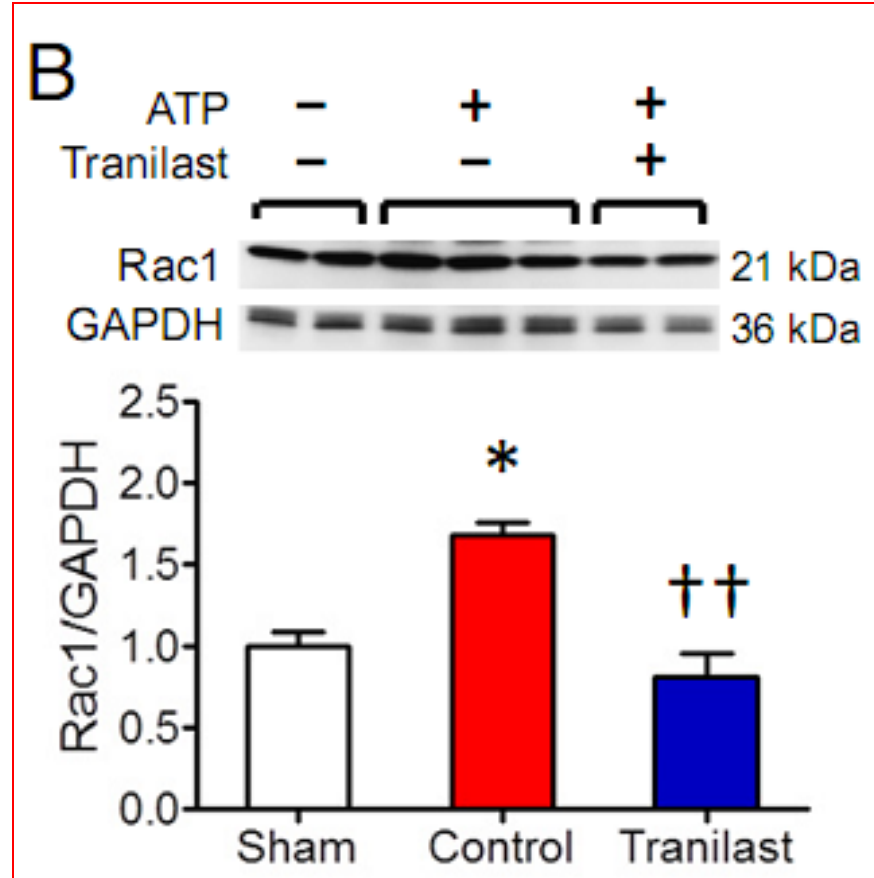
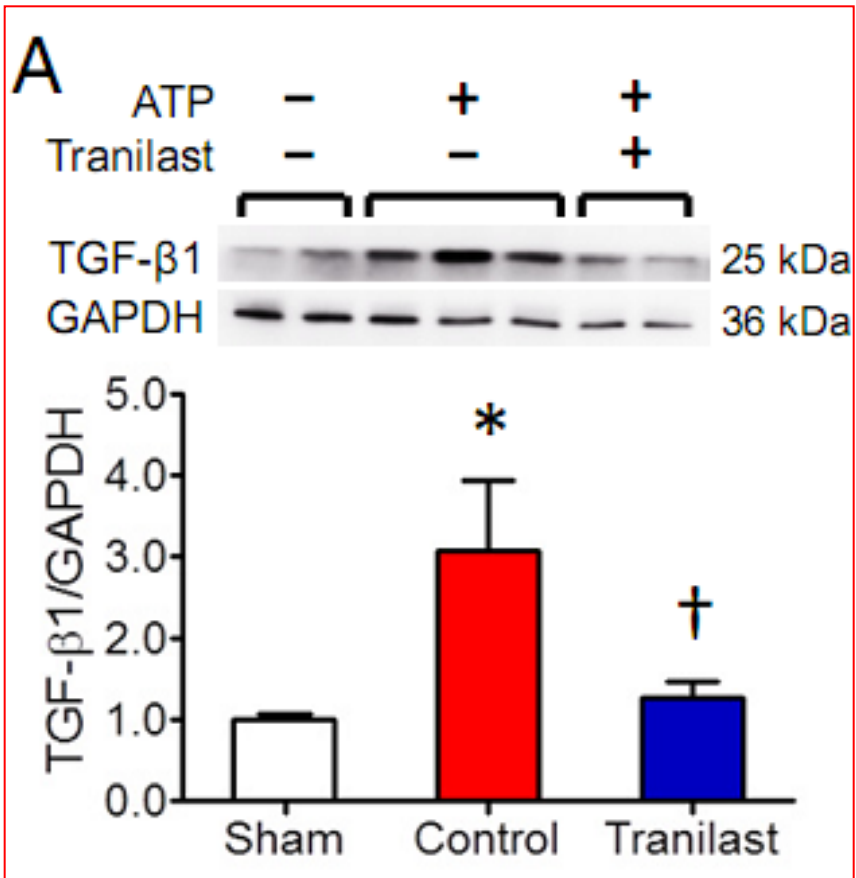


