

بررسی رابطه سطح سرمی گزانتین اکسیداز با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب

دکتر محمد اسدپور پیرانفر^{۱*}، دکتر امیرمزمزه پردال^۲، دکتر ممد آقاهانی^۳، دکتر ممدرضا پیرانفر^۴
دکتر منوچهر بهنیا^۳، دکتر ممداسماعیل قیداری^۱، دکتر مرضیه فیاط زاده^۴

۱. دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. استادیار، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. استادیار، گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴. دستیار قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: فیبریلاسیون دهلیزی شایعترین تاکی آریتمی در بیماران قلبی است که با عوارض قابل ملاحظه‌ای از قبیل سکنه مغزی همراه است. در مطالعات اخیر، رابطه میان واکنشگرهای اکسیژندار (ROS) و منابع آنزیمی آن همچون گزانتین اکسیداز با فیبریلاسیون دهلیزی مورد توجه بوده است. این مطالعه با هدف مقایسه سطح سرمی آنزیم گزانتین اکسیداز در مبتلایان به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت و گروه شاهد آنان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مورد-شاهدی، ۲۶ بیمار مبتلا به Lone AF که از بین مراجعین به درمانگاه قلب بیمارستان طالقانی انتخاب شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. ۲۷ فرد سالم که از لحاظ سن و جنس با گروه بیمار مشابه بودند، به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. میزان گزانتین اکسیداز در سطح سرمی دو گروه با استفاده از کیت Xanthine Oxidase Assay Kit اندازه‌گیری شد. یافته‌ها با استفاده از آزمونهای مربع کای و من‌ویتنی تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: دو گروه مورد و شاهد از نظر سن و جنس همسان بودند. میزان گزانتین اکسیداز در سرم گروه Lone AF به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (در گروه بیمار با میانگین $13/40 \pm 7/53$ ، میانه $10/95$ و چارک اول و سوم $9/55$ و $14/25$ در برابر گروه کنترل با میانگین $9/70 \pm 6/40$ ، میانه $8/90$ و چارک اول و سوم $6/60$ و $10/70$ ، $p < 0/002$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد در گروه مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت، شاخص سطح آنزیم گزانتین اکسیداز به مراتب بالاتر از گروه فاقد این آریتمی است. به نظر می‌رسد کنترل و مهار این آنزیم در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت با هدف کاهش بروز تغییرات سلولی و نیز کاهش رخدادهای تکراری ریتم AF و عوارض ناشی از آن می‌تواند مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت، گزانتین اکسیداز، آریتمی.

مقدمه

محسوب نمی‌شود، عوارض و موربیدیتی این آریتمی مانند سکنه مغزی قابل توجه است (۱،۲). فیبریلاسیون دهلیزی در بیش از ۸۰٪ موارد با برخی شرایط و بیماریهای قلبی و عروقی ارتباط دارد. این عوامل زمینه‌ای عبارتند از بیماری ایسکمی قلب، نارسایی قلب، بیماری دریچه‌ای قلب، پر فشار خونی، دیابت، مصرف الکل، بیماریهای تیروئید و بیماریهای ریوی. به طور تقریبی و بر حسب جمعیت مورد بررسی ۲ تا ۱۰ درصد و در برخی مطالعات تا ۳۰٪ بیماران فیبریلاسیون دهلیزی علت مشخصی ندارند. این موارد به عنوان فیبریلاسیون دهلیزی

فیبریلاسیون دهلیزی (atrial fibrillation=AF) به‌عنوان شایعترین تاکی آریتمی، بیش از ۵٪ افراد بالای ۶۵ سال را درگیر می‌کند. این آریتمی پیشرونده بوده و شیوع آن با افزایش سن بالا می‌رود. هر چند فیبریلاسیون دهلیزی عامل مستقلى برای پیشگویی مرگ و میر بیماران قلبی و عروقی

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محمد اسدپور پیرانفر؛ تهران، اوین، خیابان تاناک، بیمارستان آیت ا... طالقانی، بخش قلب و عروق؛
پست الکترونیک: drpiranfar@yahoo.com

