



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİAL YÜKSEK HIZ EPİZOTLARI (AHRE) SAPTANAN
PACEMAKER İMPLANTE EDİLMİŞ HASTALARDA SESSİZ
NÖROLOJİK İSKEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. AHMET ÇINAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİAL YÜKSEK HIZ EPİZOTLARI (AHRE) SAPTANAN
PACEMAKER İMPLANTE EDİLMİŞ HASTALARDA SESSİZ
NÖROLOJİK İSKEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. AHMET ÇINAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer GEDİKLİ

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü desteklerini gösteren, üzerimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mahmut Şahin'e, Prof. Dr. Özcan Yılmaz'a, Prof. Dr. Okan Gülel'e, Prof. Dr. Murat Meriç'e, Prof. Dr. Korhan Soylu'ya, Prof. Dr. Serkan Yüksel'e, Doç. Dr. Murat Akçay'a, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Yıldırım'a ve Dr. Öğr. Üyesi Metin Çoksevim'e,

Asistanlığım süresince tüm bilgi, becerisi ve tez yazımındaki yardımlarıyla bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, yanında her zaman huzurlu ve mutlu hissettiğim, tüm içtenliği ve samimiyetiyle bana öz abim kadar sevgi ve merhametini hissettiren, asistanlık hayatımın bana kattığı en büyük değer olan Doç. Dr. Ömer Gedikli'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca geçmişte ve şu an birlikte görev aldığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji bölümündeki tüm hemşire, personel arkadaşlarıma ve intörn kardeşlerime,

Tüm hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sürekli yanımda olan anneme, babama ve kardeşim Şeyma'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet ÇINAR

BEYAN

“Atrial Yüksek Hız Epizotları (AHRE) Saptanan Pacemaker İmplantı Edilmiş Hastalarda Sessiz Nörolojik İskeminin Araştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim. Bu tez çalışması Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından **PYO.TIP.1904.20.013** proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Amaç: Atrial yüksek hız epizotları (AHRE) kılavuzlarda yerini yakın zamanda almış sadece implante edilebilir kardiyak cihazlar tarafından tespit edilebilen taşiaritmi ataklarıdır. Genellikle asemptomatik olup tanımı ve süresi konusunda birçok çalışmada farklı tanımlamalar yapılmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2020 AF kılavuzunda AHRE, cihaz programlı hız kriteri için ≥ 175 vuru/dk ve süre kriteri için ≥ 5 dakika şeklinde tanımlanmıştır. AHRE'nin iskemik inme, emboli ve klinik olarak AF'yi artırdığı gösterilmiş olsa da henüz net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda sessiz nörolojik iskeminin belirteci olan NSE (nöron spesifik enolaz) düzeyleri ile AHRE arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamız prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmamıza Ocak 2021 – Haziran 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Aritmi Polikliniğine başvuran, daha önceden herhangi bir zamanda kalıcı kalp pili implante edilmiş tarafımızca belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan 80 AHRE hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Aritmi Polikliniğine başvuran, daha önceden herhangi bir zamanda kalıcı kalp pili implante edilmiş tarafımızca belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan AHRE dahil herhangi bir aritmisi olmayan hastalar dahil edilmiştir. Son 6 ay içerisinde AHRE tespit edilen hastalardan son 72 saat içinde AHRE atağı geçiren hastaların NSE (nöron spesifik enolaz) düzeylerine bakılmıştır. Artan AHRE süresi ile NSE düzeyi arasında ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen bireyler AHRE süresine göre alt gruplara ayrıldı. Grup 1 (AHRE olmayan) 80 (%50,0), Grup 2 (AHRE süresi <5 dk süren) 24 (%15,0), Grup 3 (≥ 5 dk - <1 sa süren) 33 (%20,6), Grup 4 (≥ 1 sa - <24 sa süren) 19 (%11,9) ve Grup 5 (≥ 24 sa süren) 4 (%2,5) hasta şeklindeydi. AHRE'si olan hastalar AHRE'si olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş ortalaması ($67,49 \pm 16,6$ 'e karşın $65,00 \pm 13,1$; $p=0,046$), sPAB'ı ($27,16 \pm 10,51$ 'e karşın $23,74 \pm 6,86$; $p=0,049$), transmitral E/A oranı ($1,38 \pm 0,23$ 'e karşın $1,12 \pm 0,35$; $p=<0,001$), ap-vp yüzdesi ($27,59 \pm 26,64$ 'e karşın $15,03 \pm 17,26$; $p=<0,001$) istatistiksel olarak anlamlıydı. AHRE'si olan hastalar hem kendi aralarında hem de kontrol grubuyla NSE düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Gruplar arasında NSE ortanca değerleri

arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Yapılan ileri analizlerde (Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) sadece grup 1 ile grup 2 ve grup 4 ile grup 5 ortanca değerinin anlamlı düzeyde farkı olmadığı ancak diğer tüm grupların ortancalarının birbirinden anlamlı farklı olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Yapılan korelasyonel analizde AHRE süresi ile NSE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu belirlendi ($r = 0,842$; $p < 0,001$). Ayrıca AHRE süresi ile yaş ($r = 0,235$; $p = 0,036$), CHA₂DS₂-VASc skoru ($r = 0,226$ $p = 0,044$) ve LA çapı ($r = 0,300$; $p = 0,007$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olduğu görüldü. NSE düzeyleri AHRE süresi ($r = 0,842$; $p < 0,001$) ve LA çapı ($r = 0,242$; $p = 0,030$) ile pozitif yönde korelasyon gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları diğer literatür çalışmalarıyla tutarlıydı. NSE, AHRE hastalarında sessiz nörolojik iskemiyi göstermede etkili biyobelirteç olarak kullanılabilir. Daha yaşlı, CHA₂DS₂-VASc skoru daha yüksek ve LA çapı artmış hastalarda AHRE süresi daha uzundu. Bu durum AF gelişmeden önce AHRE'nin de altta yatan patofizyolojik değişikliklerin açıklanmasında rol oynayabilir. NSE düzeyleri AHRE süresi dışında LA çapıyla da ilişkili olması, artan LA çapı ile trombüs gelişmesine katkı sağladığı düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: atrial yüksek hız epizotları, AHRE, sessiz nörolojik iske mi, nöron spesifik enolaz

ABSTRACT

Objective: Atrial high rate episodes (AHRE) are tachyarrhythmia attacks that can only be detected by implantable cardiac devices and have recently been included in the guidelines. It is generally asymptomatic and different definitions have been made in many studies regarding its definition and duration. In the European Society of Cardiology (ESC) 2020 AF guideline, the AHRE device-programmed rate criterion is defined as ≥ 175 bpm and the duration criterion is ≥ 5 minutes. Although AHRE has been shown to increase the risk of ischemic stroke, embolism and clinical AF, it has not yet been clearly demonstrated. In our study, we aimed to show the relationship between NSE (neuron specific enolase) levels, which are indicators of silent neurological ischemia, and AHRE.

Patient and Method: Our study is a prospective case-control study. Our study included 80 AHRE patients who applied to the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Cardiology Arrhythmia Polyclinic between January 2021 and June 2022, and who had a permanent pacemaker implanted at any time before and met the inclusion and exclusion criteria determined by us. For the control group, patients who applied to the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Cardiology Arrhythmia Polyclinic, who had previously had a permanent pacemaker implanted at any time, and who met the inclusion and exclusion criteria determined by us and did not have any arrhythmia, including AHRE, were included. NSE (neuron specific enolase) levels of patients with AHRE detected in the last 6 months and those who had an AHRE attack within the last 72 hours were examined. The relationship between increasing AHRE duration and NSE level was examined.

Results: Individuals included in the study were divided into subgroups according to AHRE duration. There were group 1 (non-AHRE) 80 (50,0%), Group 2 (<5 min) 24 (15,0%), Group 3 (≥ 5 min - <1h) 33 (20,6%), 19 (11,9%) Group 4 (≥ 1 h - <24 h) and 4 (2,5%) patients in Group 5 (≥ 24 h). When patients with AHRE were compared to the control group without AHRE, mean age ($67,49 \pm 16,6$ vs. $65,00 \pm 13,1$; $p=0,046$), sPAP ($27,16 \pm 10,51$ vs. $23,74 \pm 6,86$; $p=0,049$), transmitral E/A ratio ($1,38 \pm 0,23$ vs. $1,12 \pm 0,35$; $p<0,001$), ap-vp percentage ($27,59 \pm 26,64$ vs $15,03 \pm 17,26$; $p<0,001$) was statistically significant. The relationship between NSE levels of patients with AHRE and between themselves and the control group was examined.

There was a statistically significant difference in NSE median values between groups ($p < 0,001$). In further analysis (Mann Whitney U test with Bonferroni correction), it was determined that only the median values of group 1 and group 2 and group 4 and group 5 were not significantly different, but the median values of all other groups were significantly different from each other ($p < 0,001$). In the correlational analysis, it was determined that there was a statistically significant positive relationship between AHRE duration and NSE values ($r = 0,842$; $p < 0,001$). A statistically significant correlation was also observed between AHRE duration and age ($r = 0,235$; $p = 0,036$), CHA₂DS₂-VASc score ($r = 0,226$; $p = 0,044$) and LA diameter ($r = 0,300$; $p = 0,007$). NSE levels were positively correlated with AHRE duration ($r = 0,842$; $p < 0,001$) and LA diameter ($r = 0,242$; $p = 0,030$).

Conclusion: The results of our study were consistent with other literature studies. NSE can be used as an effective biomarker to indicate silent neurological ischemia in patients with AHRE. AHRE duration was longer in patients who were older, had higher CHA₂DS₂-VASc scores, and had increased LA diameter. This may play a role in explaining the underlying pathophysiological changes in AHRE before AF develops. Since NSE levels are related to LA diameter as well as AHRE duration, it can be thought that increasing LA diameter contributes to thrombus development.

Keywords: atrial high rate episodes, AHRE, silent neurological ischemia, neuron specific enolase

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR-----	i
BEYAN-----	ii
ÖZET -----	iii
ABSTRACT -----	v
İÇİNDEKİLER-----	vii
KISALTMALAR-----	ix
ŞEKİL DİZİNİ-----	xi
TABLolar DİZİNİ -----	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ-----	1
2. GENEL BİLGİLER -----	2
2.1 Atriyal Fibrilasyon Tanımı -----	2
2.2 Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi -----	2
2.3 Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi-----	3
2.4 Atriyal Fibrilasyon Klinik Özellikleri ve Risk Faktörleri -----	5
2.5 Atriyal Fibrilasyon Sınıflaması-----	8
2.6 Atriyal Fibrilasyon Tedavisi -----	8
2.6.1 Antikoagülasyon/İnmeyi Önleme -----	9
2.6.2 Semptom Kontrolü -----	12
2.6.2.1 Hız kontrolü -----	12
2.6.2.2 Ritim Kontrolü -----	14
2.6.3 Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Eşlik Eden Hastalıkların Yönetimi -----	16
2.7 Atrial Yüksek Hız Epizotları (AHRE) -----	16
2.8 Sessiz Nörolojik İskemi (SNİ)-----	20
2.8.1 Tanımı ve Prevelansı-----	20
2.8.2 Patofizyoloji -----	21
2.8.3 Radyolojik ve Biyobelirteçlerle Klinik İnme Tanısı-----	22
2.9 Nöron Spesifik Enolaz -----	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM-----	25
3.1 Hasta Seçimi ve Gruplandırılması -----	25
3.1.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri -----	25
3.1.2 Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri -----	25
3.1.3 Primer Sonlanım Noktası -----	26
3.1.4 Sekonder Sonlanım Noktası -----	26
3.2 Çalışma Protokolü-----	26

3.2.1 Ekokardiyografik Değerlendirme	27
3.2.2 Elektrokardiyografik Değerlendirme	28
3.2.3 Kalp Pili Analizi	28
3.3 NSE Enzimi ve Biyokimya Ölçümü	30
3.4 Sessiz Nörolojik İskemi	31
3.5 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	64
Ek 1: Turnitin Orijinallik Raporu	64
Ek 2: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	65

KISALTMALAR

AF	: Atrial Fibrilasyon
AHRE	: Atrial Yüksek Hız Epizodu
AT	: Atrial Taşikardi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIED	: Kardiyak İmplant Edilebilir Cihaz
DEF-KY	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
E/A	: Erken Diyastolik Akım Hızı/Geç Diyastolik Akım Hızı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EHRA	: European Heart Rhythm Association
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GA	: Güven Aralığı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glaskow Koma Skalası
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HR	: Hazard Ratio
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IVS	: Interventriküler Septum
KABG	: Koroner Arter Baypas Grefti
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KEF-KY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KrKl	: Kreatinin Klirensi
LA	: Sol Atriyum
LAA	: Sol Atrial Apendiks

LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV	: Sol Ventrikül
LVEDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESD	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
n	: Sayı
NDKKB	: Nondihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokeri
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
OAK	: Oral Antikoagülan
OR	: Odds Ratio
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAF	: Paroksizmal Atrial Fibrilasyon
PVİ	: Pulmoner Ven İzolasyonu
PW	: Posterior Duvar
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SNİ	: Sessiz Nörolojik İskemi
sPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
TAVİ	: Transkatater Aortik Kapak İmplantasyonu
TTR	: Time in Therapeutic Range
VKA	: Vitamin K Antagonisti
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YOAK	: Yeni Oral Antikoagülan

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1: Atrial fibrilasyon EKG trasesi

Şekil 2.2: Atrial fibrilasyon fokal aktivasyon ve çoklu dalga mekanizması

Şekil 2.3: Atrial fibrilasyonda antikoagülan tedavi basamakları

Şekil 2.4: Atrial fibrilasyonda hız kontrol edici tedavi seçimleri

Şekil 2.5: İmplant edilebilir kardiyak monitörde doğru ve yanlış AT/AF örnekleri

Şekil 3.1: AHRE tespit edilmiş bir hastanın kalp pili analiz örneği

Şekil 3.2: AHRE süresi ve atrial hızın kontrolünün örneği

Şekil 3.3: Kontrol grubu için tespit edilmiş bir hastanın kalp pili analiz örneği

Şekil 4.1: AHRE süresine göre çalışma grubu

Şekil 4.2: AHRE süresi ile NSE düzeyleri arasındaki ilişki

Şekil 4.3: AHRE süresi ile NSE düzeylerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: EHRA semptom skalası

Tablo 2.2: ESC 2020 AF kılavuzuna göre AF sınıflandırılması

Tablo 2.3: CHA₂DS₂-VASc skoru

Tablo 2.4: HAS-BLED kanama skoru

Tablo 2.5: Non-vitamin K antagonistleri ve tedavi dozları

Tablo 2.6: AHRE ve iskemik inme ilişkisini gösteren önemli çalışmalar

Tablo 4.1: Demografik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 4.2: Alışkanlıkların ve klinik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 4.3: Temel laboratuvar tetkiklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.4: Ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.5: CHA₂DS₂-VASc skorunun gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 4.6: Kalıcı kalp pili endikasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.7: Medikal tedavilerin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.8: Kalıcı kalp pili özellik ve fonksiyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 4.9: AHRE süresi ile ilişkili spearman korelasyon analizi sonuçları

Tablo 4.10: NSE düzeyleri ile ilişkili spearman korelasyon analizi sonuçları

Tablo 4.11: NSE düzeyinin öngörücülerine ilişkin tek ve çok değişkenli lineer regresyon analizi

Tablo 4.12: AHRE ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) prevalansı yaşla birlikte artan en sık görülen bir ritim bozukluğudur. Atriyal fibrilasyon toplumda sıklığı giderek artmakta ve yönetimi konusunda gelişen teknolojiye rağmen halen daha kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenleri arasında yerini alır. AF aynı zamanda iskemik inmenin de en önemli sebebi olup büyük önem taşımaktadır. AF tanısı elektrokardiyografi (EKG) ile konulabildiği gibi çeşitli giyilebilir veya implante edilebilir cihaz teknolojileri ile de saptanabilmektedir.

Atriyal yüksek hız epizotları kılavuzlarda yerini yakın zamanda almış sadece implante edilebilir kardiyak cihazlar tarafından tespit edilebilen taşiaritmi ataklarıdır. Genellikle asemptomatik olup tanımı ve süresi konusunda birçok çalışmada farklı tanımlamalar yapılmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2020 AF kılavuzunda AHRE hız kriteri için ≥ 175 vuru/dk ve süre kriteri için ≥ 5 dakika şeklinde tanımlanmıştır. AHRE'nin iskemik inme, emboli ve klinik olarak AF'yi artırdığı gösterilmiş olsa da henüz bu ilişki net bir şekilde ortaya konulamamıştır. AHRE ile ilgili yapılan en büyük çalışma olan MOST çalışmasında AHRE'nin total mortalite ile ilişkisi vurgulanmıştır. Diğer başka büyük bir çalışma olan ASSERT çalışmasında da >24 saat süren AHRE'de inme riski artmış bulunsada klinik AF'li hastalara göre daha az bulunmuştur.

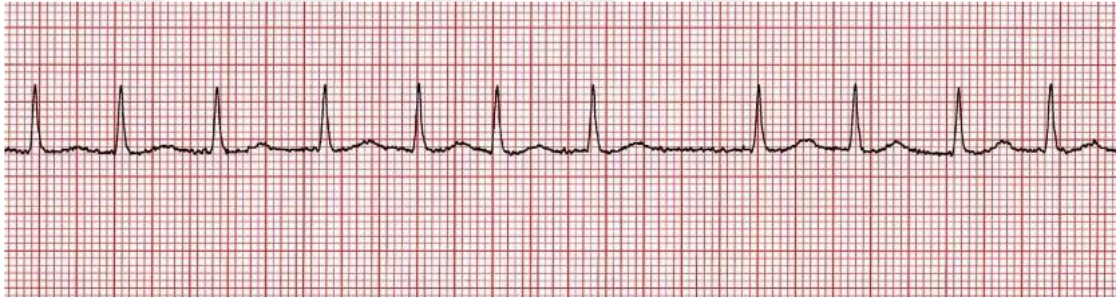
Tromboembolik serebrovasküler inme, sessiz beyin hasarından ölüm ile sonuçlanabilen majör enfarktüse kadar geniş bir yelpazede meydana gelebilmektedir. Nöron spesifik enolaz her ne kadar bir tümör belirteci olarak kullanılsa da iskemik beyin hasarlarında mortalite ve morbidite ile ilişkisi açıkça ortaya konmuştur. AHRE iskemik inme riskini AF kadar artırmasa da sessiz nörolojik iskemilere sebep olabilmektedir. Sessiz nörolojik inme bilişsel fonksiyonlarda gerileme, demans, şizofreni, morbidite ve mortalite ile ilişkili bir klinik durumdur.