Figure 5

Histological Analysis of Atrial Fibrosis



SONUÇ

Tranilast; TGF- β 1 ve Rac1 proteinleri aşırı ekspresyonunu baskılayarak köpek modelinde atriyal taşı-pacing ile AF gelişimi ve atriyal yeniden şekillenmeyi önlemektedir.



European Heart Journal (2013) **34**, 2731–2738
doi:10.1093/eurheartj/ehs194

REVIEW

Novel therapeutic concepts

Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy

Hans Kottkamp*

Department of Electrophysiology, Hirslanden Hospital, Witellikerstrasse 40, Zurich 8032, Switzerland

Received 11 March 2013; revised 11 April 2013; accepted 15 May 2013; online publish-ahead-of-print 11 June 2013

AF FENOTIPI ≠ AF GENOTIPI

Fibrotik Atriyal Kardiyomiyopati (FAKMP)

İdyopatik  lone AF

**Aritmik klinik tabloya yol açan yapısal
atriyal hastalık (FAKMP)**

**Elektroanatomik haritalama ve DE-MRI
tanıda yararlı**

**Şiddetine göre kateter ablasyon etkili
ama küratif değil**

**Hafif (FAKMP I), Orta (FAKMP II) ve
aşırı fibrozis (FAKMP III)**

Kardiyak MRG

- Yüksek doku çözünürlülüğü sayesinde yapısal kardiyak lezyonlar belirlenebilmektedir.
- En önemli kullanım alanlarından biri **geç kontrast tutulumudur (delayed enhancement)**.
- Geç kontrast tutulumu, fibrotik ve yeniden şekillenmiş dokudan kontrast maddenin geç temizlenmesine bağlıdır. Böylece miyokarttaki heterojen doku belirlenebilmektedir.
- **Atriyal fibrozisin saptanması, kantitatif değerlendirilmesi ve lokalizasyonu**

A Prospective DE-MRI Study Evaluating the Role of TGF- β 1 in Left Atrial Fibrosis and Implications for Outcomes of Cryoballoon-Based Catheter Ablation: New Insights into Primary Fibrotic Atriacardiomyopathy