بی‌علت (Lone atrial fibrillation=LAF) با فرایند متفاوت فیزیوپاتولوژی طبقه‌بندی می‌شوند (۵-۳).
چندین عامل دموگرافیک، ژنتیک و آنتروپومتریک به عنوان عوامل پیشگویی‌کننده خطر ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت مطرح شده است. هر چند شیوع فیبریلاسیون دهلیزی پاتولوژیک با بالا رفتن سن و عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی افزایش می‌یابد، احتمال رخداد فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت در جمعیت بيماران جوانتر بیشتر است (۶). در واقع به نظر می‌رسد فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت در نتیجه تغییرات فیزیولوژیک مربوط به تون سیستم اتونوم به ویژه مسیر پاراسمپاتیک (فیبریلاسیون دهلیزی با واسطه عصب واگ)، حساسیت نسبت به انسولین و عدم تعادل بین الکترولیت‌های سرم در سطح سلولی با کاهش دوره عدم تحریک دهلیزی روی دهد (۶).

فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت با استرس مکانیکی دهلیز و اختلال عملکرد بطنها همراه است. گیرنده نوع I آنژیوتانسین در دهلیز به عنوان نشانگر استرس مکانیکی با کوتاه شدن دوره عدم تحریک پذیری دهلیز در القا و بقای فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت موثر است. فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت همچنین می‌تواند به افزایش قابل توجه گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) منجر شود (۴،۶). گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر مولکول‌های به شدت واکنش‌دهنده شامل رادیکال‌های آزاد سوپراکسید، هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن می‌باشند. هر چند گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر در شرایط فیزیولوژیک در عملکردهای سلولی مانند رشد و تکثیر نقش دارند، افزایش پاتولوژیک آن صدمات قابل توجهی بر پروتئین‌های سلولی، غشا و DNA اعمال می‌کند. منابع آنزیمی گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر در سلول‌های قلب شامل زنجیره الکترونی میتوکندری، گزانتین اکسیداز (XO)، لپوآکسیژناز، NADPH اکسیداز، NO سنتتاز (NOS)، هم-اکسیداز و سیتوکروم P450 است (۷).

گزانتین اکسیداز و NOS منابع عمده گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر در نارسایی قلب و شرایط مستعدکننده آن از جمله فیبریلاسیون دهلیزی به حساب می‌آیند. سطح پایه گزانتین اکسیداز در قلب پایین است ولی در وضعیت نارسایی قلب، فیبریلاسیون دهلیزی و نارسایی بافت قلب افزایش می‌یابد. درمان با آلپورینول به عنوان مهارکننده گزانتین اکسیداز در بهبود کارایی انقباض میوکارد در مبتلایان به کاردیومیوپاتی اتساعی موثر بوده است (۷). تجمع گزانتین اکسیداز در سلول‌های اندوتلیال مویرگها حاکی از عملکردهای

اختصاصی آن در سیستم عروقی است. رادیکال‌های آزاد مشتق از گزانتین اکسیداز در سیستم قلبی عروقی باعث از بین رفتن ظرفیت واژودیلاتوری وابسته به اندوتلیوم از طریق تجزیه زودهنگام NO می‌شوند. از بین رفتن ظرفیت واژودیلاتوری علامت مشخصه اختلال عملکرد اندوتلیال و کاهش پرفیوژن بافتی در زمینه اختلالات قلبی و عروقی مانند فیبریلاسیون دهلیزی و نارسایی قلبی محسوب می‌گردد (۸). همچنین نشان داده شده است که فیبریلاسیون دهلیزی با اختلال عملکرد اندوکارد و کاهش تولید NO و تنظیم افزایشی مهارکننده فعال گر پلاسمینوژن (PAI-1) ارتباط دارد. به نظر می‌رسد اختلال عملکرد اندوکارد در طی فیبریلاسیون دهلیزی مشابه اختلال عملکرد اندوتلیال در زمینه آترواسکلروز به دنبال افزایش تولید رادیکال‌های آزاد باشد. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از افزایش فعالیت NADPH اکسیداز و گزانتین اکسیداز است (۹).