Çalışmamızda AHRE tespit edilen hastalarda sessiz nörolojik iskeminin göstergesi olan NSE düzeyleri ile korelasyon gösterip göstermediği ve AHRE ile ilişkili faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atriyal Fibrilasyon Tanımı

Atriyal fibrilasyon, atriyal depolarizasyonun çok hızlı ve irregüler olduğu, değişik yönlerde yayılım gösteren dalgacıklarla karakterize bir ritim bozukluğudur. Bu durumda atriyal kasılma yoktur. EKG’de küçük, morfolojisi ve amplitüdü birbirinden farklı, 300-600/dk hızlarında titreşim gösteren atriyal fibrilasyon dalgaları (f dalgaları) meydana gelir (Şekil 2.1). Bu fibrilasyon dalgaları EKG’de belirgin olabileceği gibi (kaba dalgalı AF), belirgin olmayan dalgalar şeklinde (ince dalgalı AF) de olabilir. EKG trasesinde ayırt edilebilir p dalgalarının olmadığı, düzensiz R-R aralıklarının bulunduğu en az 30 saniye süren düzensiz atriyal aktivasyonların izlenmesi klinik olarak anlamlı kabul edilir. Atriyumların 300-600/dk hızında atriyal depolarizasyonuna 120-180/dk ventriküler yanıt oluşur (1).



Şekil 2.1: Atriyal fibrilasyon EKG trasesi

2.2 Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi

Atriyal fibrilasyon, en sık görülen sürekli aritmi türüdür. Toplumda daha çok 40 yaş ve üzeri bireylerde daha sık görülmekte olup yaş ilerledikçe AF tanısı alan birey sayısı giderek artmaktadır (2). AF prevalansının artmasında uzayan yaşam süresi ve gelişen teknolojilerle sessiz AF hastalarının da daha çok tespit edilmesi etkili olmaktadır. AF’ye yatkınlık sağlayan yaşam tarzı değişikliklerinin artması da sıklığını artırmaktadır (3).

Tüm toplumda yaklaşık AF prevalansı %0,4-1,0 arasında iken, 80 yaş ve üzeri toplumda bu oran %8'lere kadar ulaşmaktadır (4). Dünya genelinde erkeklerde yaklaşık 30 milyon, kadınlarda yaklaşık 13 milyon AF tanılı hasta olduğu tahmin edilmektedir (5). Bu oranların gelişmiş ülkelerde daha çok olduğu düşünülmektedir.

Framingham çalışmasının sonuçlarında erkeklerde kadınlara göre 1,7 kat yüksek AF görüldüğü tespit edilmiştir. Avrupa Birliği üyesi ülkelerde yapılan bir çalışmada yaklaşık 12 milyon AF tanılı hasta olduğu görülmüştür. 2030'lu yıllarda Avrupa'da 14-17 milyon AF hastası olacağı öngörülmektedir. 2050'li yıllarda ise bu sayıların daha da artacağı, Avrupa'nın diğer bölgelere göre en çok AF hasta artışının olacağı önemli bir halk sağlığı sorunu hale geleceği beklenmektedir (6).

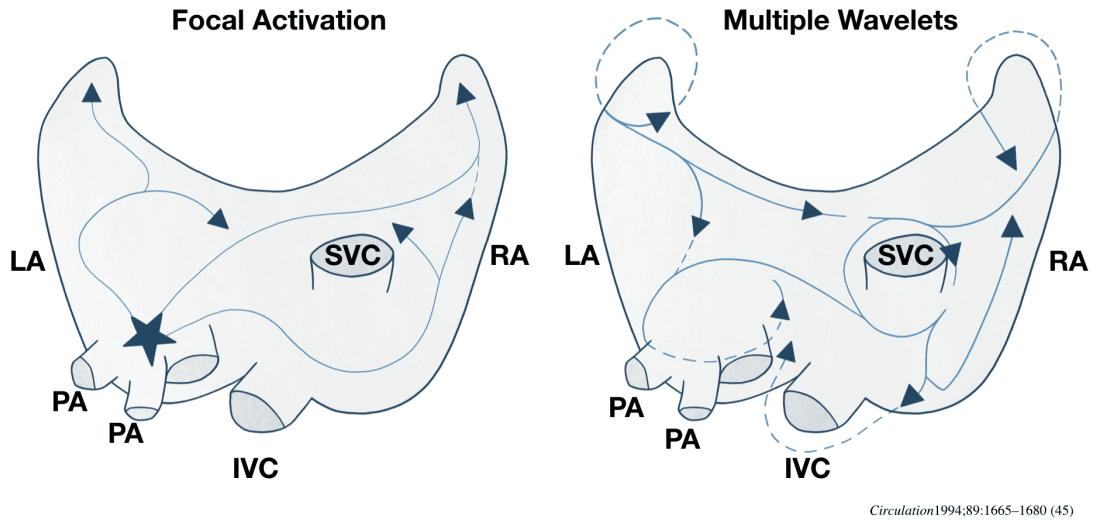
Türkiye'de ise AF epidemiyolojisine ait yapılan büyük ölçekli TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda ülkemizde AF tanılı hasta prevalansı %1,24 olarak bulunmuş ve bireylerin yaş ortalaması 67'dir (7). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışma AFTER (Türkiye'de atriyal fibrilasyon epidemiyolojisi) çalışmasında AF hastalarının yaklaşık %60'ı kadın cinsiyetti (8). Kadınlarda daha sık görülmesi TEKHARF çalışmasının verileri ile benzer olsa da dünya genelinde erkeklerde kadınlardan 1,5-2 kat daha sık AF görülmektedir (9).

2.3.Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi

Atriyal fibrilasyon başlamasını ve devamını sağlayan birçok mekanizma mevcuttur. AF'yi başlatan en önemli sebep sol atriyum ve pulmoner ven birleşimindeki pulmoner venlere doğru uzanan kas liflerindeki elektriksel aktivitedir. AF'yi devam ettiren ise özellikle sol atriyum arka duvardaki skarlı dokular ya da elektriksel yavaş ileti yollarıdır (10).

Yapılan birçok çalışmada pulmoner venlerin çevresindeki alanın hücresel, elektrofizyolojik ve anatomik açıdan diğer atriyal dokulardan farklılık içerdiği gözlenmiştir. Pulmoner ven dokusunun hızlı fokal ateşlenmeye (tetiklenmiş aktivite) neden olarak AF gelişimine yatkınlık sağladığı izlenmiştir. Pulmoner ven izolasyon (PVI) tedavisinin temeli de bu noktadan gelmektedir. Ayrıca, vena kana inferior, sol atriyum arka duvarı, koroner sinüs, sol atriyal apendiks, Marshall ligamenti ve crista terminalis bölgelerinde de atriyal fibröz dokular tespit edilmiş olup AF gelişimi için non-pulmoner ven kaynaklı tetikleyici alanlar olarak görülmüştür. Kalbin epikardiyal yüzeyinde bulunan otonomik gangliyonlarında AF gelişimi ve sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Pulmoner ven izolasyonunun yanında bu gangliyonların blokajı da AF gelişiminin azaltılmasında etkili olabileceği gösterilmiştir (11).

AF gelişiminde önemli diğer nokta re-entry gelişimidir. Yapılan ilk çalışmalarda makro-re-entry mekanizmasının AF'yi başlatıcı etken olarak görülmüş, daha sonrasında 1960'lı yıllarda Moe ve arkadaşlarının re-entry gelişimi için çoklu dalgacık modeli (multiple wavelets), yani atriyum içinde birden fazla re-entry devresinin gerekliliği tespit edilmiştir (12) (Şekil 2.2). Bu bilgiler ışığında çoklu re-entry dalgaları haritalama yöntemleri ile gösterilmiş ve Maze cerrahi prosedürü geliştirilerek re-entry oluşumu önlenmesi sağlanmıştır. Bazı AF'li hastalarda bu makro-reentran alanlar dışında lokalize tetiklenmiş küçük alanlar veya mikro re-entry tarafından başlayabileceği de gösterilmiştir. Bu alanlar 'driver' olarak isimlendirilmiş ve 6 aydan kısa süreli AF'si olan hastalarda bu alanların ablasyonu AF'yi sonlandırıldığı tespit edilmiştir (13, 14).



Şekil 2.2: Atriyal fibrilasyon fokal aktivasyon ve çoklu dalga mekanizması

AF'nin devamı için gerekli diğer mekanizma ise atriyal remodeling ve substrat dokunun varlığıdır. Yapısal remodeling'in sonucu atriyal fibrozis ve atriyal dilatasyon gelişmekte ve bunun neticesinde atriyal substrat oluşumu gerçekleşmektedir. Atriyal fibrozis yaşlanma ve geleneksel risk faktörlerine bağlı fibroblastların aktive olması ile gerçekleşir. Aktive olan fibroblastlar miyofibrillerin kaybına, glikojenin birikimine ve gap junctionlarda hücrelerarası elektrik iletinin kopmasına neden olarak substrat dokuları oluşturur. Bu atriyal substratlar AF'nin sürdürülmesinde büyük önem taşımaktadır (15).

Paroksizmal AF’de pulmoner venlerdeki odaklar daha etkin rol oynarlar. Bu yüzden PVI, paroksizmal AF’de daha öncelik bir tedavi yöntemi iken, persistan AF’ de ise atriyal substrat varlığı ve fibrozis yavaş ve düzensiz iletiye neden olup daha kompleks atriyal aktivasyonlara ve reentriye yol açmasından dolayı PVI yeterli olmayabilmektedir (16).

Atriyal elektriksel remodeling’de ise atriyal dokularda hücreye Ca^{+2} giriş akımı azalarak refrakter sürenin kısalmasına, hücre dışına K^{+} girişi artarak atriyal hücrelerin hızlanmış hiperpolarizasyonuna neden olarak tetiklenmiş aktiviteye yol açar ve bu durumda AF kolaylaşır (17).

Genetik yatkınlık erken yaşlarda gelişen AF’de önemli bir konumdadır. Tüm AF’lerin yaklaşık üçte birinde genetik temel söz konusudur. Tek nükleotid gen polimorfizminde çoğunlukla 4q25 kromozomunda Paired-like homeodomain transcription factor-2 (Pitx2) geninde saptanmıştır (18, 19). Gelecek yıllarda AF yatkınlığını incelemek için daha birçok genetik temelli çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4 Atriyal Fibrilasyon Klinik Özellikleri ve Risk Faktörleri

AF hastalarının klinik özellikleri değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı hastalarda asemptomatik olabileceği gibi çoğu hastada çarpıntı, göğüs ağrısı, çabuk yorulma, halsizlik ve efor kapasitesini azaltan ciddi dispne şeklinde semptomlar olabilmektedir. Bu semptomlar günlük aktiviteleri etkileme derecesine göre Avrupa Kalp Aritmi Birliği tarafından semptom skalası geliştirilmiştir (20) (Tablo 2.1). İnme bazı hastalarda AF’nin ilk başvuru nedeni olabilmektedir.

AF’den şüphelenilen bir hastada iyi bir anamnez alınmalıdır. Semptomların başlangıç zamanı, sıklığı, süresi ve eşlik eden kalp veya ek rahatsızlığı olup olmaması sorgulanmalıdır.

LV diyastol dolumu için gerekli bir süre gerekmektedir. Atriyal fibrilasyonda dolum için yeterli zaman yoktur ve atım hacminin düşmesine bağlı periferik nabızların alınmamasına sebep olur. Bu da periferik nabzın apekten alınan nabızdan farklı olmasıyla karakterize pulsus deficit ile sonuçlanır. Fizik muayenede düzensiz nabız, juguler venöz pulsasyon, daha önceden duyulun S4’ün duyulmaması AF’yi düşündürür (21).

Tablo 2.1: EHRA semptom skalası

EHRA Skoru	Semptom	Tanımı
EHRA 1	Yok	AF herhangi bir semptom oluşturmuyor
EHRA 2a	Hafif	Normal günlük aktiviteler etkilenmemekle beraber hafif derecede semptomatik
EHRA 2b	Orta	Normal günlük aktiviteler etkilenmemekle birlikte orta derecede semptomatik
EHRA 3	Şiddetli	Normal günlük aktiviteler şiddetli semptomlara neden olmakta
EHRA 4	Kısıtlayıcı	Normal günlük aktiviteler gerçekleştirilememekte

AF gelişiminde birçok hastalık ve risk faktörü bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet, genetik yapı ve ırk değiştirilemez risk faktörlerini içermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaş arttıkça AF sıklığının giderek arttığı tespit edilmiştir (22). Framingham çalışmasında erkek cinsiyette AF gelişme olasılığı kadınlardan 1,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür (6). Etnik köken farklılığı amacıyla yapılan bir metaanalizde en yüksek AF insidansı Avrupa ırkında, en az ise Afrika ve Çin kökenli ırklarda görülmüştür (23). Miyokardiyal hücrelerde bulunan kanal proteinlerindeki bazı mutasyonlar sonucu birinci derece akrabalarda AF gelişme olasılığı %40 kadar artabileceği gösterilmiştir (24).

Obezite, fiziksel inaktivite, sigara ve alkol kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), kapak hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar ve kardiyotorasik cerrahi ise değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır (25).

Obezite, vücut kitle indeksi ile doğru orantılı bir şekilde AF gelişimi artırmaktadır. Obez hastalarda daha çok sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun görülmesi, sol atriyumun genişlemesi, artan atriyal yağ dokusu ve artan semptomimetik aktivite bu riski artırmaktadır (24, 25).

Fiziksel inaktivite, sistemik inflamasyonu ve sempatik tonusu artırarak AF gelişimini artırmakta ve obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin de artışına sebep olarak AF gelişimini hızlandırmaktadır. Buna karşın aşırı yoğunluklu fiziksel aktivite de benzer şekilde AF riskini artırmaktadır (24, 25).

Sigara, ateroskleroza tetikleyerek atriyal iskemiye, kalp yetmezliğine ve koroner arter hastalığına neden olarak AF riskini artırmaktadır. Nikotin atriyal fibrozisi

artırarak AF gelişimini etkilediği çalışmalarla gösterilmiştir (26). Alkol tüketimi doza ve cinsiyete göre AF gelişimini etkilemektedir. Ilımlı miktarda alkol kullanımı sadece erkeklerde, yüksek miktarda kullanım her iki cinsiyette AF riskini artırmaktadır (27).

Framingham çalışmasında LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeyleri ile AF riski açısından ilişki gösterilememiş ancak yüksek HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) ve düşük trigliserit düzeyleri AF riskini azalttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada Akdeniz tipi beslenmenin AF riskini azalttığı gösterilmiştir (6).

Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyum dilatasyonu, azalmış koroner akım ve artan renin-anjitonsin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivitesi aracılığıyla AF riskini artırmaktadır (28).

Diyabet mellitus ve yüksek HbA1c (hemogloblin A1c) düzeyleri AF gelişim riski açısından doğru bir orantı vardır. Düzensiz glukoz düzeyleri, hastalığın uzun süredir var olması ve glukoz intoleransı otonomik yapısal remodelinge ve artmış fibrozise yol açarak AF riskini artırmaktadır (28).

KOAH ve OSAS hipoksi, hiperkapni ve artan sempatik aktivasyonlarla AF gelişimini beş kata kadar artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (29).

Kronik böbrek yetmezliği artan RAAS aktivasyonu ve inflamatuvar yollarla AF gelişimini hızlandırmaktadır. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların %15-20'sinde AF görülmektedir (6).

Koroner arter hastalığı atriyal dokuyu da etkileyerek atriyal iskemiye sebep olabilmekte ve bu da AF gelişimini etkilemektedir. Kalp yetmezliği temelinde AF olduğu gibi yeniden şekillenme, artmış nörohormonal aktivasyon ve LV fonksiyonlarında azalma gibi mekanizmalar benzerlik göstermektedir (6).

AF bulunan hastaların yaklaşık %30'unda eşlik eden en az bir kapak hastalığı bulunmaktadır. İzole mitral darlığında %25, mitral yetmezliğinde %15, ikisinin birlikteliğinde hastaların yaklaşık yarısında AF bulunmaktadır. Kalp yetmezliğinde olduğu gibi volüm ve basınç yükselmeleri, taşikardiyomiyopati ve nörohormonal faktörlerle AF gelişim riski artmaktadır. Ayrıca kapak hastalıklarında AF gelişmesi kötü prognoz göstergesidir (30).

Kardiyak cerrahi sonrası gelişen AF artan morbidite ve mortalite ile büyük önem taşımaktadır. Koroner arter bypass operasyonu sonrası çoğunlukla ilk 7 gün içinde yaklaşık %30 oranında AF geliştiği gözlenmiştir. Bu durum daha çok yaşlı, obez hastalarda ve preoperatif beta bloker tedavisi kesilmiş hastalarda sık olarak gözlenmiştir (31).

2.5 Atriyal Fibrilasyon Sınıflaması

AF ataklarının şekli, süresi ve kendiliğinden sonlanması göz önüne alınarak 2020 ESC tarafından en son güncel 5 alt kategoride sınıflama yapılmıştır (32) (Tablo 2.2). Bu sınıflama Amerika ve Avrupa kalp cemiyetleri tarafından uluslararası AF sınıflandırılması olarak kabul edilmiştir. Daha önceden kullanılan ‘lone, valvüler, nonvalvüler ve kronik AF’ tanımlamaları güncel kılavuzlarda artık pek kullanılmamaktadır.