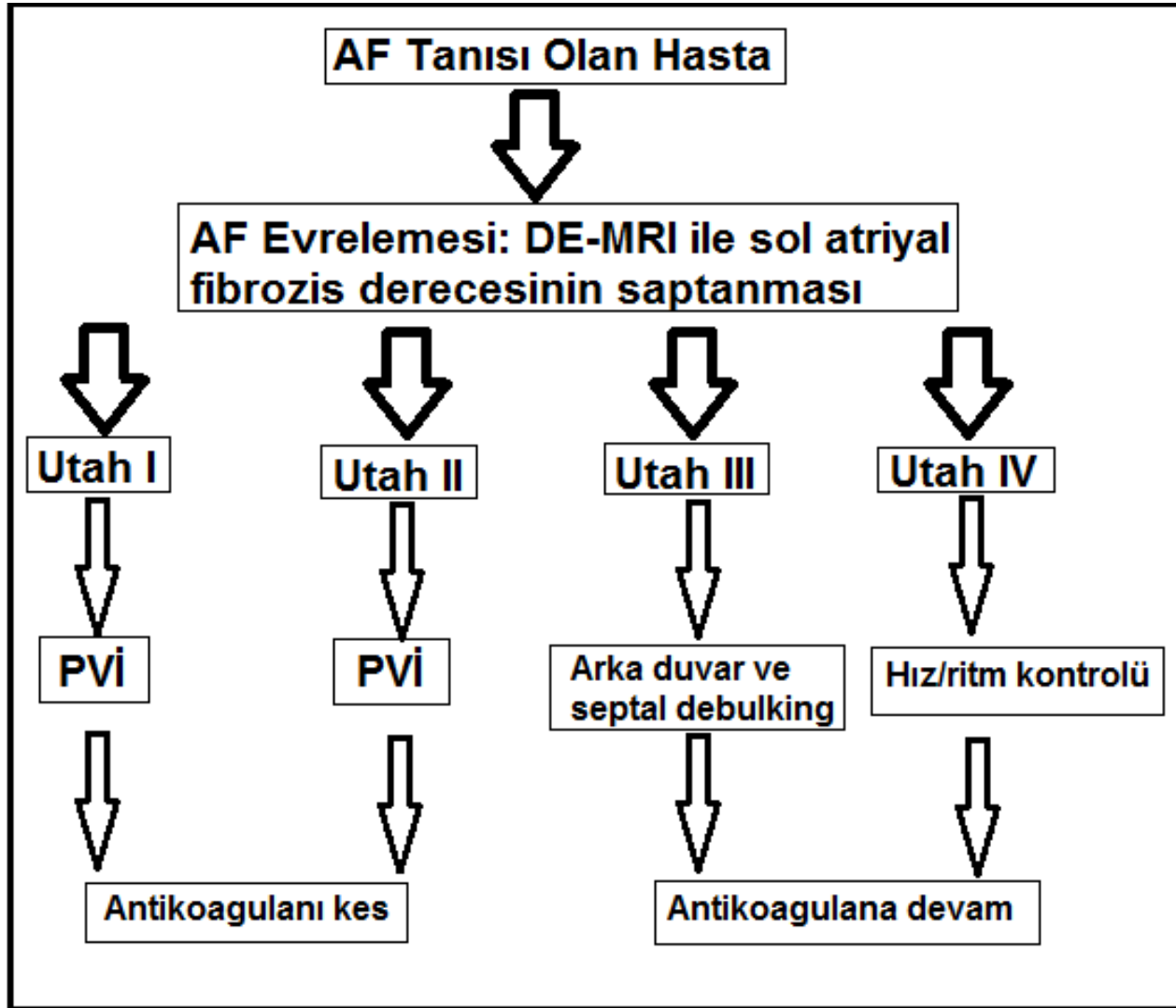
UĞUR CANPOLAT, M.D.,* ALI OTO, M.D., F.E.S.C., F.A.C.C., F.H.R.S.,* TUNCAY HAZIROLAN, M.D.,† HAMZA SUNMAN, M.D.,* HIKMET YORGUN, M.D.,* LEVENT ŞAHINER, M.D.,* ERGÜN BARIŞKAYA, M.D.,* and KUDRET AYTEMİR, M.D., F.E.S.C.*

From the *Department of Cardiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; and †Department of Radiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