از طرف دیگر افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر به دنبال افزایش فعالیت NADPH اکسیداز و گزانتین اکسیداز عامل مهمی در تشکیل ترومبوز در زمینه فیبریلاسیون دهلیزی و خطر سکتة مغزی محسوب می‌گردد، به طوری که این رادیکال‌های آزاد بر اجزای آبشار انعقادی با واسطه PAI-1 و فاکتور بافتی تاثیر می‌گذارند. بروز فاکتور بافتی با تولید NO مهار می‌شود در حالی که رادیکال‌های آزاد اکسیژن با افزایش PAI-1 و فاکتور بافتی همراه بوده است (۹). تولید رادیکال‌های اکسیژن ناشی از NADPH اکسیداز و اکسیداز گزانتین می‌تواند ارتباط بین فیبریلاسیون دهلیزی و فعال شدن سیستم رنین- آنژیوتانسین و آلدوسترون را توضیح دهد، به طوری که مهارکننده‌های ACE بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از MI و اختلال عملکرد بطن را کاهش می‌دهند (۹).

این مطالعه با هدف پاسخ به این سؤال که " آیا سطح سرمی گزانتین اکسیداز در مبتلایان به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت و گروه شاهد آنان متفاوت است یا نه؟" انجام گرفته است. پاسخ به این سؤال در جهت شناخت پاتوفیزیولوژی فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت و کاهش عوارض و یا پیشرفت آن با مصرف داروهای مهارکننده در کارازمایی‌های بالینی آینده بسیار کمک‌کننده خواهد بود.

مواد و روش‌ها

در یک طرح مورد- شاهدهی ۲۶ بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت (LAF) و ۲۷ فرد بدون فیبریلاسیون دهلیزی از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان طالقانی بر

عملکرد بطن چپ و همچنین بهبود اکسیژن‌رسانی به بافت‌های آسیب دیده میوکارد شده است (۱۴-۱۰). در واقع، گزانتین اکسیداز عامل اصلی وجود آورنده رادیکال‌های آزاد است که باعث آسیب‌های مولکولی و بافتی شده و با تخریب و کاهش ظرفیت وازودیلاتورهای وابسته به اندوتلیوم همراه است. در نتیجه عملکرد اندوتلیوم دچار اختلال شده و به دنبال آن پرفیوژن بافتی دچار اختلال می‌شود (۱۵).

اخیراً مهار گزانتین اکسیداز در درمان آریتمی‌های قلبی به ویژه فیبریلاسیون دهلیزی مورد توجه قرار گرفته است. چراکه اخیراً رابطه میان فرایندهای اکسیداتیو و فیبریلاسیون دهلیزی به روشنی مشخص شده است. به دنبال وقوع فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت، آسیب‌های اکسیداتیو در بافت میوکارد دهلیز روی می‌دهد که می‌تواند به remodeling دهلیز منجر گردد (۱۶).

مطالعه حاضر، نقش آنزیم مذکور را در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت مورد ارزیابی قرار داد. نتایج نشان داد سطح گزانتین اکسیداز در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی ایزوله به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود. نتایج این مطالعه مشابه نتایج بدست آمده توسط Dudley و همکاران بود. در آن مطالعه، میزان فعالیت گزانتین اکسیداز در گروه مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی در حدود پنج برابر گروه کنترل بود. در واقع در این مطالعه فرض بر این بود که این ارتباط می‌تواند ناشی از افزایش تولید یون سوپراکسید در بافت دهلیز آسیب دیده باشد که خود ناشی از افزایش GTP-loaded Rac1 (محرک اصلی آنزیم NADPH oxidase) است (۵). از سوی دیگر، مشخص شد افزایش در استرس اکسیداتیو ناشی از فعالیت NADPH oxidase می‌تواند به تغییرات اکسیداتیو در پروتئین‌های ساختاری و حتی فیلامان‌های انقباضی در بافت دهلیز منجر گردد (۱۷)، (۱۸).