Tablo 2.2: ESC 2020 AF kılavuzuna göre AF sınıflandırılması

AF paterni	Tanım
İlk tanı AF	Semptom varlığı veya süresine bakılmaksızın ilk kez tanı konulan AF
Paroksizmal AF	7 gün içinde kendiliğinden veya müdahale ile sonlanan AF
Persistan AF	Elektriksel veya medikal kardiyoversiyonla düzeltilen 7 günden daha uzun süre AF
Uzun süreli persistan AF	Ritim kontrol stratejisi düşünüldüğünde 12 aydan uzun süren AF
Permanent AF	Ritim kontrol stratejisi düşünülmeyen, hasta ve hekim tarafından kalıcı ritim olarak kabul edilen AF

2.6 Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

AF tedavisi hasta bazında bireyselleştirilip multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. AF güncel kılavuzlar eşliğinde tedavinin ABC’si (‘A’ antikoagülasyon ve inmeyi önleme, ‘B’ daha iyi semptom kontrolü, ‘C’ komorbiditelerin ve kardiyovasküler risk faktör yönetimi) yaklaşımı ele alınarak AF hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm, stroke ve hastane yatışlarının azaldığı görülmüştür (33). Tedavinin temel hedefi, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve semptomların azaltılmasıdır. Bunun için antikoagülan tedavi, hız kontrolü ve eşlik eden kardiyak ve nonkardiyak hastalıkların multidisipliner bir şekilde yönetimi gerekmektedir. Ayrıca hastalığın eşlik eden risk faktörleri ve patogeneze bakıldığında, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemi gibi eşlik eden hastalıklar neticesinde kardiyak

patofizyolojik birtakım değişikler meydana gelmektedir. Bu nedenle de tedavinin bir parçası olarak bu hastalıkların kontrolü de gerekmektedir.

2.6.1 Antikoagölasyon/İnmeyi Önleme

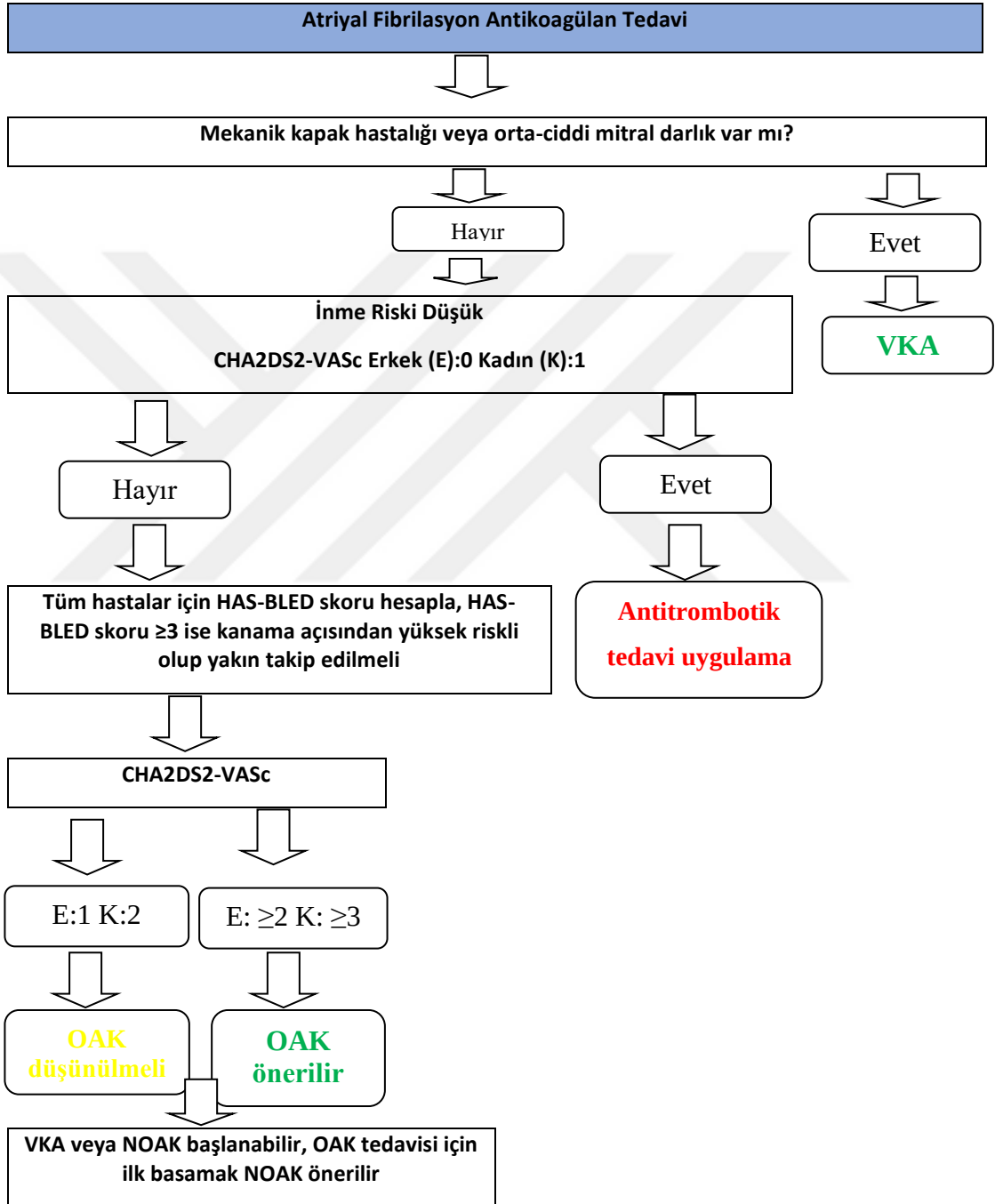
AF'nin herhangi bir alt tipinde embolizasyon gelişebilmektedir. Sistemik ve pulmoner emboliler görülebildiği gibi en sık görölme şekli serebral embolidir. Bu nedenle AF'ye bağlı inme heterojen dağılım göstermektedir. Hastalığın eşlik eden risk faktörlerine göre inme riski de değişmektedir. İnme risk skorlamaları ile bu risk değerlendirilip tedavi optimize edilmelidir. AF'li hastalarda inme açısından risk skorlaması yapılırken, kullanılan başlıca risk skoru CHA₂DS₂-VASc skorudur (34) (Tablo 2.3). Bu skorlama sistemine tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için oral antikoagölün tedavi başlanmalıdır. Ayrıca hipertrofik kardiyomiyopatisi ve kardiyak amiloidoz hastalarında AF geliştğinde CHA₂DS₂-VASc skorundan bağımsız olarak antikoagölün tedavide başlanmalıdır (35, 36).

Tablo 2.3: CHA₂DS₂-VASc skoru

	CHA2DS2-VASc risk faktörleri	Açıklama	Puan
C	Konjestif kalp yetmezliği	Klinik olarak kalp yetmezliği veya orta ileri LV bozukluğu, hipertrofik kardiyomiyopati	1
H	Hipertansiyon	Tanılı veya antihipertansif kullanımı	1
A	75 ve üzeri yaşı		2
D	Diyabetes mellitus	Oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanımı, açlık kan şekerinin >125 mg/dl olması	1
S	Stroke	İnme, geçici iskemik atak veya tromboemboli öyküsü	2
V	Vasküler hastalık	Miyokard enfarktüs, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya aortik plak	1
A	64-74 yaşı		1
Sc	Kadın cinsiyet		1
	Maksimum skor		9

ESC 2020 AF kılavuzuna göre hastada mekanik kapak protezi veya orta şiddetli mitral darlığı varsa vitamin K antagonistleri (VKA) ile, bunun dışındaki tüm AF hastalarında non-vitamin K antagonisti olan yeni oral antikoagölünler (YOAK) ile tedavi edilmelidir. CHA₂DS₂-VASc skoru erkek hastalarda ≥ 2 , kadın hastalarda ≥ 3 olduğunda tromboembolizmi önlemek amacıyla antikoagölün tedavi sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir. Bu skor erkeklerde 1, kadınlarda 2 olduğunda ise hastaların kişisel farklılıkları ve tedavi tercihi göz önüne alınarak sınıf 2a endikasyonu ile düşünölmelidir (Şekil 2.3) (37).

AF tedavisinde tedaviye başlamadan önce kanama riski değerlendirilmesi yapılmalıdır. HAS-BLED kanama risk skorlaması bu anlamda kanama tayini riski açısından geliştirilmiş en önemli risk skoruması sistemidir (38) (Tablo 2.4). Kanama riski değerlendirilmesi için tüm AF hastalarında kullanılması gerekmektedir. Skor 3 ve üzeri olması durumunda kanama açısından yüksek risk teşkil etmektedir (39).



Şekil 2.3: Atrial fibrilasyonda antikoagulan tedavi basamakları

Tablo 2.4: HAS-BLED kanama skoru

	Klinik Özellik	Puan
H	Hipertansiyon -SKB>160 mmHg	1
A	Anormal böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonu -Diyaliz, transplant, Cr>200 mmol/L, siroz, bilirubin >2x normal üst limit -AST/ALT >3x normal üst limit	Her biri için 1
S	Stroke	1
B	Kanama öyküsü veya yatkınlığı -Anemi veya ağır trombositopeni	1
L	Labil INR -VKA alan hastalarda <%60 TTR	1
E	Yaşlılık ->65 yaş veya kırılabilirlik	1
D	İlaç veya alkol kullanımı -Antiplatelet veya Non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanımı	Her biri için 1
	Maksimum Skor	9

AF tedavisinde uzun yıllardır kullanılan en önemli vitamin K antagonisti varfarin'dir. Romatizmal mitral kapaklarda ve metalik kapak hastalarında halen daha tek seçenek olarak kullanılan antikoagülan ilaçtır. Varfarin dar bir terapötik aralığı olan ve INR (International Normalized Ratio) düzeyi ile doz ayarlanması gerektiren bir ilaçtır. TTR (Time in Therapeutic Range) ≥ 70 olduğunda varfarin etkili ve güvenli bir ilaçtır. AF tedavisinde varfarin kullanılmışsa hedef INR düzeyi 2-3 aralığında olmalıdır (40). Terapötik aralığının dar olması, hedeflenen INR düzeyinin devam ettirmenin zor olması ve birçok ilaç ile etkileşime girmesi varfarin kullanımı zor hale getirmiştir. Bu nedenle non-vitamin K antagonisti olan YOAK grubu ilaçlar geliştirilmiştir (Tablo 2.5). Bu grup ilaçlar en az varfarin kadar etkili, kanama oranlarının daha düşük olması ve etkinliği için herhangi bir takip gerektirmemesi gibi nedenlerle birçok AF hastasında antikoagülan tedavinin temelini oluşturmaktadır. Dabigatran direkt trombin inhibisyonu yaparak, apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban faktör-Xa inhibisyonu yaparak etki gösteren YOAK grubu ilaçlardır (41, 42, 43, 44).

Tablo 2.5: Non-vitamin K antagonistleri ve tedavi dozları

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Standart doz	150 mg 2x1	20 mg 1x1	5 mg 2x1	60 mg 1x1
Azaltılmış doz	110 mg 2x1	15 mg 1x1	2,5 mg 2x1	30 mg 1x1
Doz azaltma kriterleri	-yaş ≥ 80 -Verapamil kullanımı -Artmış kanama riski	-KrCl: 15-49 ml/dk	En az 2 kriter -Yaş ≥80 -Vücut ağırlığı <60 kg -Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl	Şu kriterlerden herhangi biri -KrCl 15-50 ml/dk -Vücut ağırlığı <60 kg -Dronaderon, eritromisin, siklosporin, veya ketakonazol kullanımı

Uzun süreli antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu (aktif ciddi kanama, şiddetli anemi, derin trombositopeni ve intrakranial kanama gibi) ya da OAK (oral antikoagülan) kullanırken iskemik atak geçiren hastalarda sol atriyal apendiks kapama düşünülebilir (45). Kalp cerrahisi yapılan AF hastalarında inmeden koruma amaçlı cerrahi sol atriyal apendiks oklüzyonu veya çıkarılması da düşünülebilir (46).

2.6.2 Semptom Kontrolü

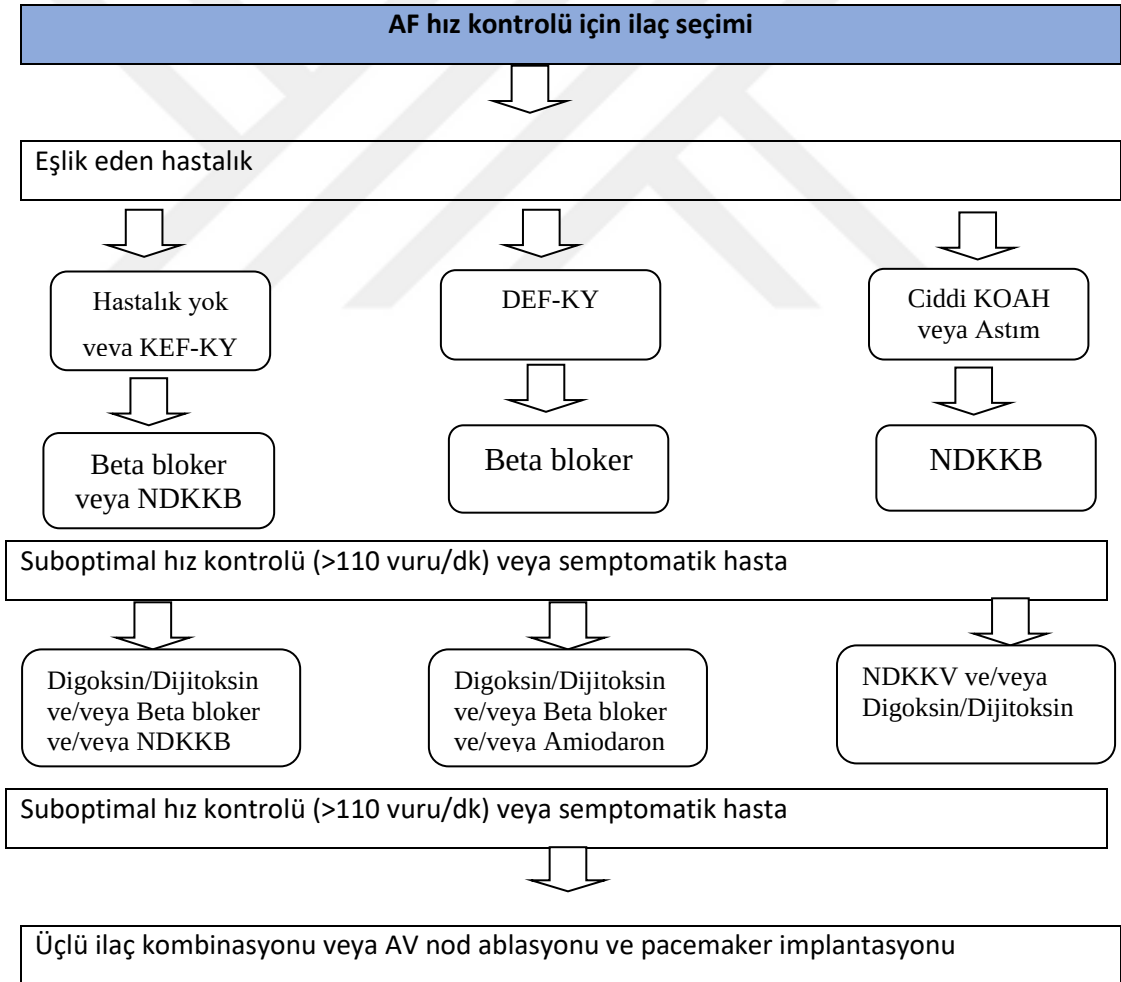
Semptom kontrolü ABC tedavi stratejisinin ikinci basamağını oluşturur ve hastanın tedavi yönetimi için önemlidir. Bu amaçla hastanın semptomlarına göre hız ve ritim kontrolü farklı kombinasyonlarla ele alınarak tedavi belirlenir.

2.6.2.1 Hız kontrolü

Aritminin tetiklediği ve artan ventriküler hız AF'nin semptomlarına ve hemodinamik olarak kötüleşmeye yol açmaktadır. Diyastolün son safhası olan atriyal kontraksiyon AF'da olmadığı için kalp debisinde %10-15 düşmeye neden olmaktadır. Ventrikül yanıtının daha da hızlanması durumunda bu düşüş %20-25'lere ulaşmaktadır. Kalp debisindeki bu düşüş semptomların daha da artmasına yol açmaktadır. Yüksek ventrikül hızının uzun süre devam etmesi durumunda taşikardiyomiyopati gelişmektedir. Ventriküler hızın düşürülmesi birçok hastada semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Bu nedenle tüm AF hastalarında hız kontrolünün sağlanması oldukça önem arz etmektedir. Optimal hedef kalp hızı ile ilgili birçok çalışmada farklı

sonuçlar elde edilmiştir. Ancak genel olarak istirahatte kalp hızının <80 vuru/dk, hafif-orta egzersizde <110 vuru/dk olması hedeflenmelidir (47).

Beta blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (NDKKB) ve digoksin akut veya kronik dönemde hız kontrolü amaçlı kullanılan farmakolojik ilaçlardır. Bu ilaçların tedavide öncelik sırası AF'ye eşlik eden ek hastalıklara göre değişmektedir (Şekil 2.4). Amiodaron, propafenon gibi antiaritmik ilaçların hız kontrol edici etkileri olsa da diğer ilaçlarla hız kontrolü sağlanamadığı zaman kullanılmalıdır. Antiaritmik ilaçların hız kontrolünden ziyade ritim kontrolü dışında kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır. Ritim kontrolü yapılamayan ve yetersiz hız kontrolü sağlanan hastalarda atriyoventriküler nod ablasyonu ve pacemaker implantasyonu da hız kontrolü amaçlı yapılabilir (48).



Şekil 2.4: Atrial fibrilasyonda hız kontrol edici tedavi seçimleri

2.6.2.2 Ritim Kontrolü

AF’de sinüs ritminin sağlanması ve idame ettirilmesi semptom kontrolü sağlamada hız kontrolünde olduğu gibi tedavinin diğer basamağını oluşturur. Kardiyoversiyon, antiaritmik ilaçlar ve katater ablasyonu ritim kontrolü amaçlı tedavi yaklaşımlarını oluşturmaktadır (49). Ritim kontrolünde temel amaç AF ile ilişkili semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

Güncel bilgiler semptom kontrol amaçlı yapılan hız ve ritim kontrolü tedavi stratejileri arasında yapılan çalışmalarda birbirleri arasında anlamlı üstünlük sağlanamamıştır. Yapılan 2 büyük çalışma olan RACE ve AFFIRM çalışmalarında toplam ölüm, stroke ve yaşam kalitesi açısından büyük bir farklılık bulunamamıştır (50, 51). Bu yüzden hız veya ritim kontrolü sağlama tercihi birçok farklı nokta göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir. Buna karşılık yüksek ventrikül yanıtı AF’ye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş hastalarda ritim kontrolünün hız kontrolüne daha üstün olabileceği belirtilmiştir (52). Tedavi belirlemede dikkat edilmesi gereken gereken diğer noktalar hastanın yaşı, semptomların sıklığı, eşlik eden hastalıklar, daha önceden kardiyoversiyon işlemine yanıt, kullanılan antiaritmiklerin yan etkileri ve hastanın kişisel tercihidir.