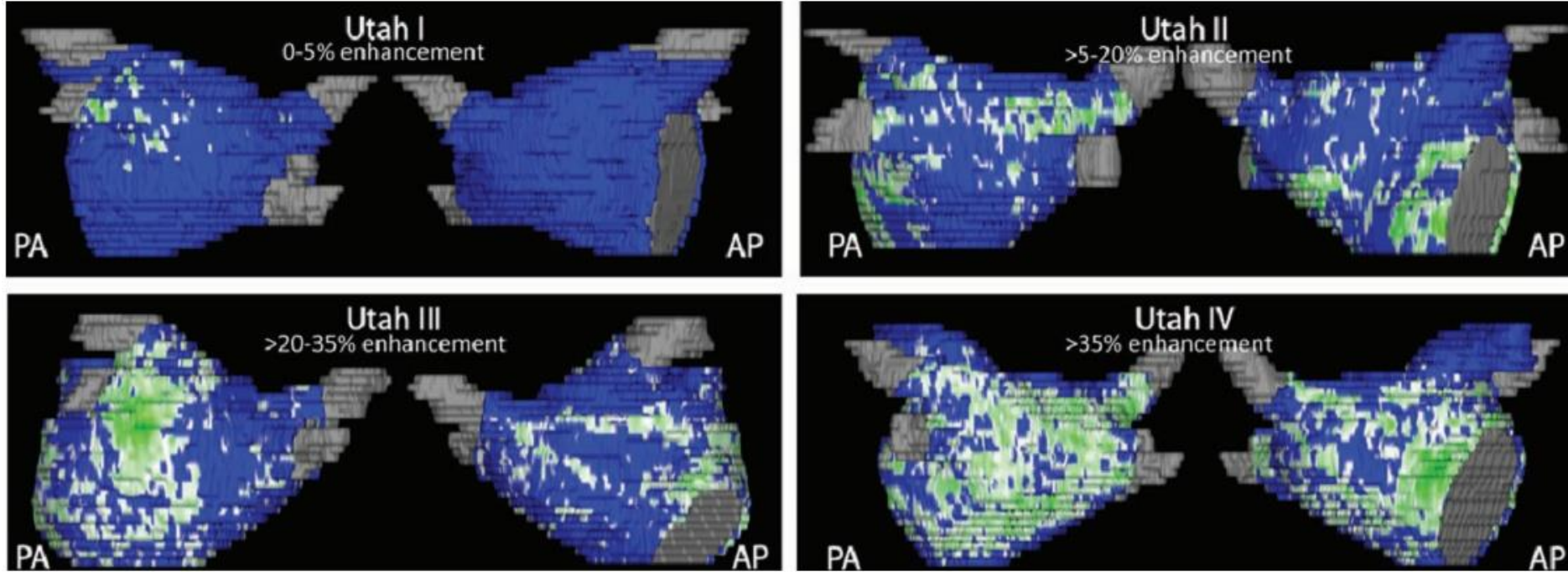
Na: Ayesha Uddin¹, Yosra Al-Beyatti¹, Ebrahim Palkhi¹, Prince Acheampong¹, Samantha Obom¹,
Eu: Anja Hennemuth⁸, YingLi Lu⁷, Wenjia Bai⁴, Wenzhe Shi⁴, Yi Gao⁶, Heinz-Otto Peitgen⁸, Perry Radau⁷,
Mo: Reza Razavi¹, Allen Tannenbaum⁵, Daniel Rueckert⁴, Josh Cates², Tobias Schaeffter¹, Dana Peters^{3,9},
Rob MacLeod² and Kawal Rhode¹