در این میان، نقش آلوپورینول به عنوان کاربردی‌ترین مهارگر گزانتین اکسیداز در پیشگیری و کنترل آریتمی‌های قلبی از جمله فیبریلاسیون دهلیزی نیز مورد توجه بوده است. استفاده از این دارو موجب بلوک سریع گزانتین اکسیداز شده که نتیجه آن افزایش حساسیت myofilament Ca channel در بافت آسیب دیده میوکارد است. در مطالعه Ukai و همکاران مشخص شد آلوپورینول عملکرد بافت میوکارد را در زمان استراحت و همچنین طی ورزش به طور موثری افزایش می‌دهد. با این حال، مصرف آلوپورینول هیچ تاثیری بر فعالیت انقباضی میوکارد در افراد سالم ندارد (۱۹). حتی تاثیر مصرف

اساس معیار طبقه بندی استاندارد بیماریها و داده‌های ثبت شده در پرونده بیماران از جمله اطلاعات درباره ECG که توسط متخصص قلب تأیید شده باشد، انتخاب شدند. هر دو گروه کنترل و LAF دارای وضعیت پایدار همودینامیک بودند. برای ارزیابی عملکرد بطنها همه بیماران اکوکاردیوگرافی شدند و با هماهنگی بخش قلب بیمارستان طالقانی پس از پرکردن فرم رضایت‌نامه توسط بیماران و شاهد آنها از هر کدام از آنها به میزان ۵cc خون سیاهرگی گرفته و به آزمایشگاه پژوهشکده غدد درون‌ریز فرستاده شد.

پس از جدا کردن سرم، نمونه‌ها در فریزر 70°C - نگهداری و پس از پایان نمونه‌گیری با استفاده از کیت Xantine Oxidase Assay Kit Amplex Red (Molecular Probes, Eugen, OR) میزان کارکرد آنزیم گزانتین اکسیداز در نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل و تفسیر نتایج با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (Version 15, SPSS Inc., USA) صورت گرفت. در تجزیه و تحلیل آماری از تستهای Mann-Whitney و کای‌دو برای مقایسه بین دو گروه فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت و کنترل استفاده شد. $p < 0.05$ سطح معنی‌داری قرار داده شد.

یافته‌ها

داده‌های مربوط به ۲۶ بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت (LAF) و ۲۷ کنترل سالم مورد بررسی قرار گرفت. ۶۵/۴٪ افراد گروه مورد و ۳۷٪ گروه شاهد را مردان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی گروه مورد $56/8 \pm 4/6$ سال و گروه شاهد $49/7 \pm 12/6$ سال بود. دو گروه از نظر توزیع سنی و جنسی یکسان بودند.

میانگین، میانه و چارک اول و سوم آنزیم گزانتین اکسیداز سرمی در گروه مورد به ترتیب $13/40 \pm 7/53$ ، $10/95$ ، $9/55$ و $14/25$ واحد در لیتر و در گروه شاهد به ترتیب $9/70 \pm 6/40$ ، $8/90$ و $6/60$ واحد در لیتر بود. اختلاف سطح آنزیم گزانتین اکسیداز در دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p < 0.002$).

بحث

مطالعات گوناگون بر روی نمونه‌های انسانی و مدل‌های حیوانی، نقش آنزیم گزانتین اکسیداز را در پیشرفت اختلال عملکرد میوکارد قلب و در نتیجه نارسائی قلبی مشخص نموده‌اند. این مطالعات نشان دادند مهار حاد یا مزمن این آنزیم موجب بهبود

این‌حال، ارتباط میان فعالیت این آنزیم و وقوع فیبریلاسیون دهلیزی به طور محدود مورد ارزیابی قرار گرفته است و لذا نتایج مطالعه ما نیز می‌تواند دلیلی بر این مدعا و فرضیه باشد. با این‌حال، مطالعه ما محدودیتهائی نیز داشت. اول اینکه عوامل گوناگونی به عنوان عوامل مخدوشگر بر رابطه میان وقوع فیبریلاسیون دهلیزی و فعالیت آنزیم موثر هستند که از آن جمله می‌توان به مصرف سیگار و نمایه توده بدنی بیماران اشاره نمود که در مطالعه ما تاثیر این عوامل به عنوان مخدوشگر مورد بررسی قرار نگرفت. ثانیاً، مطالعه ما با حجم نمونه محدودی انجام شد. هرچند فرضیه‌های این تحقیق حتی با حجم نمونه محدود ما اثبات شد، با این‌حال، تائید نتیجه حاصل با حجم نمونه‌های بیشتر بر قوت نتایج مطالعه خواهد افزود.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد در افراد مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت، شاخص سطح آنزیم گزانتین اکسیداز به مراتب بالاتر از گروه فاقد این آریتمی است. لذا کنترل و مهار این آنزیم در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت با هدف کاهش بروز تغییرات سلولی و نیز کاهش رخداد‌های تکراری ریتم AF و عوارض ناشی از آن می‌تواند مؤثر باشد.