Ritim kontrol tedavisi stratejilerinden ilki kardiyoversiyondur. Hemodinamik instabilite durumunda elektriksel kardiyoversiyon hızlı bir şekilde yapılmalıdır (53). Elektif kardiyoversiyon öncesi en az 3 hafta etkin antikoagülan tedavi alınması gerekmektedir. Eğer daha erken kardiyoversiyon düşünülüyorsa kardiyak trombüsü ekarte etmek için transözefajiyal ekokardiyografi mutlak yapılmalıdır. AF’nin başlangıç süresi 48 saatin altında olduğundan emin olunduysa transözefajiyal ekokardiyografi yapılmadan kardiyoversiyon güvenle yapılabilir (32).

Kardiyoversiyon sonrası sürekli OAK kullanımı için şu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır;

- CHA₂DS₂-VASc skoru erkeklerde 0 veya kadınlarda 1 ise kısa süreli (4 hafta) OAK
- CHA₂DS₂-VASc skoru erkeklerde ≥ 1 veya kadınlarda ≥ 2 ise uzun süreli OAK kullanılmalıdır (32).

Ritim kontrol amaçlı kullanılan antiaritmik ilaçlar sinüs ritmi oranını plaseboya kıyasla iki katına kadar çıkarmaktadır. Antiaritmik ajanlar farmakolojik kardiyoversiyon için kullanılan ilaçlardır. Propafenon, ibutilid, flekainid veya vernekalant iskemik veya yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon amaçlı kullanılan antiaritmiklerken; iskemik veya yapısal kalp hastalığı olanlarda bu ilaçlar kullanılamaz. Bu durumda verilebilecek ilaç ise amiodarondur. Farmakolojik ritim kontrolü günlük ilaç tedavisi şeklinde rutin olabileceği gibi lüzumu halinde cepte ilaç tedavisi de uygulanabilir. Flekainid ve propafenon sinüs ritminin korunmasında oldukça etkili olsa da, koroner arter hastalığı bulunan veya LVEF'si azalmış olan hastalarda kullanılmamalıdır (54). Diğer antiaritmik ilaçlara rağmen, semptomatik AF nüksleri devam eden hastalarda amiodaron etkin bir seçenek olup güçlü antiaritmik ajandır (55). Amiodaronun diğer antiaritmik ilaçlardan farkı kalp yetmezliği olan hastalar da dahil yapısal kalp hastalığı bulunan hastalarda güvenle kullanılabilmesidir. Amiodarona bağlı hepatotoksisite, tiroid toksisitesi gibi organ toksisiteleri gelişebilmektedir. Ayrıca amiodarona bağlı olarak QT uzaması görülebilmekte ve aritmojenik durumlar ortaya çıkabilmektedir (56). Sotalol ve kinidin ise amiodarona benzer etkiler gösterebilir etkinlikleri daha azdır (57, 58).

Antiaritmik ilaçlara rağmen AF nüksleri gelişen bazı hasta gruplarında ritim kontrolünü sağlamak için anti-aritmik tedaviye alternatif olarak kateter ablasyon düşünülebilir (59). Kateter ablasyonu için en ideal hastalar, AF'ye bağlı kalp yetmezliği gelişen, günlük yaşam kalitesini bozan semptomatik AF'si olan ve ilaç tedavisine yanıt alınamayanlardır. Eğer sol atriyum belirgin bir şekilde dilate ise işlemin başarı şansı azalmaktadır (53, 59, 60).

Antiaritmik ilaçların etkisinin olmadığı veya ilaca karşı intolerans geliştiğinde ve AF ablasyonun başarısız olduğu hastalarda atriyoventriküler nod ablasyonu ve kalıcı kalp pili implantasyonu tercih edilebilir (61).

AF için diğer ritim kontrol stratejisi, cerrahi ablasyon yöntemi olan maze işlemidir. Sol ve sağ atriyumda 12 nokta lineer ekzisyonla ablate edilip, pulmoner venler izole edilmiş olur. İşlemin teknik zorluğu ve spesifik merkezlerde yapılabilmesinden dolayı yaygın olarak kullanılamamaktadır (62).

2.6.3 Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Eşlik Eden Hastalıkların Yönetimi

AF ile ilişkili sık hastaneye yatış, hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ve komorbiditeler bu oranları daha da artırmaktadır. Obezite ve kilo artışı gibi yaşam tarzı faktörleri AF riskini kademeli olarak artırmaktadır (63). Ayrıca tromboembolik istenmeyen olayları da artırmaktadır. Bu yüzden kilo kontrolünün sağlanması AF riskini önemli derecede azaltacaktır. Alkol kullanımı da AF için önemli bir risk faktörü olup, artan AF ile ilişkili komplikasyonlara neden olmaktadır (64). Kafein, yapılan çalışmalarda AF gelişimi ile ilişkisi bulunmamıştır ancak AF ile ilişkisiz çarpıntı hissiyatını artırabilmektedir (65). AF'ye eşlik eden hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve obstrüktif uyku apne sendromunun optimal şekilde tedavi edilmesi hem kardiyovasküler semptomları hem de inme ihtimalini azaltmaktadır. AF'de ek hastalıkların optimal şekilde tedavi edilmesi, hem hız kontrolünün hem de uzun süreli ritim kontrolünün sürekliliği için daha faydalıdır (66).

2.7 Atrial Yüksek Hız Epizotları (AHRE)

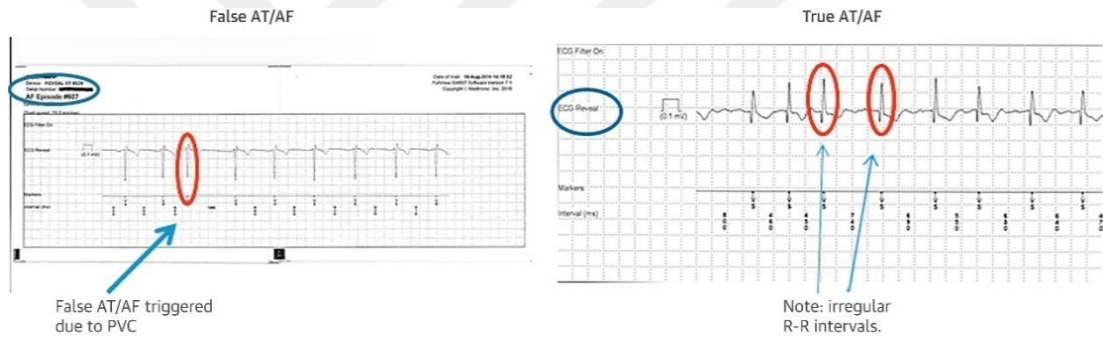
Kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar (CIED) ve implante edilebilir kalp monitörizasyon teknolojilerinin son yıllarda giderek artan kullanımı kısa süreli atrial taşiaritmilerin tespit edilmesini kolaylaştırmıştır. Atrial yüksek hız epizotları (AHRE) olarak adlandırılan taşiaritmi atakları yalnızca implante edilebilir cihazlar tarafından saptanabilmektedir. Atrial lead implante edilmiş cihazlar günlük olarak AF süresini, atrial taşikardi süresini ve yükünü tespit edebilmektedir. AHRE genellikle asemptomatik olup subklinik AF olarak da değerlendirilebilir. Asemptomatik AF yaygın olup semptomatik AF ile aynı prognostik özelliğe sahip olabilmektedir (67). Son dönemlerde yapılan çalışmalar ile asemptomatik AF ataklarına odaklanarak AHRE'nin önemi üzerinde durulmaktadır. Çift odacıklı kalp pilleri sayesinde asemptomatik AF'yi doğru bir şekilde tanımak mümkün hale gelmiştir. Bu aritmilerin çoğu kısa süreli olup genellikle saniyeler ile dakikalar arasında sürmektedir. Bu taşiaritmileri daha uzun aşikâr AF ataklarından ayırt etmek için atrial yüksek hız epizotları (AHRE) tanımlaması getirilmiştir. AHRE'nin tanımı ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmış kalp hızı ve taşiaritmi süresi için farklı

referans değerler alınmıştır (Tablo 2.6) (68, 69, 70, 71, 72, 73). ESC 2020 AF kılavuzunda AHRE; hız kriteri için ≥ 175 vuru/dk ve süre kriteri için ≥ 5 dk şeklinde tanımlanmıştır (37). Mevcut gelişen pil teknolojileri spontan atrial taşiaritmi epizotlarını tespit kriterlerine göre otomatik olarak kaydedip saklayabilecek niteliktedir. Subklinik AF'nin gerçek sıklığı ve süresi kolaylıkla belirlenememektedir. Büyük çalışmalarda gösterilmiştir ki AF vakalarının yaklaşık %30-40'ı asemptomatiktir (74). Yine birçok çalışmada kalp pili implante edilmiş hastalarda tespit edilen AHRE'nin yüksek prevelansa sahip olduğu ve bu hastaların çoğunluğunun asemptomatik olduğu gösterilmiştir (69, 73).

Tablo 2.7: AHRE ve iskemik inme ilişkisini gösteren önemli çalışmalar

Çalışma	Çalışma Tipi ve Süresi	Hasta Popülasyonu	AHRE Tanı Kriterleri	Çalışma Sonuçları
MOST	Retrospektif gözlemsel 2,3 yıl	312 hasta Kalıcı kalp pili	AHRE ≥ 5 dk, atriyal hız ≥ 220 atım/dk	AHRE'ler AF gelişim riskini 6 kat, mortalite ve ölümcül olmayan inme riskini 2 kat artırdı.
Botto ve ark.	Retrospektif gözlemsel 1 yıl	568 hasta Kalıcı kalp pili	AHRE < 5 dk AHRE > 5 dk ve < 24 saat AF ≥ 24 saat	CHADS ₂ skoru ve AF yükü arttıkça tromboemboli riski arttı.
TRENDS	Prospektif gözlemsel 1,4 yıl	2486 hasta Kalıcı kalp pili veya ICD	AT/AF yükü=30 günlük periyod öncesi herhangi bir gündeki en uzun toplam AT/AF süresine göre hesaplanır: sıfır, düşük ($< 5,5$ saat) ve yüksek ($\geq 5,5$ saat)	AF'si olmayan hastalarla karşılaştırmada AF yükünün artmış tromboembolik olaylarla ilişkili olduğu tespit edildi.
ASSERT	Randomize 2,5 yıl	2580 hasta Kalıcı kalp pili veya ICD	AHRE ≥ 6 dk, atriyal hız ≥ 190 atım/dk	AHRE, klinik AF ve iskemik inmede artmış risk ile ilişkili bulundu.
Benezet-Mazuecos ve ark.	Prospektif gözlemsel 1 yıl	109 hasta Kalıcı kalp pili veya ICD	AHRE > 5 dk	AHRE, sessiz iskemik beyin lezyonlarının bağımsız bir prediktörüdür.
Kaplan ve ark.	Retrospektif gözlemsel	21768 hasta Kalıcı kalp pili veya ICD	AHRE > 6 dk ve $< 23,5$ saat AF $> 23,5$ saat	Artan AF süresi ve CHA ₂ DS ₂ -VASC skoru yüksek sistemik emboli riski ile ilişkilidir.

CIED ile tespit edilen AHRE'ler tecrübeli hekimler tarafından değerlendirilip tanısal olarak doğrulanmalıdır. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda CIED tarafından saptanan AHRE'lerin çoğunlukla AF ya da atriyal taşikardi (AT) olarak doğrulanmasına rağmen atrial lead tarafından sense edilen uzak R dalga sinyalleri ve prematür atrial erken vurular yanlış AHRE tanısına neden olmaktadır (75) (Şekil 2.5). AHRE'nin çok kısa olması durumunda da yanlış negatif ya da tanısı konulamayan AF epizodları olabilmektedir. Bu durumlarda ise intrakardiyak elektrogram (EGM) kayıtları değerlendirilmelidir. Ayrıca CIED'in, AT saptama hız sınırı ve post ventriküler atrial blanking periyodunun uzunluk ayarı da, AHRE varlığında cihaz modunda otomatik değişikliğe yol açarak tanısal zorluklara neden olabilir (76). Medtronic XT cihazı ile yapılan çalışmada cihazın AF'yi doğru olarak tanıma oranı %98,5 olarak saptanmıştır (77).



Şekil 2.5: İmplant edilebilir kardiyak monitörde doğru ve yanlış AT/AF örnekleri

Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında AHRE klinik pratikte önemli hale gelmiştir. AHRE'nin stroke, emboli ve klinik AF'yi artırdığı tespit edilmiştir (68, 73, 78). Ancak AHRE'nin iskemik inme insidansındaki artışa neden olan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. AHRE'nin kardiyembolik riskin bir belirtici olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (79).

İlk büyük AHRE çalışması olan MOST çalışmasında sinüs nod disfonksiyonu nedeni ile kalp pili takılan hastalarda en az 5 dakika süren AHRE ölüm veya inme olasılığını iki katından fazla ve atriyal fibrilasyon gelişme olasılığını yaklaşık 6 kat artırdığı tespit edilmiştir (73). Ancak bu çalışmada antikoagulan gerektirip gerektirmediği konusunda yeterli veri yoktur.

AHRE'nin tromboemboli ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiş olsa da AHRE ile inme arasında geçen zamansal süre net değildir. Yapılan bir başka büyük çalışma olan TRENDS çalışmasında embolik olay geçiren hastalarda 30 gün öncesine kadar AHRE tespit edilme oranı yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (69).

AHRE'nin inmeyi artırdığı toplam süresi ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır (68, 69, 73, 80). Toplam AHRE süresi AHRE'nin gri zonlarından biridir. ASSERT çalışmasında 24 saatten kısa süren AHRE inme ve emboli riski açısından AHRE olmayanlarla benzer nitelikte bulunmuş, 24 saat ve üzeri AHRE'de inme riski artmış bulunsu da dokümente AF'li hastalara göre bu risk daha düşük bulunmuştur (71). AHRE'nin AF'ye göre inme riskinin düşük olmasının sebebi bu atrial epizotların daha kısa süreli olmasıdır (81). AHRE'nin AF'ye göre daha az inme riski taşıması klinik önemini azaltmamaktadır.

İskemik inmelerin önemli sebeplerinden biri de kriptojenik inmedir ve tanı konulamayan AF etyolojisi belirlenemeyen inmelerin bir kısmından sorumlu olabilir (82). Yapılan bir çalışmada asemptomatik AF'li hastaların 10 yıllık takipte inme oranlarının semptomatik AF'li hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (83). Yakın zamanlı yapılan ASSERT-II çalışmasında da kriptojenik inme geçiren yaşlı hastalarda uzun süreli elektrokardiyografik izleme uygulanmış ve birçok hastada subklinik AF tespit edilmiştir (84). 75 hastayla yapılan çalışmada 5 dakikanın üstünde süren AHRE ile bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de saptanan sessiz iskemik beyaz cevher lezyonları arasında ilişki saptanmıştır (70).

AHRE'nin inme ile ilişkisi daha açık olsa da tedavi ve yönetimi konusunda belirsizlik halen daha devam etmektedir. AHRE hastalarının iskemik inme ve mortalite açısından riskleri semptomatik AF hastalarından farklı olduğu için bu hastaların antikoagülasyon kriterleri de farklı olmaktadır. Tedavi stratejisini belirlemeden önce AHRE tespit edilmiş hastalar hekim tarafından dikkatli bir şekilde değerlendirilip aritminin gerçekliği doğrulanmalıdır. Mevcut kanıtlar AHRE veya subklinik AF'li hastalarda rutin antikoagülasyon kullanım gerekli kılmaya yetmemekte olup uzun süreli (≥ 24 saat) AHRE durumunda bireysel inme riskini de göz önüne olarak seçilmiş hastalarda oral antikoagülan kullanılmalıdır (25). Kanada

kardiyovasküler derneği ≥ 65 yaş veya CHADS₂ ≥ 1 olan hastalar için >24 saat süren AHRE’de, yüksek riskli inme geçmişi olanlarda daha kısa süreli ataklarda oral antikoagülasyon önermektedir (85). EHRA konsensus raporunda >5,5 sa/gün ve CHA₂DS₂-VASc kadınlar için ≥ 3 , erkekler için ≥ 2 olan AHRE’li hastalarda oral antikoagülasyon tedavi önerilmektedir (86). AHRE yönetimi için kılavuzlarda farklı öneriler bulunmakta ve aydınlatılmamış noktalar sebebiyle inme ve kanama riski hasta özelinde değerlendirilerek tedavi düzenlenmelidir.

AHRE tespit edilmiş hastalarda ilaç bazlı yapılan ilk çalışma ARTESiA çalışması, subklinik AF ve inme için ek risk faktörleri olan hastalarda aspirine kıyasla apiksaban tedavisinin inme veya sistemik emboli riskini azaltıp azaltmadığını belirlemek için tasarlanmıştır (87). NOAH-AFNET 6 çalışması da edoksaban ile oral antikoagülasyonun inme veya kardiyovasküler ölümün önlenmesinde aspirine kıyasla üstün olup olmadığını test eden diğer bir çalışmadır (88). Bu iki çalışma AHRE’si olan hastalarda oral antikoagülasyon tedavinin etkinlik ve güvenliği konusunda yapılan önemli çalışmalardır.

2.8 Sessiz Nörolojik İskemi (SNİ)

2.8.1 Tanımı ve Prevelansı

Sessiz nörolojik iskemi, eşlik eden geçici iskemik atak (GİA) ve inme kliniği olmadan kraniyal görüntülemeler veya biyokimyasal biyobelirteçlerle serebral infarktüsün gösterilmesidir (89). Sessiz nörolojik iskemi, akut döneminde bilinç bulanıklığı, his kaybı, konuşma bozukluğu gibi klasik nörolojik şikayetler olmasa da ilerleyen süreçlerde kognitif fonksiyonlarda azalma ve demans ile ilişkili olabilmektedir. Hastaların motor ve duyuşal fonksiyonlarda azalmalar meydana geldiği halde hastanın şikayetinin olmaması veya yeterince detaylı anamnez ve fizik muayene yapılmadığından tanısı zor koyulmaktadır (90). Genel popülasyonda sessiz beyin infarkt prevelansı %10-30 arasında değişmekle birlikte, inme öyküsü olan hastalarda bu oran %38’e kadar yükselmektedir (91). Kardiyak ek hastalıkları olan hastalarda ise bu oran MRG görüntülemesi sonucunda prevalansı %43 olarak bulunmuştur (92, 93). Gelişen teknolojilerle MRG’nin artan kullanımı ve BT çözünürlüğüünün artması SNİ’nin daha çok saptanmasını sağlamıştır (94). SNİ’nin prevelans ve insidansı MRG ve BT çalışmalarında farklılıklar göstermektedir (95).