ID;
.MD

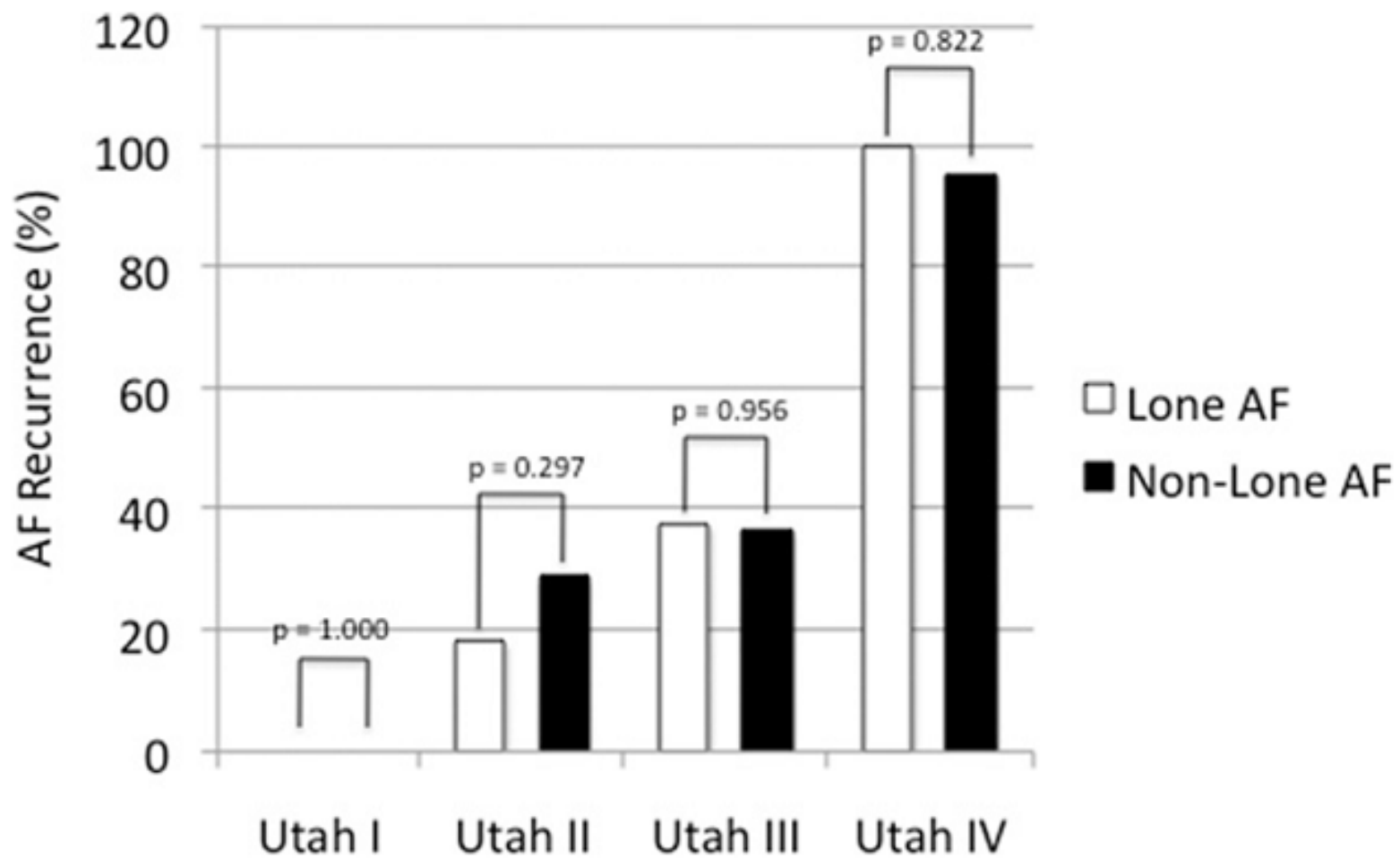
AF'de DE-MRI Bazlı Algoritma



Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation



SONUÇ: DE-MRI ile saptanan sol atriyal yapısal yeniden şekillenmenin derecesi AF tipinden ve ilişkili komorbiditelerden bağımsızdır. Kateter ablasyonu için uygun hastaların seçiminde atriyal fibrozisin niteliği ve niceliği işlem başarısını arttırırken gereksiz işlem yapılmasını önleyecektir.



A Prospective DE-MRI Study Evaluating the Role of TGF- β 1 in Left Atrial Fibrosis and Implications for Outcomes of Cryoballoon-Based Catheter Ablation: New Insights into Primary Fibrotic Atriacardiomyopathy

UĞUR CANPOLAT, M.D.,* ALI OTO, M.D., F.E.S.C., F.A.C.C., F.H.R.S.,* TUNCAY HAZIROLAN, M.D.,† HAMZA SUNMAN, M.D.,* HIKMET YORGUN, M.D.,* LEVENT ŞAHINER, M.D.,* ERGÜN BARIŞ KAYA, M.D.,* and KUDRET AYTEMİR, M.D., F.E.S.C.*