این دارو در کاهش آریتمی‌های ناشی از جراحیهای قلبی نیز مطالعه شده است. در مطالعه Weimert که مروری بر مطالعات انجام گرفته بین سالهای ۱۹۶۶ و ۲۰۰۲ است، مشخص شد مصرف این دارو به طور موثری به کاهش بروز آریتمی‌های قلبی پس از CABG منجر شده است و حتی مصرف داروهای آنتی‌آریتمیک نیز به طور محسوسی کاهش یافته است. به نظر می‌رسد که کاهش بروز آریتمی‌ها به دنبال مصرف آلوپورینول موجب کاهش بروز این آریتمی‌ها و در نتیجه کاهش مرگ و عوارض کوتاه مدت و بلند مدت جراحی نیز شده است (۲۰). با توجه به اینکه بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی عمدتاً دارای سن بالای ۵۰ سال می‌باشند، رابطه میان مصرف مهارگرهای آنزیم گزانتین اکسیداز و کنترل این آریتمی باید بیشتر مدنظر قرار گیرد.

این مطالعه با فواید چندی همراه بوده است: این مطالعه اولین مطالعه در ایران است که به بررسی رابطه میان آنزیم گزانتین اکسیداز و وقوع فیبریلاسیون دهلیزی می‌پردازد. بدیهی است با توجه به متفاوت بودن شیوع این آریتمی در جوامع گوناگون و همچنین تفاوت در بروز عوارض ناشی از آن، بررسی این رابطه در جامعه ما نیز می‌تواند بسیار ارزشمند باشد. از سوی دیگر، با توجه به بالا بودن شیوع بیماریهای قلبی در ایران، این ارزیابی ضروری به نظر می‌رسد. از سوی دیگر، هرچند رابطه میان آنزیم گزانتین اکسیداز و وقوع نارسائی قلبی و کاردیومیوپاتی به وفور مورد بررسی قرار گرفته است، با

REFERENCES

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-75.
2. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
4. Chambers PW. Lone atrial fibrillation: Pathologic or not? *Med Hypotheses* 2007;68:281-7.
5. Le'vy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;8:S78-82.
6. Coumel P, Attuel P, Lavalley J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978;71(6):645-56.
7. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2407-11.
8. Doehner W, Anker SD. Xanthine oxidase inhibition for chronic heart failure: is allopurinol the next therapeutic advance in heart failure? *Heart* 2005;91:707-9.

9. Dudley Jr SC, 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;112(9):1266-73.
10. Ekelund UEG, Harrison RW, Shokek O, Thakkar RN, Tunin RS, Senzaki H, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation Res* 1999;85(5):437-45.
11. de Jong JW, Schoemaker RG, de Jonge R, Bernocchi P, Keijzer E, Harrison R, et al. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32(11):2083-89.
12. Amado LC, Saliaris AP, Raju SVY, Lehrke S, St. John M, Xie J, et al. Xanthine oxidase inhibition ameliorates cardiovascular dysfunction in dogs with pacing-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39(3):531-36.
13. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;55(3):589-606.
14. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century atrial fibrillation (AF) after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2004;58(1):87-114.
15. Guan W, Osanai T, Kamada T, Hanada H, Ishizaka H, Onodera H, et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation atrial fibrillation (AF) after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:699-705.
16. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;115(2):135-43.
17. Dudley SC, 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 oxidase. *Circulation* 2005;112:1266-73.
18. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174-80.
19. Ukai T, Cheng CP, Tachibana H, Igawa A, Zhang ZS, Cheng HJ, et al. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation* 2001;103(5):750-5.
20. Weimert NA, Tanke WF, Sims JJ. Allopurinol as a cardioprotectant during coronary artery bypass surgery. *Ann Pharmacother* 2003;37(11):1708-11.