SNİ gelişiminde birçok faktör etkili olmaktadır. Genetik ile ilgili veriler yeterli ve net değildir. İleri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı, AF, GİA öyküsünün olması SNİ insidansını artırmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda en önemli risk faktörünün ileri yaş olduğu gösterilmiştir (96, 97). Altmışlı yaşlarda SNİ prevalansı %5-6 iken, 80'li yaşlarda bu oran %35 seviyelerine çıkmaktadır (98). Cinsiyet ve etnisite üzerine yapılan çalışmada SNİ riski erkekler ve siyah ırkta daha yüksek bulunmuştur (99).

Risk faktörleri ve lezyon yerleşimi üzerine Uehara ve ark. yaptığı bir çalışmada beyaz cevher ve bazal gangliyon üzerinde gelişen lezyonların farklı risk faktörleri ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Yaş arttıkça ve hipertansiyon öyküsü olanlarda SNİ'lerin daha çok beyaz cevherde görüldüğü, bazal gangliyon düzeyinde SNİ'nin ise daha çok ateroskleroz zemininde geliştiği tespit edilmiştir (93).

Atriyal fibrilasyonun tromboemboli riski bilinmekle birlikte Framingham Offspring çalışması ile de SNİ ile AF arasında önemli ilişki bulunmuştur. SNİ gelişimi açısından AF, hipertansiyondan sonra en etkili faktör olarak gösterilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalar ve sol atriyum dilatasyonu olanlarda SNİ daha fazla ortaya çıkmıştır (100).

2.8.2 Patofizyoloji

SNİ, ateroskleroz veya dislipidemi sonucu gelişen küçük vasküler hastalık, hipertansiyona bağlı küçük hemorajik infarktüs veya dolaşımdaki bir plak veya atriyal fibrilasyona bağlı trombüs sonrasında meydana gelebilir (101). SNİ daha çok mikrovasküler damar ağının etkilenmesiyle ortaya çıkmaktadır (101). Subkortikal beyaz cevherin beslenmesi küçük ince kapiller ağ ile olmaktadır. Subkortikal beyaz cevherin bu zayıf kapiller ağ ile beslenmesinden dolayı SNİ %80-90 bu alanda görülmektedir (102). Zayıf vaskülarizasyona sahip bu bölgeler mikroanjiyopatik değişikliklere daha elverişli hale gelmektedir. Küçük arter ve arteriollerin etkilenmesi dışında mikrovasküler venöz yapılarda etkilenip küçük damar hastalığına neden olabilir. Serebellumdaki lezyonlar ise kan basıncındaki artışa, hiperkoagülopati ve vazoaktif peptit salınımı neticesinde gelişebilmektedir. Artmış kan basıncı otoregülatuar mekanizmaları bozarak vazospazma neden olup sessiz lezyonlara sebep olmaktadır (103).

2.8.3 Radyolojik ve Biyobelirteçlerle Klinik İnme Tanısı

SNİ'ler BT ve MRG'de beyin omurilik sıvısı (BOS) ile benzer dansitede olup, bu infarktların tanımlanmasında, MRG daha duyarlı bir görüntüleme yöntemidir (104). Vasküler yapılardan daha büyük boyutlarda olması, yerleşim yerlerinin farklılığı, oval ve düzensiz yerleşimleriyle ayrılırlar. Kranial MRG'de farklı artmış beyaz cevher hiperintensitesi şeklinde prezente olup, T2 ağırlıklı görüntüleme ya da FLAIR'da serebral beyaz cevherin artmış sinyal intensitesi alanları BT'deki hipodensiteleri ile eşdeğerdir. T1 ağırlıklı görüntülemelerde ise izo ya da hipointens görülürler (104).

İnme geçiren hastalarda bazı biyobelirteçlerle tanı koyabilmek mümkündür. Akut inme ile başvuran hastalarda erken dönemde tedavinin şekillendirilmesi ve zarar gören nöronal yapının büyüklüğü için serum biyobelirteçleri kullanılabilir. Bu belirteçlerden birisi de nöron spesifik enolaz düzeylerinde artış ile inme arasındaki ilişkinin olmasıdır. NSE düzeylerindeki artış serebral infarkt alanının büyüklüğü ile doğru orantılıdır. NSE dışında S100-B, MBP (myelin basic protein), tau-protein, GFAB (glial fibrillary acidic protein) gibi serum biyobelirteçlerin kullanımı da iskemik hasarın gösterilmesinde daha ucuz ve kolay olabilmektedir. Bu enzim ve proteinler inme sonrası hasarlanmış serebral dokudaki nöron, myelin ve glia hücrelerinden kana salınmaktadır (105).

Zaheer ve ark. yaptığı bir çalışmada akut inme geçiren hastalarda glaskow koma skalası (GKS), NSE ve radyolojik olarak infarktlı alanın hacmi incelenmiş. Akut inme geçiren hastalarda ilk günde NSE ve BT ile infarkt hacmi ölçülmüş, GKS ise başvuru sırasında değerlendirilmiştir. NSE konsantrasyonu ile BT taraması ile belirlenen enfarktın hacmi arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. En büyük enfarkt alanı olan hastalarda daha yüksek NSE düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir (106).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada AF ablasyon sonrası gelişen nöronal hasar göstergesi olarak serum NSE düzeylerine bakılmıştır. AF ablasyonu yapılan hastalarda serum NSE düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada asemptomatik akut nöronal hasarın saptanmasına NSE'nin katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (107).

Girişimsel kardiyoloji alanında Türkiye’de yapılan 181 hastanın dahil edildiği çalışmada PKG sonrası 47’sinde sessiz serebral infarktüs gelişmiş. NSE düzeyleri transradial girişim yapılanlarda transfemoral girişim yapılanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (108).

Transkatater aortik valve implantasyon (TAVİ) işlemi sırasında veya sonrasında gelişen sessiz serebral infarktın habercisi olarak NSE ve MMP-9 (matrix metallopeptidase 9) seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (109).

2.9 Nöron Spesifik Enolaz

NSE, 1965 yılında Moore ve McGregor tarafından ilk olarak protein 14-3-3 şeklinde tanımlanmıştır. Bu proteinin nöronlara spesifik olduğunun gösterilmesi ve enolaz aktivitesinin fark edilmesi üzerine Nöron Spesifik Enolaz adını almıştır (105). NSE, nöron ve nöroendokrin hücrelerde bulunan intrasitoplazmik glikolitik bir enzim olup hücre oluşumunun geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Nöron hasarının ölçümü için kan serum, idrar ya da BOS miktarı kullanılabilmekte ve tanısal önem kazanmaktadır. Yarı ömrü yaklaşık 48-72 saattir. BOS içerisinde yarı ömrü kısalmakta, -20 ve -80 °C’ de 9 aya kadar etkilenmeden kalabilmektedir. Hemolizli kan örneklerinde seviyesi artabilmekte ve lipit, bilirubin miktarından etkilenmemektedir (105).

NSE düzeyleri ile kardiyak hastalıklar üzerine Türkiye’de yapılan akut dekompanse kalp yetmezliği ile yatış yapılan 429 hasta değerlendirilip dışlama kriterleri sağlandıktan sonra 147 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, yatışında NSE düzeyi 43 hastada yüksek bulunmuş. NSE düzeyi yüksek olanlar daha çok sigara içen, GFR’si (glomerüler filtrasyon hızı) azalmış, yeni başlangıçlı AF’si olan, sol ventrikülde SEK (spontan eko kontrast) saptanan ve sol ventrikül apikal anevrizması olan hastalardı. Statin kullananlarda daha düşük NSE düzeyi tespit edilmiştir (110).

Serum NSE ölçümü daha hassas ve spesifik bir belirteç olarak düşünülebilir ve iskemik hastalıklar için hassas bir tanı veya prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Nöron hasarı sonucunda veya kan-beyin bariyerinin devamlılığının bozulduğu durumlarda BOS’a ve oradan da kana karışır. Serebrospinal sıvı ve serum NSE düzeyinin yükselmesi; stroke, kardiyovasküler cerrahi ve kardiyak arrest sonrasında

gelişen bilişsel fonksiyon hasarı ve nörolojik sonuçları öngörmeye yüksek prediktif değerde etkili olabileceği gösterilmiştir (111, 112).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Gruplandırılması

Çalışmamıza Ocak 2021 – Haziran 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Aritmi Polikliniğine başvuran, daha önceden herhangi bir zamanda kalıcı kalp pili implante edilmiş tarafımızca belirlenmiş dahil etme ve dışlanma kriterlerine uyan 80 AHRE hastası alınmıştır.

Kontrol grubu için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Aritmi Polikliniğine başvuran, daha önceden herhangi bir zamanda kalıcı kalp pili implante edilmiş tarafımızca belirlenmiş dahil etme ve dışlanma kriterlerine uyan pil analizinde AHRE dahil herhangi bir aritmisi olmayan 80 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireyler AHRE süresine göre sessiz nörolojik iskeminin göstergesi olan NSE düzeyleri ile olan ilişkinin incelenmesi amacıyla alt gruba ayrıldı. Grup 1 (AHRE yok), Grup 2 (<5 dk süren AHRE), Grup 3 (≥ 5 dk - <1sa süren AHRE), Grup 4 (≥ 1 sa - <24 sa süren AHRE) ve Grup 5 (≥ 24 sa süren AHRE) şeklinde kategorize edildi.

Dahil edilen tüm gönüllü bireylere çalışmanın detayı ve yapılacak işlemlerle ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Bu tez çalışması Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.06.2020 tarihinde OMU KAEK 2020/390 numaralı karar ile onaylanmıştır. Çalışmanın maddi desteği Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından **PYO.TIP.1904.20.013** proje numarası ile sağlanmıştır.

3.1.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- ✓ 18 yaş ve üzeri erkek ve kadın cinsiyette hastalar
- ✓ Kalp pili analizinde son 72 saat içerisinde AHRE tespit edilmiş hastalar

3.1.2 Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- ✓ 18 yaş altı hastalar
- ✓ Hastanın onam vermemesi
- ✓ Nörolojik malignite/nöroendokrin tümör öyküsünün olması
- ✓ Nörolojik metastaz yapmış tümör öyküsünün olması

- ✓ Nörodegeneratif hastalık öyküsü (Multiple Skleroz, Alzheimer, Parkinson vs.)
- ✓ Daha önceden bilinen AF öyküsünün olması
- ✓ Oral antikoagülan kullanımı
- ✓ Aktif enfektif bir durumun olması
- ✓ Geçirilmiş intrakraniyal hadise öyküsü
- ✓ Geçirilmiş kafa travması
- ✓ Daha önceden geçirilmiş ventriküler aritmi öyküsü veya tespiti
- ✓ Yapılan ekokardiyografide kalp boşluklarında trombüs veya yoğun SEK saptanması
- ✓ Ejeksiyon fraksiyonun %50'nin altında olması
- ✓ Ekokardiyografide sol atriyum anteroposterior çapının 40 mm'nin üstünde olması

3.1.3 Primer Sonlanım Noktası

Çalışmamızın primer sonlanım noktası AHRE tespit edilen hastalarla kontrol grubu arasında sessiz nörolojik iskeminin göstergesi olan NSE düzeyleri arasındaki ilişkisinin incelenmesi olarak belirlenmiştir.

3.1.4 Sekonder Sonlanım Noktası

Sekonder sonlanım noktası belirlenmemiştir.

3.2 Çalışma Protokolü

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Aritmi Polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan hastalar ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı ve sözlü onamları alınıp çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların pil kontrolünden önce elektrokardiyografisi incelendi. Kalp pili analizinde AHRE tespit edilen hastalardan son 72 saat içerisinde AHRE atağı olanların detaylı incelemesi yapılarak gerçek ve yalancı AHRE olup olmadığı tespit edildi. Gerçek AHRE saptanan hastalardan dikkatli bir anamnez alınıp daha önceden nörolojik bir hastalığının veya geçirilmiş nörolojik bir hadisenin olup olmadığı araştırıldı. NSE yüksekliğine neden olabilecek başka hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların kardiyolojik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Anormal olduğu düşünülen bulgular not edildi. Bilinç durumu ve kraniyal sinir muayeneleri yapıldı. Postür, kas gücü ve tonusu gibi

motor kasların muayenesi yapıldı. Dokunma, ağrı, iki nokta ayrımı gibi duyuşal muayene yapıldı. Nörolojik muayenesinde patoloji tespit edilen hastalar çalışmadan dışlandı. Daha sonra anamnez ve fizik muayenesinde anormal bir bulgu saptanmayan hastalar ekokardiyografi ile de değeriendirildi. Ekokardiyografi’de ejeksiyon fraksiyonunun %50’nin altında olması, sol atriyum çapının 40 mm’nin üstünde olması, kalp boşluklarında belirgin trombüs görölmesi ve yoğun SEK izlenmesi durumunda da hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca son 72 saat içinde AHRE atağı olmayan hastalar da çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, sigara-alkol alışkanlığı ve ek kronik hastalıkları sorgulandı. Anamnez, fizik muayene ve ekokardiyografik muayene sonucu çalışmaya uygun hastalar tespit edilip ön kol brakial venlerinden NSE ölçümü için kan örneğı alındı. Hastaların aynı şekilde tam kan sayımı, serum biyokimya değeri (BUN, kreatinin, ALT, AST), serum elektrolit değeri (Na, K ve Mg) ve TSH düzeyleri de çalışıldı. Dahil etme ve dışlanma kriterlerine uygun kontrol grubu hastaları için de benzer tüm işlemler uygulandı.

3.2.1 Ekokardiyografik Değeriendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ekokardiyografik incelemesi için Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve M5S (1,5-4,5 MHz) ultrason probu kullanıldı. Transtorasik ekokardiyografik değeriendirme için parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal 4-boşluk, apikal 2-boşluk, apikal 5-boşluk ve subkostal pencere görüntüleri incelendi. Parasternal uzun eksen görüntülerden M-mod yöntemi kullanılarak; asendan aort, aort kökü, sağ ventrikül, sol atrium (anteroposterior), interventriküler septum, posterior duvar, sol ventrikül diyastol sonu ve sol ventrikül sistol sonu çapları ölçüldü. Kapak fonksiyonları ayrıntılı olarak değeriendirildi. Doppler yöntemiyle transmitral akım hızları (E ve A dalgaları), sistolik pulmoner arter basıncı ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, apikal 4-boşluk görüntülerde modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ekokardiyografik incelemede değeriendirilen parametreler şunlardır;

- ✓ Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD)
- ✓ Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD)
- ✓ Sol atriyum anteroposterior çapı (LA)

- ✓ İnterventriküler septum kalınlığı (IVS)
- ✓ Posterior duvar kalınlığı (PW)
- ✓ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (modifiye Simpson yöntemi)
- ✓ Kapak fonksiyonları
- ✓ Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB)
- ✓ Transmitral E ve A dalgaları (E/A oranı)

3.2.2 Elektrokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalarda pil kontrolü öncesi ‘Biolight E70 ECG’ cihazı ile standart kalibrasyonda 12 derivasyonlu elektrokardiyografi kayıtları incelendi. EKG’inde AF tespit edilen bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kalp hızı ve PR intervalı not edildi.

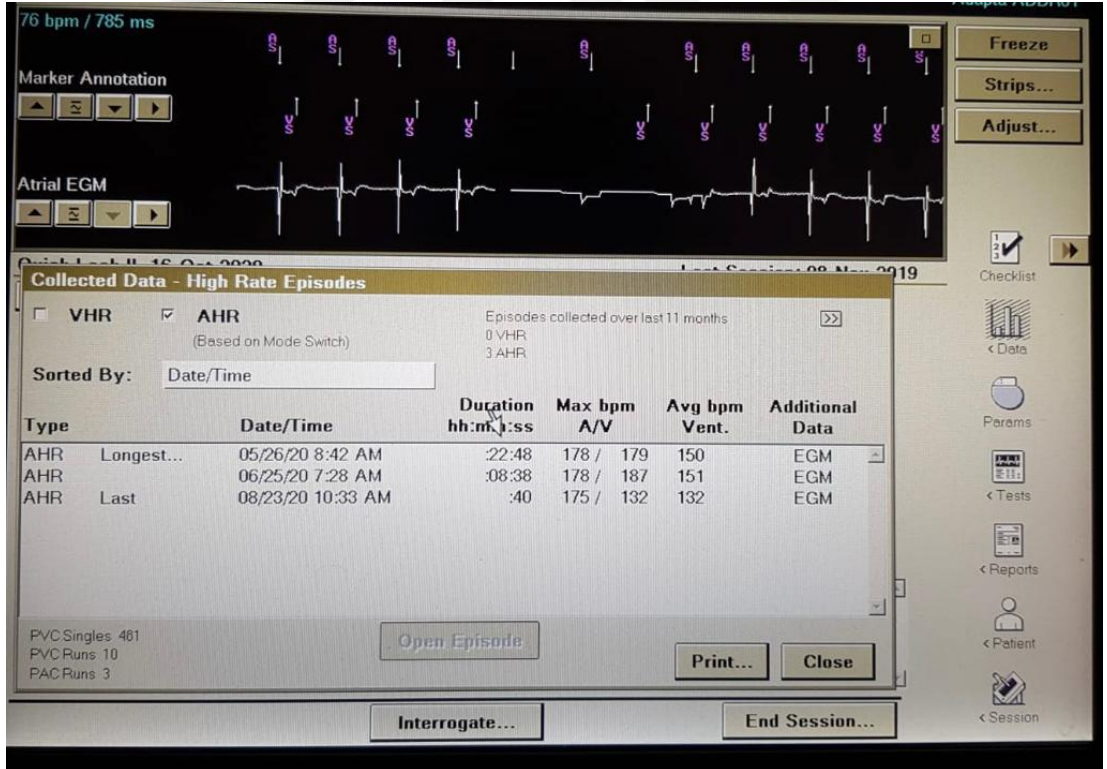
3.2.3 Kalp Pili Analizi

Kalıcı kalp pili implante edilmiş Medtronic (Corelink Encore™ 29901 Minneapolis, ABD) marka pil programlama cihazı ile hastalar çalışmamıza dahil edildi. Diğer marka kalp pili olan hasta sayısı az olduğundan Medtronic marka dışı cihazlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma popülasyonun tek bir marka cihaz üzerinden homojen olması istenmesi de ayrıca uygun görüldü. AHRE tespit edilen hastalara şekil 3.1’de görüldüğü gibi detaylı inceleme başlatıldı. Gerçek ve yalancı AHRE ayrımı dikkatli bir şekilde yapıldı. Hastaların atrial ve ventriküler pace-sense oranları kaydedildi. Atrial amplitüd değerlerine bakıldı. Pil analizinde geçmişe yönelik ventriküler aritmi, AF ve diğer supraventriküler aritmi tespit edilen hastalar AHRE olsa da çalışma dışı bırakıldı. AHRE dışında herhangi bir aritminin de NSE düzeyleri arasındaki ilişkiyi değiştirebileceği düşünüldü. Gerçek AHRE tespit edilmiş hastaların AHRE süresi, atrial hızı ve ne zaman AHRE geliştiği kaydedildi. Şekil 3.2 de AHRE tespit edilmiş bir hastanın atrial hız ve süre örnekleri gösterilmiştir.