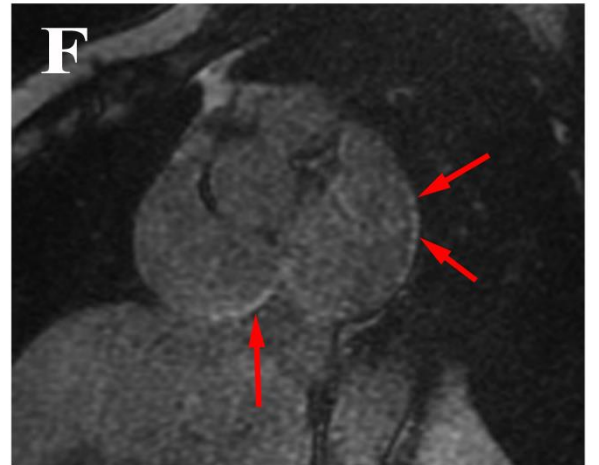
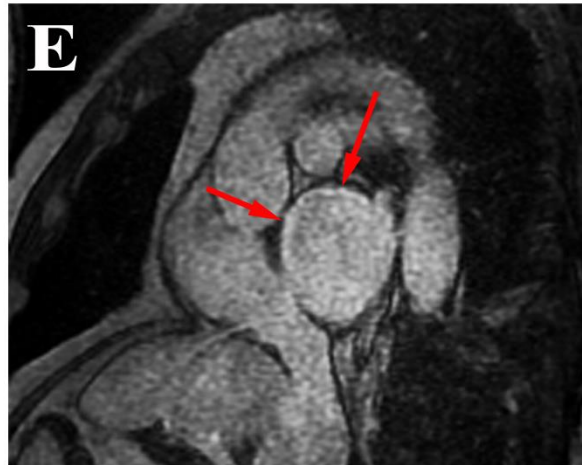
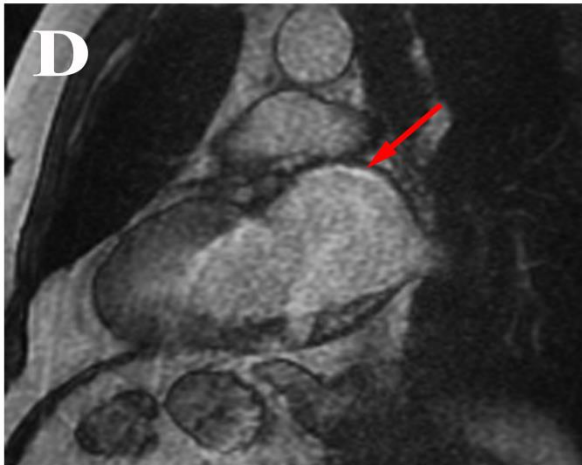
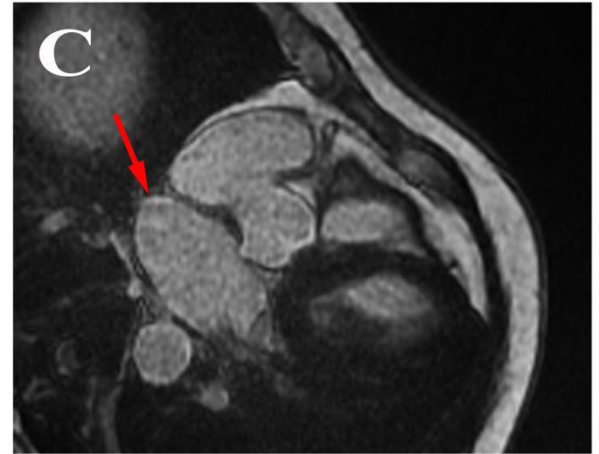
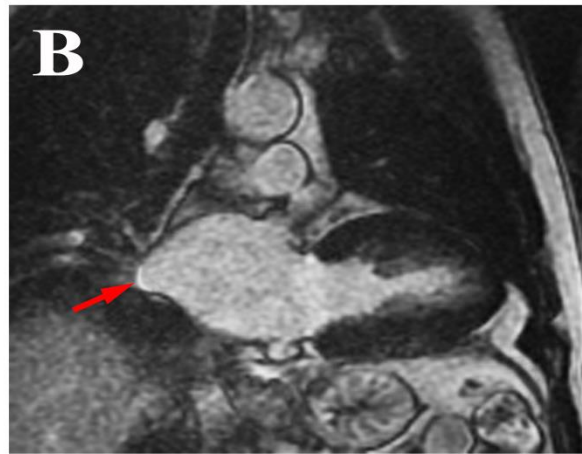
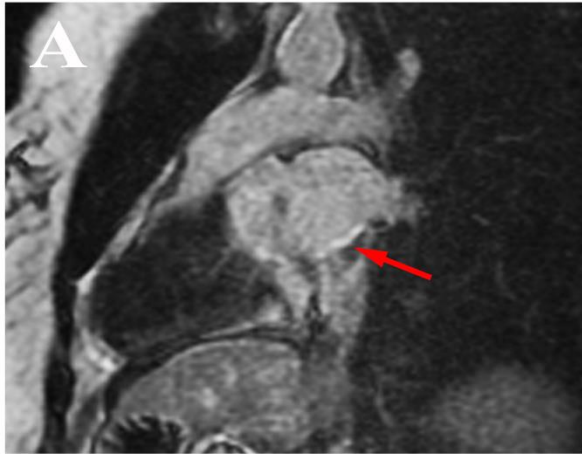
From the *Department of Cardiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; and †Department of Radiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