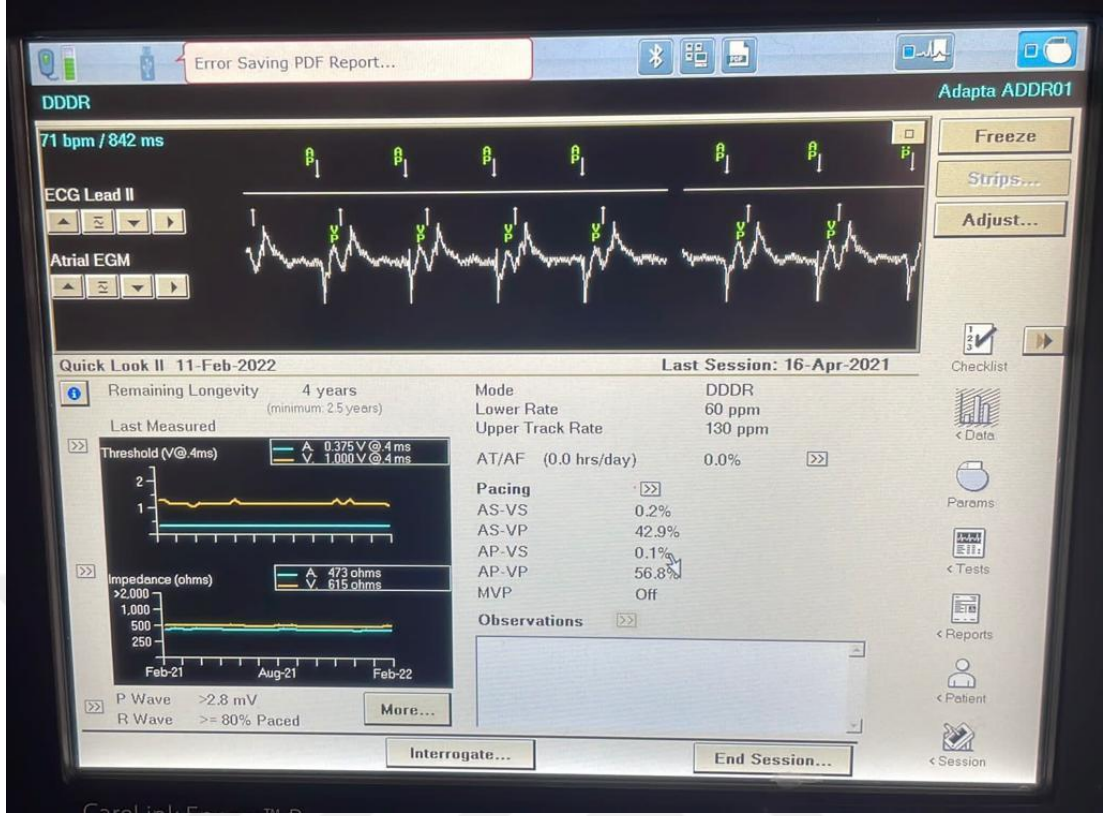
Kontrol grubu içinde yine aynı marka cihaz ve uygun dahil etme ve dışlama kriterleri uyan hastalar detaylı incelemeye alındı. AHRE ve diğer herhangi bir aritmi tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların da atrial ve ventriküler pace-sense oranları ve atrial amplitüd değerleri kaydedildi. Şekil 3.3 de kontrol grubu için uygun kalp pili analiz örneği gösterilmiştir.



Şekil 3.1: AHRE tespit edilmiş bir hastanın kalp pili analiz örneği



Şekil 3.2: AHRE süresi ve atrial hızın kontrolünün örneği



Şekil 3.3: Kontrol grubu için tespit edilmiş bir hastanın kalp pili analiz örneği

3.3 NSE Enzimi ve Biyokimya Ölçümü

Serum NSE düzeyleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. Serumlardaki insan Nöron Spesifik Enolaz (NSE) konsantrasyonları, ticari olarak temin edilebilen enzim bağlantılı immünosorbent testi kitleri (Bioassay Technology Laboratory Company, Cat No. E0937Hu, Şanghay, Çin) kullanılarak ölçüldü. Bu kit, insan NSE seviyesini test etmek için çift antikorlu bir sandviç enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanır. Enzimatik reaksiyonlar, otomatik bir mikrotitre fotometresinde ölçülmüştür.

Bu kitte sağlanan mikrotitre plakası, insan NSE'sine özgü bir monoklonal antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler daha sonra insan NSE'sine özgü biotin-konjuge antikor preparasyonu ile uygun mikrotitre plaka kuyularına eklenir. Daha sonra, her mikrotitre kuyusuna Streptavidin-Horseradish Peroxidase eklenir ve immün kompleks oluşturmak üzere inkübe edilir. Kromojen çözeltileri eklendikten sonra, yalnızca insan NSE, biotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge

avidin içeren kuyucuklar renkte bir değişiklik gösterecektir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve renk değişimi 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerdeki insan NSE konsantrasyonu daha sonra numunelerin optik yoğunluğu standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir.

İnsan NSE seviyeleri ng/mL olarak ifade edildi. İnsan NSE için ortalama tahliller arası ve tahlil içi varyasyon katsayıları sırasıyla <%10 ve <%8 idi. Bu tahlilin duyarlılığı 0,05 ng/mL'dir ve tahlil aralığı 0,1 ng/mL ile 40 ng/mL arasındadır. Tüm testler üreticinin talimatlarına göre yapıldı. Daha yüksek konsantrasyonlar gösteren numuneler seyreltildi ve iki kopya halinde ölçüldü.

3.4 Sessiz Nörolojik İskemi

NSE düzeyi her iki hasta grubunda karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Son 72 saat içerisinde AHRE tespit edilen hastaların NSE düzeylerine bakıldı. Kontrol grubu ile NSE düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı. NSE düzeylerinin AHRE ile olan ilişkisi değerlendirildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler parametrik ise ortalama $\pm$ standart sapma ile parametrik değilse ortanca (minimum ve maksimum değer) ile ifade edildi. Frekans veriler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile değerlendirildi. Frekans verilerin karşılaştırmasında “Pearson Ki-kare Testi” ve “Fisher’in Kesin Testi” kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren değişkenler “Student T Testi” ve “ANOVA Testi”, normal dağılıma uymayan değişkenler ise “Mann-Whitney U Testi” ve “Kruskal Wallis Testi” kullanılarak değerlendirildi. İki ve üzeri grupta anlamlı fark saptanan değişkenlerde farkı yaratan grubu belirlemek için “Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi” yapıldı. Gruplar arasındaki korelasyonel ilişkiye verilerin bir kısmı normal dağılıma uymadığı için “Spearman Korelasyon Testi” ile

bakıldı. Elde edilen korelasyon katsayısı (r)'nın değerine göre ilişkinin gücü $r=0,00-0,24$ ise “zayıf”, $r=0,25-0,49$ ise “orta”, $r=0,50-0,74$ ise “güçlü” ve $r=0,75-1,00$ ise “çok güçlü” olarak kabul edildi (Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma teknikleri ve Analiz Yöntemleri, D.E.Ü. Rektörlük matbaası, 2. Baskı, İzmir 2006). NSE düzeylerine etki eden faktörler için tek ve çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. AHRE süresi ile ilişkili faktörler için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Hasta grubuna kalıcı kalp pili analizinde son 6 ay içinde AHRE tespit edilmiş 133 birey alındı. Bu hastaların 45 tanesi son 72 saat içerisinde AHRE tespit edilmediği, 8 tanesi de atrial sense kusuru olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplamda 80 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna kalıcı kalp pili analizinde herhangi bir aritmi tespit edilmemiş 91 birey alındı. 11 hasta net ayırt edilemeyen çarpıntı şikayeti olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Toplamda kalıcı kalp pili olan 160 gönüllü birey çalışmamıza dahil edildi. Hasta grubunda 36 kadın (%45,0), 44 (%55,0) erkek varken kontrol grubunda 32 kadın (%40,0), 48 (%60,0) erkek vardı ($p=0,522$). Hasta grubunun yaş ortalaması $67,49 \pm 16,6$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $65,00 \pm 13,1$ idi ($p=0,046$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	p
Cinsiyet	n (%)	n (%)	
Kadın	36 (45,0)	32 (40,0)	0,522
Erkek	44 (55,0)	48 (60,0)	
	Ortalama (ss)	Ortalama (ss)	p
Yaş (yıl)	67,49 ($\pm 16,6$)	65,00 ($\pm 13,1$)	0,046
VKİ (kg/m^2)	28,53 ($\pm 4,8$)	28,16 ($\pm 3,7$)	0,593

ss: Standart sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin klinik özellikleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Alışkanlıkların ve klinik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	Toplam (n=160)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sigara	15 (18,8)	18 (22,5)	33 (20,6)	0,558
Alkol	5 (6,3)	7 (8,8)	12 (7,5)	0,548
Hipertansiyon	54 (67,5)	59 (73,8)	113 (70,6)	0,385
Diyabetes Mellitus	18 (22,5)	23 (28,8)	41 (25,6)	0,365
Hiperlipidemi	13 (16,3)	16 (20,0)	29 (18,1)	0,538
PKG öyküsü	5 (6,3)	6 (7,5)	11 (6,9)	0,755
KABG öyküsü	3 (3,8)	5 (6,3)	8 (5,0)	0,468
Periferik damar hastalığı	3 (3,8)	4 (5,0)	7 (4,4)	0,699
Kronik böbrek yetmezliği	8 (10,0)	3 (3,8)	11 (6,9)	0,118

KABG: Koroner arter bypass grefti; PKG: Perkütan koroner girişim

Gruplar arasında temel laboratuvar tetkiklerine ait bulgulara anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Temel laboratuvar tetkiklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	p
Hemoglobin (g/dL)	13,51 ($\pm$ 1,60)	13,77 ($\pm$ 1,46)	0,289
Trombosit (bin/ μ L)	233,65 ($\pm$ 56,45)	218,10 ($\pm$ 60,55)	0,095
Na (mEq/L)	141,31 ($\pm$ 2,68)	141,53 ($\pm$ 2,61)	0,538
K (mEq/L)	4,55 ($\pm$ 0,40)	4,57 ($\pm$ 0,47)	0,714
Mg (mmol/L)	1,00 ($\pm$ 0,38)	0,90 ($\pm$ 0,24)	0,748
Kreatinin (mg/dL)	0,93 ($\pm$ 0,34)	0,99 ($\pm$ 0,77)	0,472
TSH (μ IU/mL)	2,77 ($\pm$ 3,78)	1,74 ($\pm$ 1,26)	0,175

K: Potasyum; Mg: Magnezyum; Na: Sodyum; TSH: Tiroid stimulan hormon

Her iki grup arasında ekokardiyografi parametreleri değerlendirildiğinde sırasıyla LVEF sırasıyla (%57,13 $\pm$ 4,65'e karşın %56,53 $\pm$ 5,16; p=0,390), LVEDD (46,81 $\pm$ 4,87'e karşın 45,63 $\pm$ 3,38; p=0,075), LVESD (33,35 $\pm$ 4,95'e karşın 32,41 $\pm$ 3,83; p=0,300), LA (35,60 $\pm$ 2,54 'e karşın 35,40 $\pm$ 2,56; p=0,478), IVS (11,29 $\pm$ 2,08'e karşın 11,24 $\pm$ 1,77; p=0,982) ve PW (10,90 $\pm$ 1,76'e karşın 10,54 $\pm$ 1,38; p=0,153) olup istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak iki grup arasında sPAB'ı ve transmitral E/A oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Hasta grubunda ortalama sPAB değeri 27,16 $\pm$ 10,51, kontrol grubunda 23,74 $\pm$ 6,86 olarak saptandı (p=0,049). Transmitral E/A oranı hasta grubunda 1,38 $\pm$ 0,23 iken kontrol grubunda 1,12 $\pm$ 0,35 olarak istatistiksel olarak anlamlıydı (p=<0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	p
LVEF (%)	57,13 ($\pm$ 4,65)	56,53 ($\pm$ 5,16)	0,390
LVEDD (mm)	46,81 ($\pm$ 4,87)	45,63 ($\pm$ 3,38)	0,075
LVESD (mm)	33,35 ($\pm$ 4,95)	32,41 ($\pm$ 3,83)	0,300
LA (mm)	35,60 ($\pm$ 2,54)	35,40 ($\pm$ 2,56)	0,478
IVS (mm)	11,29 ($\pm$ 2,08)	11,24 ($\pm$ 1,77)	0,982
PW (mm)	10,90 ($\pm$ 1,76)	10,54 ($\pm$ 1,38)	0,153
E/A	1,38 ($\pm$ 0,23)	1,12 ($\pm$ 0,35)	<0,001
sPAB (mmHg)	27,16 ($\pm$ 10,51)	23,74 ($\pm$ 6,86)	0,049

E/A: Erken Diyastolik Akım Hızı/Geç Diyastolik Akım Hızı; IVS: Interventriküler Septum; LA: Sol atriyum; LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı; LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı; PW: Posterior Duvar; sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

Gruplar arasında CHA₂DS₂-VASc skoru karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,950) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: CHA₂DS₂-VASc skorunun gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	p
Ortalama	2,54	2,55	0,950
Standart Sapma	1,44	1,42	
Ortanca	3	3	
Minimum	0	0	
Maksimum	5	5	

Gruplar kalıcı kalp pili endikasyonu açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da en sık endikasyon AV tam blok olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 50 (%62,5) ve 41 (%51,3) kişiydi. Diğer endikasyonlar hasta sinüs sendromu (HSS), mobitz tip 2:1 blok, semptomatik bradikardi ve iyatrojenik AV tam blok olarak saptandı. Kalıcı kalp pili takılma endikasyonları açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Kalıcı kalp pili endikasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	Toplam (n=160)	p
Endikasyon	n (%)	n (%)	n (%)	
Semptomatik bradikardi	8 (10,0)	10 (12,5)	18 (11,3)	0,394
HSS	3 (3,8)	7 (8,5)	10 (6,3)	
Mobitz Tip 2:1 Blok	15 (18,8)	20 (25,0)	35 (21,9)	
AV Tam Blok	50 (62,5)	41 (51,3)	91 (56,9)	
İyatrojenik AV Tam Blok	4 (5,0)	2 (2,5)	6 (3,8)	

HSS: Hasta sinüs sendromu

Gruplar arasında medikal tedavi kullanımı açısından bakıldığında beta bloker kullanımı hasta grubunda 34 (%42,5) kontrol grubunda 37 (%46,2) idi. ACE

inhibitörü kullanımı ise hasta ve kontrol grubunda da 13 (%26,2) kişi idi. Hasta grubunda 11 (%13,8) birey kandesartan kullanmaktaydı, sayısal olarak üstün olsa da istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,176$). Medikal tedavilerin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Medikal tedavilerin gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	Toplam (n=160)	p
Beta bloker	n (%)	n (%)	n (%)	0,064
Metoprolol	12 (15,0)	19 (23,8)	31 (19,4)	
Nebivolol	8 (10,0)	3 (3,8)	11 (6,9)	
Bisoprolol	12 (15,0)	7 (8,8)	19 (11,9)	
Karvedilol	2 (2,5)	8 (10,0)	10 (6,3)	
ACE inhibitörü	n (%)	n (%)	n (%)	0,475
Enalapril	2 (2,5)	2 (2,5)	4 (2,5)	
Fosinopril	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	
Kinapril	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Lisinopril	2 (2,5)	1 (1,3)	3 (1,9)	
Perindopril	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Ramipril	6 (7,5)	6 (7,5)	12 (7,5)	
Zofenopril	1 (1,3)	3 (3,8)	4 (2,5)	
ARB	n (%)	n (%)	n (%)	0,176
Irbesartan	2 (2,5)	5 (6,3)	7 (4,4)	
Kandesartan	11 (13,8)	5 (6,3)	16 (10,0)	
Losartan	1 (1,3)	2 (2,5)	3 (1,9)	
Olmesartan	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	
Telmisartan	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Valsartan	8 (10,0)	8 (10,0)	16 (10,0)	
MRA	7 (8,8)	14 (17,5)	21 (13,1)	0,101
KKB	7 (8,8)	8 (10,0)	15 (9,4)	0,786
Statin	15 (18,8)	20 (25,0)	35 (21,91)	0,339
Antiplatelet	33 (41,3)	38 (47,5)	71 (44,4)	0,426

ACE: Anjiyotensinojen konverting enzim; ARB:Anjiyotensin reseptör blokeri; MRA: mineralokortikoid reseptör blokeri; KKB: Kalsiyum kanal blokeri

Gruplar arasında kalp pili özellikleri karşılaştırıldığında DDD-R modu sırasıyla 65 (%81,3) ve 64 (%80,0) kişi idi. Atrial amplitüd açısından bakıldığında ortalama atrial amplitüd AHRE grubunda $2,65 \pm 0,33$ iken kontrol grubunda $2,80 \pm 0,15$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,057$). Pace/sense yüzdeleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında ap-vp oranı AHRE grubunda $27,59 \pm 26,64$ iken kontrol grubunda $15,03 \pm 17,26$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=<0,001$) (Tablo 4.8).

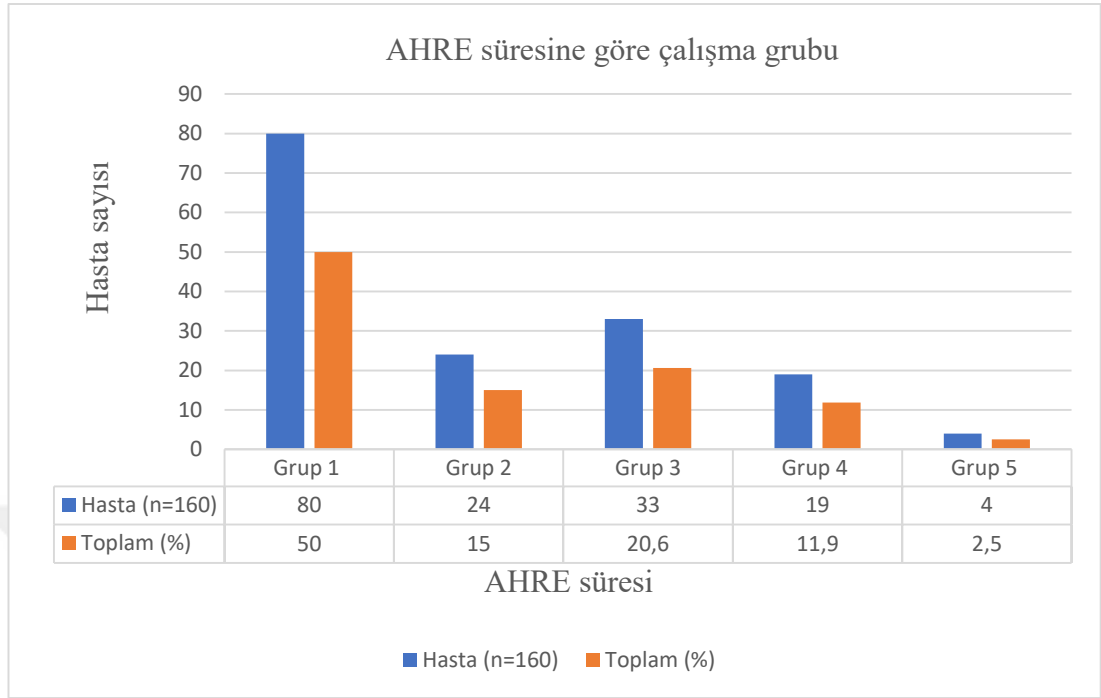
Tablo 4.8: Kalıcı kalp pili özellik ve fonksiyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)	Toplam (n=160)	p
Mod	n (%)	n (%)	n (%)	0,082
DDD	9 (11,3)	11 (13,8)	20 (12,5)	
DDD-R	65 (81,3)	64 (80,0)	129 (80,7)	
VDD	6 (7,5)	5 (6,3)	11 (6,9)	
	Hasta (n=80)	Kontrol (n=80)		p
Atrial Amplitüd	Ortalama (ss)	Ortalama (ss)		
	$2,65 \pm 0,33$	$2,80 \pm 0,15$		0,057
Pace/Sense Yüzdesi	Ortalama (ss)	Ortalama (ss)		
as-vs	$9,64 \pm 23,89$	$14,38 \pm 28,81$		0,580
as-vp	$55,45 \pm 38,02$	$54,55 \pm 34,68$		0,969
ap-vs	$8,44 \pm 21,48$	$14,80 \pm 29,38$		0,723
ap-vp	$27,59 \pm 26,64$	$15,03 \pm 17,26$		<0,001

as-vs:atrial sense-ventriküler sense; as-vp:atrial sense-ventriküler pace; ap-vs:atrial pace-ventriküler sense; ap-vp:atrial pace-ventriküler pace; DDD:çift odacıklı kalp pili; DDD-R:hız cevaplı çift odacıklı kalp pili; VDD:atriyal senkron kalp pili

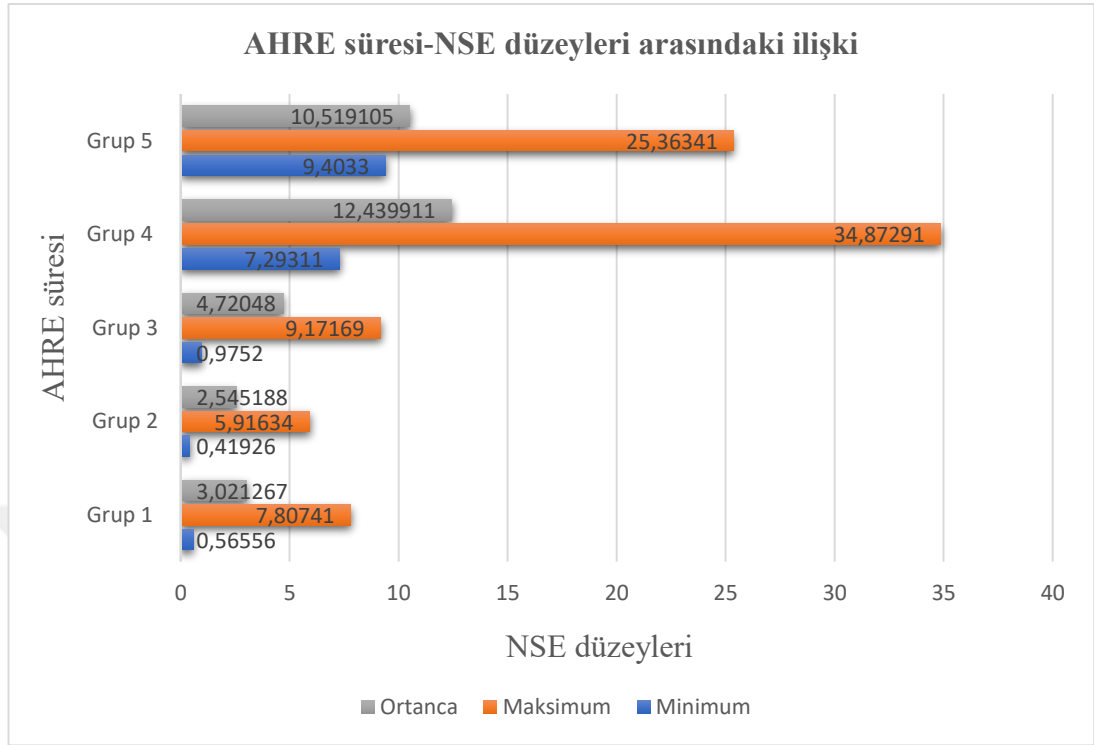
Çalışmaya dahil edilen bireyler AHRE süresine göre gruplandırıldı. Grup 1 (AHRE yok) 80 (%50,0), Grup 2 (<5 dk süren) 24 (%15,0), Grup 3 (≥ 5 dk - <1sa süren) 33 (%20,6), Grup 4 (≥ 1 sa - <24 sa süren) 19 (%11,9) ve Grup 5 (≥ 24 sa süren) 4 (%2,5) hasta mevcuttu (Şekil 4.1).

Şekil 4.1: AHRE süresine göre çalışma grubu

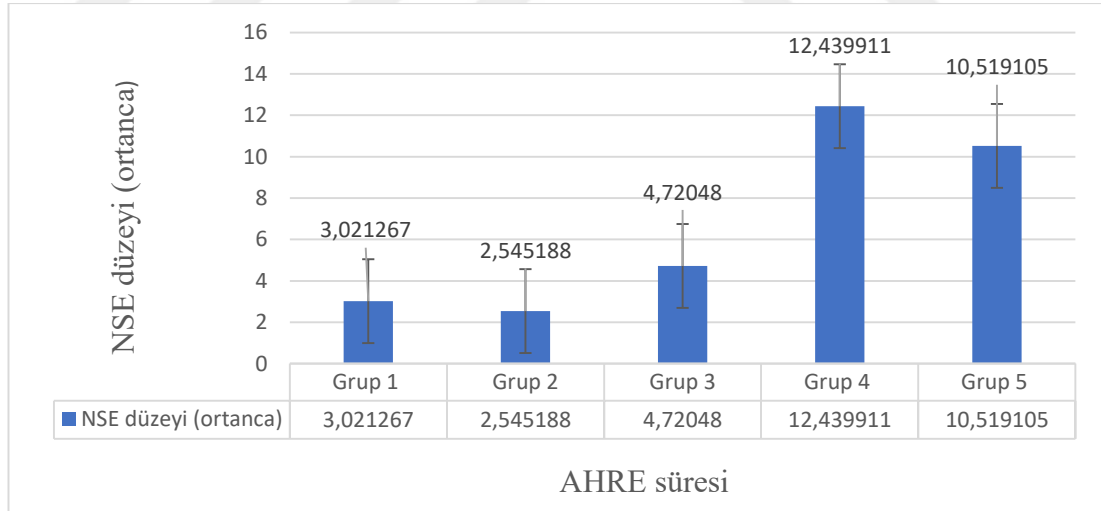


Gruplar kendi aralarında NSE düzeyleri ile incelendiğinde NSE ortalanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0,001$) (Şekil 4.2). Yapılan ileri analizlerde (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi) grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 4 ile grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak diğer tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında AHRE süresi ile NSE ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p < 0,001$) (Şekil 4.3).

Şekil 4.2: AHRE süresi ile NSE düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.3: AHRE süresi ile NSE düzeylerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması



AHRE'si olan hastalarda AHRE süresi ile ilişkili ayrıntılı yapılan korelasyon analizleri tablo 4.9'da gösterilmiştir. Yapılan korelasyonel analizde AHRE süresi ile NSE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde çok güçlü bir ilişki olduğu belirlendi ($r=0,842$; $p<0,001$). AHRE süresi ile yaş ($r=0,235$;

p=0,036), CHA₂DS₂-VASc skoru (r=0,226; p=0,044) ve LA çapı (r=0,300; p=0,007) arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olduğu görüldü.

Tablo 4.9: AHRE süresi ile ilişkili spearman korelasyon analizi sonuçları

	r	p
NSE düzeyleri	0,842	<0,001***
Yaş	0,235	0,036*
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,226	0,044*
EF	-0,163	0,149
LA	0,300	0,007**
sPAB	0,119	0,292
ap-vp	-0,026	0,821

*: p<0,05: anlamlı; **: p<0,01: yüksek düzeyde anlamlı; ***: p<0,001: çok yüksek düzeyde anlamlı

AHRE'si olan hastalarda NSE düzeyleri ile ayrıntılı yapılan korelasyon analizleri tablo 4.10'da gösterilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde NSE düzeyleri ile AHRE süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde çok güçlü bir ilişki olduğu belirlendi (r=0,842; p=<0,001). Ayrıca NSE düzeyleri ile LA çapı arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü (r=0,242; p=0,030). NSE düzeyine etki eden faktörler için tek ve çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. AHRE süresi diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız NSE yüksekliğinin öngörücüsüydu (OR:5,28 %95 GA 4,02-6,54; p=<0,001) (Tablo 4.11).

Tablo 4.10: NSE düzeyleri ile ilişkili spearman korelasyon analizi sonuçları

	r	p
AHRE süresi	0,842	<0,001***
Yaş	0,166	0,142
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,156	0,168
EF	-0,145	0,198
LA	0,242	0,030*
sPAB	0,077	0,494
ap-vp	-0,143	0,207

*: p<0,05: anlamlı; **: p<0,01: yüksek düzeyde anlamlı; ***: p<0,001: çok yüksek düzeyde anlamlı

Tablo 4.11: NSE düzeyinin öngörücülerine ilişkin tek ve çok değişkenli lineer regresyon analizi

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
AHRE süresi	5,41 (4,21-6,62)	<0,001	5,28 (4,02-6,54)	<0,001
LA	0,34 (0,27-0,66)	0,168	0,16 (-0,26-0,58)	0,456

5 dk ve üzerinde süren AHRE ile ilişkili faktörler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. ap-vp yüzdesi çok zayıf olsa da etki etmekteydi (OR:1,038 %95 GA 1,002-1,076; p=0,040) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: AHRE ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR	%95 GA	p
Yaş	1,056	0,990-1-126	0,96
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,495	0,215-1,139	0,98
EF	0,935	0,765-1,142	0,507
LA	1,254	0,932-1,688	0,135
sPAB	0,953	0,894-1,017	0,146
ap-vp	1,038	1,002-1,076	0,040

5. TARTIŞMA

Atrial yüksek hız epizotları (AHRE) günümüzde sadece kardiyak implante edilebilen cihazlar (CIED) ile saptanabilen taşiaritmidir (73). Subklinik atriyal fibrilasyon veya CIED ilişkili atriyal taşiaritmi olarak da isimlendirilebilmektedir. ESC 2020 AF kılavuzunda AHRE ve subklinik AF hız ve süre kriterleri açısından farklılık gösterse de bu iki kavram genellikle birbirlerinin yerine kullanılmıştır (113). Gelişen teknolojiler sayesinde bu taşiaritmilerin tespit oranı artmakta ve klinik önemi de tartışmalı hale gelmektedir. Bu aritmilerin saptanmasına izin veren cihaz teknolojisi, aralıklı ritim monitörizasyonuna izin veren giyilebilir cihazlardan sürekli gözetime izin veren implante edilebilen cihazlara kadar uzanır. Klinik olarak belirgin AF'si olan hastalarda primer inmenin önlenmesinde güçlü kanıtlar olmasından dolayı klinik yaklaşım nispeten daha kolay ve net olmaktadır. AF belgelendiğinde, ilişkili semptomlardan bağımsız olarak ve aritminin tipine bakılmaksızın inme için eşlik eden risk faktörleri varsa antikoagülasyon önerilir. Ancak bu net olan yaklaşım, implante edilebilir veya giyilebilir kardiyak cihazlarla tespit edilen AHRE'nin giderek daha fazla tanınmasıyla karmaşık hale gelmiştir. Bu tür cihazlar klinik olarak belirgin AF'den çok daha yaygın olan, klinik önemi daha az olan ve yönetimine ilişkin kanıta dayalı net bir yaklaşımı olmayan genellikle kısa süreli asemptomatik atriyal epizodları tanıma fırsatı sağlamıştır (72). Her yıl dünyada yaklaşık 16,9 milyon insan stroke geçirmekte ve bunların %20 ila 40'ının nedeni bulunamamaktadır (114). Bu açıklanamayan inmelerin de %10 ila 30'unun sebebi de tanı konulamayan AF'den kaynaklanabilir (115). Sessiz iskemi klinik sonuçlar ile bağlantılı, tespiti zor bir tablodur (116). İşte bu yüzden asemptomatik olan AHRE veya subklinik AF'nin daha iyi anlaşılması sessiz iskemi ile ilişkisini ortaya koyacak ucuz ve kolay yöntemlerin geliştirilmesi bu klinik durumu daha etkin kontrol etmemizi sağlayabilir. Bu durumun yönetimi zor olsa da bu aritminin daha iyi anlaşılması kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemli bir fırsat sağlamaktadır.

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Aritmi Polikliniğine başvuran hastalardan dışlama ve dahil etme kriterleri sağlandıktan sonra kalıcı kalp pili implante edilmiş son 72 saat içerisinde AHRE

tespit edilmiş 80 hasta ve kontrol grubu olarak da daha öncesinde AHRE tespit edilmemiş 80 hasta dahil edilmiştir.

NSE birçok çalışmada iskemik hastalıklar için hassas bir tanı veya prognostik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (117). Al-Rawi ve ark. yaptığı çalışmada insan tükürüğünde de bulunan NSE'nin nöronal hasarı ortaya koymak için tanı ve olası prognostik bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (118). NSE konsantrasyonu ile BT taraması ile belirlenen enfarktın hacmi arasında ilişkinin gösterildiği bir çalışmada en büyük enfarkt alanı olan hastalarda daha yüksek NSE düzeylerine sahip olduğu ve pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (106). Bu kanıtlardan yola çıkarak NSE düzeyleri nöronal hasarı ortaya koymada önemli ve kolay bir belirteç olabilmektedir. Literatürde sessiz iskeminin NSE ile olan ilişkisi incelenmiş ve ortaya koyulmuştur (90, 119). Çalışmamıza bu anlamda sessiz nörolojik iskeminin kanıtı olarak birçok çalışmada gösterilen NSE düzeylerini ölçmeyi amaçladık.

Kardiyoloji alanında gelişen teknolojiler sayesinde birçok alanda girişimsel işlemler yapılabilmektedir. Bu artan girişimsel işlemler beraberinde yeni komplikasyonları da getirebilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada AF ablasyon sonrası NSE düzeyleri ile nöronal hasar incelenmiş ve AF ablasyonu yapılan hastalarda serum NSE düzeyleri yüksek bulunmuştur (107). Bu olay asemptomatik akut nöronal hasarın saptanmasına katkıda bulunabilir. Çok yakın zamanlı yapılan mitral metalik kapak replasmanı yapılan hastalarda sessiz nörolojik iskeminin gösterilmesi amacıyla NSE düzeylerine bakılmıştır. Ayaktan kardiyoloji polikliniğine başvuran 103 hastanın %24'ünde sessiz nörolojik iskemiye düşündüren NSE yüksekliği bulunmuştur ve bu hastaların daha düşük INR ve TTR ile ilişkili olduğu görülmüştür (120).

Yine Türkiye'de yapılan 181 hastanın dahil edildiği transfemoral ve transradial koroner anjiyografi arasında nörolojik hasarı gösterebilmek amacıyla yapılan çalışmada hastaların 47'sinde sessiz serebral infarktüs gelişmiş. NSE düzeyleri transradial girişim yapılanlarda transfemoral girişim yapılanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (108). Jonathon ve ark. yaptığı çalışmada TAVİ işlemi sırasında veya

sonrasında gelişen sessiz serebral infarktın habercisi olarak NSE ve MMP-9 seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (109).