AMAC

- Lone paroksizmal AF hastalarında serum TGF- β 1 düzeyi ile kardiyak MRG'de geç gadolinyum tutulumu tekniđi ile saptanan sol atriyal fibrozis derecesinin iliřkisi,
- Sol atriyal fibrozis derecesinin kriyobalon ile AF ablasyonu başarısına etkisi,

Çalışma Protokolü

- Prospektif ve gözlemsel araştırma
- Ekim 2010-Mayıs 2011
- ≥ 1 antiaritmik ilaca rağmen semptomatik **lone paroksizmal valvüler olmayan AF**'si olup kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan 41 hasta analiz edildi
- İşlem öncesi atriyal fibrozis ve SolA anatomisinin değerlendirilmesi için **kardiyak MRG** uygulandı ve **serum TGF- β 1** düzeyleri ölçüldü



İşlem Öncesi Kardiyak MRG Parametreleri

Değişkenler	Tüm grup (n = 41)	Rekürrens		P Değeri
		Olmayan (n= 32)	Olan (n= 9)	
SolA fibrozis ciddiyeti, n (%)				
Yok	14 (%34.1)	14 (%43.8)	-	
Hafif	13 (%31.7)	13 (%40.6)	-	0.001*
Orta	9 (%22.0)	4 (%12.5)	5 (%55.6)	
Ciddi	5 (%12.2)	1 (%3.1)	4 (%44.4)	
SolA fibrozis miktarı, %, ortanca	5	3	30	0.001*
Fibrozis yaygınlığı, n (%)				
1 Duvar	9 (%22.0)	8 (%25.0)	1 (%11.1)	
2 Duvar	12 (%29.3)	7 (%21.9)	5 (%55.6)	0.007*
3 Duvar	6 (%14.6)	3 (%9.4)	3 (%33.3)	
SğA'da fibrozis varlığı, n (%)	3 (%7.3)	-	3 (%33.3)	0.008*
SolA'da fibrozis yerleşimi				
Lateral duvar, n (%)	9 (%22)	6 (%18.8)	3 (%33.3)	0.304
Medial duvar, n (%)	2 (%4.9)	1 (%3.1)	1 (%11.1)	0.395
Superiyor duvar, n (%)	9 (%22)	5 (%15.6)	4 (%44.4)	0.087
İnferiyor duvar, n (%)	13 (%31.7)	8 (%25)	5 (%55.6)	0.093
Posteriyor duvar, n (%)	17 (%41.5)	10 (%31.2)	7 (%77.8)	0.017*
Anteriyor duvar, n (%)	1 (%2.4)	0 (%0)	1 (%11.1)	0.220
PV Komşuluğu, n (%)	9 (%22.0)	8 (%25.0)	1 (%11.1)	0.645

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PV: pulmoner ven; SğA: sağ atriyum; SolA: Sol atriyum

Fibrozis varlığını etkileyen parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Wald ki-kare	P değeri	Odds oranı	%95 G.A.	
				Alt	Üst
Serum TGF-β1 düzeyi, pg/dL	7.106	0.008*	1.010	1.004	1.016
CRP, mg/dL	0.010	0.920	1.169	0.055	24.870
IVRZ, msn	1.874	0.171	1.098	0.961	1.255
SolA supero-inferiyor çapı, mm	1.989	0.158	0.033	0.001	3.773
SolA _{maks} hacmi, mL	0.996	0.318	1.182	0.851	1.641

IVRZ: İzovolümik relaksasyon zamanı; LA: sol atriyum; TGF-β1: dönüştürücü büyüme faktörü

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir. R²=0.720

Atriyal fibrozis alan genişliğine (%) etki ettiği düşünülen parametrelerin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	t	P değeri	$\beta \pm SH$	%95 GA	
				Alt	Üst
TGF- β 1 düzeyi, pg/mL	4.691	0.001*	0.001 \pm 0.0002	0.001	0.002
AF atağının süresi	5.150	0.001*	6.092 \pm 1.183	3.697	8.487

AF: Atriyal fibrilasyon; β : standartlaştırılmamış katsayı; GA: güvenlik aralığı; SH: standard hata; TGF- β 1: dönüştürücü büyüme faktörü

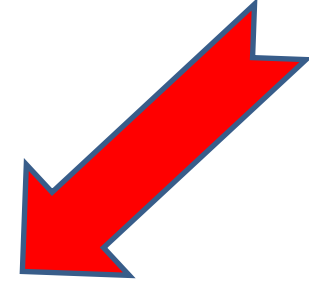
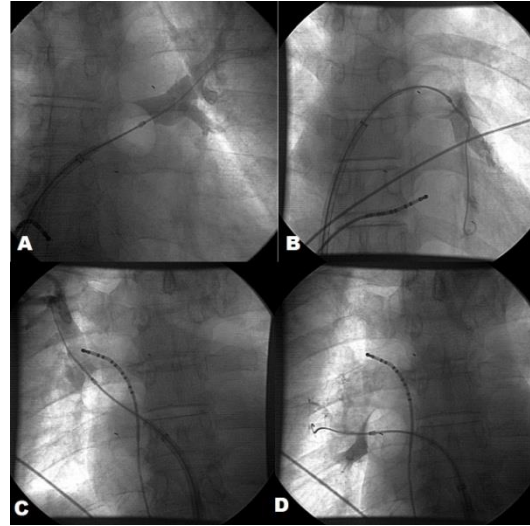
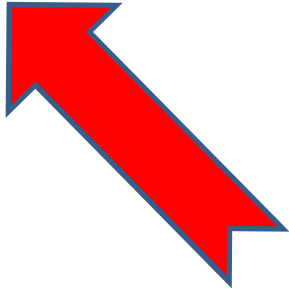
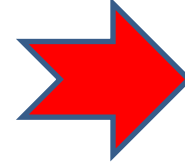
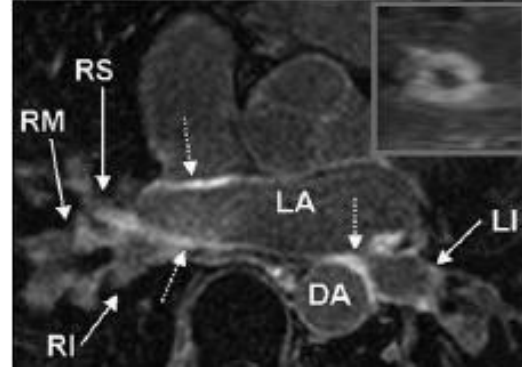
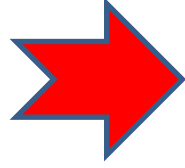
*p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir. R²=0.395

CALISMANIN SONUCU

- Kardiyak MRG ile geç gadolinyum tutulumu tekniği sol atriyal fibrozis yaygınlığını göstermede etkin bir yöntemdir.
- Lone AF hastalarında her ne kadar yapısal kardiyovasküler hastalık olmadığı düşünülse de, kardiyak MRG ile geç gadolinyum tutulumu tekniği ile bu hastalarda da yaygın yapısal değişikliklerin olduğu saptanabilmektedir.
- Serum TGF-β1 düzeyi ve AF atak uzunluğu sol atriyal fibrozis yaygınlığını öngörmektedir.
- Kardiyak MRG ile geç tutulum tekniđi AF ablasyonu için hasta seçiminde etkin rol oynayabilir.

ÖZET

- Atriyal yeniden şekillenme her bileşeniyle hem AF'nin başlamasında hem de devam etmesinde önemli
- Atriyal fibrozis özellikle yapısal yeniden şekillenmenin temeli (ciddiyeti tedavide yol gösterici-prognostik değeri var)
- Spesifik tedavi yok* kür sağlayan tx şekli yok*
- Günümüzde kateter ya da cerrahi ablasyon ile sadece mevcut olan substratı modifiye edebiliyoruz



Sabrınız için tesekkür ederim.....