MOST çalışması AHRE tanımıyla ilgili yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmada AHRE sinüs nod disfonksiyonu nedeni ile kalıcı kalp pili takılmış en az 5 dk süren atrial hız için en az 220 atım/dk olduğu bir epizot olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında 1 yıllık takiplerinde AHRE'si olanlarda olmayanlara göre ölüm (HR:2,48 [1,25-4,1], p=0,0092) veya ölümcül olmayan inme (HR:2,9 [1,51-5,15], p=0,0011) geçirme olasılığının 2 katından daha fazla, AF (HR:5,93 [2,88-12,2], p=0,0001) gelişme olasılığının yaklaşık 6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (73). Bu çalışma asemptomatik AHRE'nin klinik AF'ye ilerleyebileceği ve stroke riskini artırdığı gösterilmiş ilk çalışma olarak önem arz etmektedir. Çalışmamızda kalıcı kalp pili implante edilen son 72 saat içerisinde AHRE tespit edilen hastalarda sessiz nörolojik iskemi hasar belirteci olarak gösterilmiş NSE düzeyleri ölçülmüştür. AHRE'si olanların olmayanlara göre NSE düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu, AHRE tespit edilen hastalarda AHRE süresi uzadıkça NSE düzeylerinin ortanca değerlerinin arttığı ve pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (r=0,842; p=<0,001). Literatürde AF ve AHRE'nin ataktan ne kadar süre sonra stroke geçirme riskinin daha fazla olduğu zamansal bir çalışmaya rastlanmamıştır. NSE düzeyinin yarılanma ömrü 48-72 saat olduğundan, son AHRE atağının son 72 saat içinde olması çalışmamızın AHRE sonrası sessiz nörolojik iskeminin zamanı konusunda katkı sağlayabilir.

Üç ülke 116 merkezli yapılan TRENDS çalışmasında yeni tanı AF/AT yükü ile tromboembolizm riski arasındaki ilişkiyi gösterme amaçlandı. Daha önceden bilinen AF öyküsü, antikoagülan tedavi altında olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların %49,6'sı kalıcı kalp pili, %31,4'ü implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör (ICD) ve %19,0'ı kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) implante edilmiş (p=0,03) son 30 günlük takiplerinde toplam AF/AT yüküne göre kategorize edilmiş. Ortalama CHADS₂ skoru 2,2 idi. Cihaz tarafından yeni AT/AF tespit edilenler daha yaşlıydı, diyabet olma olasılığı daha düşüktü ve diyastolik kan basıncı ölçümleri daha yüksekti. Sıfır AT/AF yükü olan hastalarda yıllık inme/sistemik emboli oranları %0,5, düşük AT/AF yükü (<5,5 saat) düşük olanlar için %1,1 ve yüksek AT/AF

yükü ($\geq 5,5$ saat) olanlar için %1,8 idi (69). Aynı çalışmada AF yükü $\geq 5,5$ saat olanlarda tüm tromboembolik olayların riskinde artışın 2,2 [%95 GA 0,96–5,05]; $p=0,006$) kat arttığı gösterildi (69). Bizim çalışma popülasyonumuzda çok yüksek riskli hastalar bulunmamaktaydı. Ortalama CHA₂DS₂-VASc skoru her iki grupta da orta riskliydi. Ortalama CHA₂DS₂-VASc skorunun NSE düzeyleri ile istatistiksel olarak korelasyonu yoktu. Ancak AHRE grubunda anlamlı NSE yüksekliği skordan bağımsız olarak yüksekti ve pozitif yönde çok güçlü korelasyon mevcuttu. Ayrıca AHRE süresi arttıkça ortalama CHA₂DS₂-VASc skoru zayıf olsa da pozitif yönde korelasyon göstermekteydi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca çalışmamızın bu çalışmadan farkı sadece kalıcı kalp pili implante edilen hastaların dahil edilmesidir. ICD ve CRT sahip hastalar daha düşük EF kalp yetmezliği, daha büyük LA boyutları ve daha çok bilinen AF ve diğer aritmi öyküleri olduğundan AHRE'nin tek başına ne kadar iskemiye artıracağını göstermede eksik kalabileceği düşünülerek çalışmamıza yalnızca kalıcı kalp pili implante edilmiş hastalar dahil edilmiştir. Bu durum asemptomatik AHRE'nin tek başına iskemik olaylarla ilişkisini daha net ortaya koyulabilmesine katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda AHRE süresi uzadıkça da NSE düzeyleri yükselmiş ve pozitif korelasyon göstermiştir. TRENDS çalışmasıyla yakın sonuçlar ortaya koyulmuştur. Yakın zamanda yapılan bir başka çalışma, kısa AT/AF epizodlarının (<15–20 saniye) klinik olaylarla ilişkili olmadığını göstermiştir (121). AHRE yükünün implante edilmiş bir cihazdan sürekli olarak izlenmesinin hastaların karşılaşılabileceği iskemik inme riskinin daha erken değerlendirilmesine olanak sağlayabilir.

TRENDS çalışmasının önemli bir sonucu, subklinik AF tespit edilen hastaların daha yüksek diyastolik kan basıncına sahip olmalarıydı (69). Yüksek diyastolik kan basıncı RV (sağ ventrikül) fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda AHRE tespit edilen hastaların sPAB'ı AHRE'si olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ve transmitral E/A oranları hasta grubunda $1,38 \pm 0,23$ iken kontrol grubunda $1,12 \pm 0,35$ idi ($p<0,001$). Bu sonuçlardan yola çıkarak AHRE tespit edilen hastaların öncelikle diyastolik kalp fonksiyonlarında bozulmaya sebep olabileceği düşünülebilir.

ASSERT çalışmasında AHRE en az 5 dk süren en az 190 atım/dk'lık bir epizot olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya 65 yaş üstü ve hipertansiyon öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında da stroke ve sistemik emboli riskinde yaklaşık 2,5 kat artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın önemli bir sonucu da overdrive atriyal pacing'in aşık AF gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (71). CTOPP ve MOST gibi büyük randomize çalışmalar, atriyal tabanlı pacing'in ventriküler pacing'e kıyasla AF gelişme riskini azalttığını göstermiştir (73, 122). SOPAT çalışmasından bazı veriler rapor edilmiş ve AF sırasındaki kalp hızının semptomların ortaya çıkmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu ve tüm gruplarda asemptomatik AF sırasında önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (123). Başka bir çalışmada da kalp pili implantasyonu yapılan bradikardili hastalarda atriyal fibrilasyonun çok yaygın olduğu gösterilmiştir (124). Boriani ve ark. kalp pili taşıyan hastaların yalnızca %37'sinde AF tanısı konuldu ve hastaların semptomlarının kalp hızı ile ilişkili güvenilir bir parametre olmadığı sonucuna varmışlardır (80). Bu anlamda kalp hızı ve AF gelişimi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda AHRE tespit edilen hastalarda atrial pace-ventriküler pace $27,59 \pm 26,64$ iken, kontrol grubunda $15,03 \pm 17,26$ idi, bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). AHRE'si olan hastalarda atrial pace oranları daha yüksek bulunması AHRE gelişimi açısından riskli olduğu sonucuna varılabilir. Çalışmalarda farklı sonuçlar olduğundan mevcut atrial pacing'in AF gelişmesini baskılar iken AHRE'ye ne kadar etkilediği konusunda net sonuca varılamaz. Bunun için gelecekte çalışmalara ihtiyaç olabilir. AF'de kalp hızının kontrolü semptom kontrolünde önem teşkil ettiği bilinmektedir, AHRE'de de benzer şekilde kalp hızının kontrolü semptom gelişiminde önemli olduğu sonucuna varılabilir. Pacing genellikle hızın azalmasına neden olur ve genellikle hastaların semptomlarını azaltır.

ASSERT-II çalışması kardiyak implante edilebilir monitör ile subklinik AF (SKAF) prevalansının tespiti için tasarlanmış bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarında 1 yıllık takip sonuçlarında ≥ 30 dakika SKAF saptama oranı %21,8/yıl (%95 GA 16,7-27,8), ≥ 6 saat SKAF saptama oranı %7,1/yıl (%95 GA 4,5-10,6) ve ≥ 24 saat SKAF saptama oranı %2,7/yıl (%95 GA 1,2-5,0) idi. 1 yıllık takip sonunda, hastaların üçte birinden fazlasının en az 1 SKAF atağı ≥ 5 dakika ve %7'sinde ≥ 6 saat süren bir epizot vardı. ≥ 5 dakika SKAF saptanan 90 hastanın %34'ü ilk 30 gün, %64'ü ilk 6 ay

ve %87'si ilk yıl içinde saptandı. SKAF saptanan hastalar daha yaşlıydı, sol atriyum çapı daha büyüktü ve sistolik kan basıncı daha düşüktü. İstirahat kalp hızı, CHA₂DS₂-VASc skoru veya serum NT-proBNP (N-terminal pro B-natriüretik peptit) veya troponin seviyelerinde SKAF tespit edilen ve edilmeyenler arasında fark yoktu. SKAF ≥ 5 dakika tespiti için bağımsız öngörücüler artan yaş, artmış sol atriyal çap ve düşük sistolik kan basıncıydı. SKAF'li hastaların sadece %20'sinde klinik AF gelişti (84). Çalışmamızda AHRE'si olan hastalar AHRE toplam süresine göre <5 dk, ≥ 5 dk - <1 sa, ≥ 1 sa - <24 sa ve ≥ 24 saat şeklinde 4 grup halinde yapıldı. ASSERT-II çalışmasında CHA₂DS₂-VASc skoru ortalama 4,21 iken bizim çalışmamızda CHA₂DS₂-VASc skoru AHRE ve kontrol grubunda benzerdi. Ayrıca skor ile NSE düzeyleri arasında ilişki yoktu. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması $67,49 \pm 16,6$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $65,00 \pm 13,1$ idi. ASSERT-II çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da hasta grubunun yaş ortalaması daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,046$). Yapılan korelasyonel analizde yaş ile AHRE süresi arasında pozitif yönde zayıf olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0,235$; $p=0,036$). NSE düzeyleri ile yaş ortalaması arasında herhangi bir korelasyon yoktu. AHRE, sessiz nörolojik iskemi riski açısından yaştan bağımsız bir risk faktörüydü.

ASSERT-II çalışmasında SKAF, kardiyovasküler risk faktörleri olan yaşlı bireylerde, özellikle de sol atriyal genişlemesi olanlarda yaygın olduğu görülmüştür (84). Türkiye'de yapılan bir çalışmada AHRE tespit edilmiş hastalarda LA boyutu $41,1 \pm 3,2$ iken AHRE tespit edilmemiş hastalarda $39,1 \pm 3,1$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış ($p<0,001$). Bu çalışmada artan sol atriyum çapı ve hacmi AHRE'nin belirleyicilerinden olduğu gösterilmiş (125). Nakano ve ark. yaptığı bir çalışmada AHRE tespit edilen hastalarda çok değişkenli lojistik regresyon analizinde embolik felç için bağımsız öngördürücüler 30 sn ve üzeri süren yeni başlayan AF epizodu (OR:5,3 %95 GA 2,2-13; $p=0,0003$) ve sol atriyumun 40 mm ve üstü genişlemesi (OR:3,1 %95 GA 1,2-7,9; $p=0,016$) olarak bulunmuş (78). Başka bir çalışmada çok değişkenli analizde AHRE'nin 6 dk ve üzerinde sürmesinin bağımsız öngördürücüleri LA çapının >41 mm (OR:2,08 %95 GA 1,25-3,45; $p=0,005$) ve pil implantasyonu öncesi hasta sinüs sendromu (OR:3,22 %95 GA 1,91-5,43; $p<0,001$) olmasıydı (126). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde LA

boyutunun artması AHRE gelişimi açısından risk faktörü olabileceği ve AHRE süresinin artmasına yol açabileceği sonucuna varılabilir. Çalışmamızda AHRE'si olmayan hastalarla AHRE'si olan hastalar arasında LA boyutlarında fark yoktu. Ancak AHRE'si olan hastalarda AHRE süresi ile LA çapı arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde orta düzey ve istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı sonuç vardı ($r=0,300$; $p=0,007$). LA çapı ile NSE düzeyleri arasında zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,242$; $p=0,030$). NSE düzeyine etki eden faktörler için yapılan lineer regresyon analizinde LA çapının bu etkisinin ortadan kaybolduğu görüldü (OR:0,16 %95 GA:-0,26-0,58; $p=0,456$). AHRE süresi, NSE yüksekliği açısından diğer faktörlerden bağımsız önemli bir öngörücüydü. Önceki çalışmalarda da LA çapı ile iskemik inme arasında ilişki bulunmuştur ve çalışmamızın sonuçları tutarlıdır.

AHRE'si olan hastaların asemptomatik olarak PAF ataklarına girip çıktıkları da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (75). Bu nedenle AHRE saptanan hastalarda AF geliştiğinde sol atriyum çaplarında artış görülebilir. Literatürde AHRE gelişimi için sol atriyum çapının artışı prediktör olarak gösterilmişse de AHRE'nin tek başına atriyum çaplarında artışa neden olup olmadığı gösterilmemiştir. Bununla ilgili gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaplan ve ark. yaptığı başka bir çalışmada kardiyak implante edilen cihazlarla tespit edilen AF'si olmayan, AF süresi 6 dk – 23,5 saat ve AF süresi >23,5 saat süren daha önceden antikoagülasyon tedavi almayan 3 hasta grubu ele alınmış ve AF süresi uzadıkça sistemik ve serebral emboli riskinde artış olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada CHA₂DS₂-VASc skoru arttıkça benzer şekilde serebral emboli riskinde de artış görülmüştür (68). Botto ve ark. çift odacıklı kalp pili olan 568 hastada AF süresi ve inme riski arasında benzer bir ilişki olduğunu bildirdiler, düşük CHADS₂ skoru olan hastalarda AF süresinden bağımsız olarak daha düşük inme riskini ortaya koydu (127). Bizim çalışmamızda her iki grupta da benzer skorlar vardı ve AHRE skordan bağımsız NSE ile ilişkili bulundu. Çalışmamızın verileri daha önce de belirtildiği gibi AHRE'si olan hastalar 4 grup şeklinde alt gruba ayrılmıştır. Daha önceden başka bir nedenle antikoagülasyon tedavi alan hastalar dışlanmıştır. AHRE süresi ve CHA₂DS₂-VASc risk skorunun kombinasyonu, belirli hastalarda antikoagülasyonun

başlatılması hakkında daha bilinçli kararlar vermek için kullanılabilir. Antikoagülan vermenin henüz etkinliği net olarak kanıtlanmamış olsa da kronik dönemde ortaya koyduğu hasarlar açısından incelemeye ihtiyaç vardır. Bu anlamda çok yakın tarihte yayınlanan NOAH-AFNET 6 ve devam etmekte olan ARTESiA çalışmalarının sonuçları antikoagülan tedavi gerekliliği açısından yapılan önemli çalışmalardır (128, 129).

Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında AHRE insidansı ile sessiz iskemik beyin lezyonlarının varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren Benezett ve ark. yaptığı daha önceden iskemik emboli ve AF öyküsü olmayan 97 kalıcı kalp pili (%89), 7 ICD (%6) ve 5 CRT (%5) implante edilmiş hastaların dahil edildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada AHRE en az 5 dk süren, atriyal hızın en az 225 atım/dk olması şeklinde tanımlandı. Beyin BT taramasındaki iskemik lezyonlar, çevre dokudan keskin sınırları olan 3 mm veya daha büyük fokal lezyonlar olarak tanımlandı. İnfarktlar, klinik öyküdeki tıbbi kayıtlardan elde edilen kanıtlarla birlikte hasta sorgulandıktan sonra inme benzeri semptomları yoksa sessiz olarak sınıflandırıldı. Daha önce klinik inme/geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş hastalarda sorumlu lezyonlar hariç tutuldu. Bu hastaların ortalama takip süresi 17+6 ay olup, 28 (%25,7)'inde sessiz iskemik beyin lezyonları tespit edildi. Bu çalışmada AHRE süresi 10 hastada 5 dakika ila 1 saat, 10 hastada 1-12 saat, 2 hastada 12-24 saat ve 6 hastada >24 saat sürdüğü gösterilmiş. Önceden AF veya inme/GİA öyküsü olmayan hasta alt grubunda, AHRE >5 dakika olduğunda iskemik beyin hasarının bağımsız bir öngörücüsüyüdü [OR:9,76 %95 GA 1,76-54,07; p=0,005] (70). Bu çalışmadan yola çıkarak AHRE'nin asemptomatik bir şekilde beyin hasarına yol açabileceği görüntüleme yöntemleriyle de gösterilmiştir. Çalışmamızda sessiz beyin hasarını göstermede daha ucuz, yan etkisi olmayan bir şekilde biyokimyasal yöntem olan NSE düzeyleri ile de bu hasarın gelişebileceği gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda son 72 saat içerisinde gelişen AHRE tespit edilen hastaların dahil edilmesinden dolayı daha önceki AHRE epizodlarının böyle bir hasara ne zaman yol açtığı konusunda yorum yapılamaz.

Capucci ve ark. 1 günden uzun süredir cihaz tarafından saptanan AHRE'si olan hastalarda, AHRE olmayan veya daha kısa olan hastalara kıyasla 3,1 kat daha fazla emboli riskine sahip olduğunu bildirmiştir. Bu durum 1 günden uzun AF nükslerinin

bağımsız olarak arteriyel emboli ile ilişkili olduğunu gösteren bir bulgudur (130). Bizim çalışmamızda da AHRE'si ≥ 24 saat süren 4 hastamız mevcuttu. İstatistiksel olarak bakıldığında en yüksek NSE düzeyleri bu hastalara aitti.

Düşük EF'nin inme/GİA ve SNİ meydana gelmesine katkıda bulunduğu daha önceki yayınlarda gösterilmiştir (110, 131). SOLVD çalışmasından retrospektif bir analizde düşük EF değerlerinin tromboembolik olay riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (132). Altta yatan mekanizma sol ventrikül disfonksiyonunun hem sol ventrikül hem de sol atriyumda kan akımını bozarak tromboza yatkınlık oluşturmaya olabilir. Çalışmamızın sonuçlarında AHRE süresinin ve NSE düzeylerinin EF arasında negatif yönde sırasıyla ($r=-0,163$ $p=0,149$; $r=-0,145$, $p=0,198$) istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu. Bunun sebebi çalışmaya ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastaların dahil edilmemesinden kaynaklı olabilir.

Subklinik AF, yalnızca sürekli izleme ile saptanan ve çoğunlukla asemptomatik olan nispeten kısa atrial yüksek hızlı aritmi epizotları ile karakterizedir ve inme riskini vermek için gerekli olan minimum subklinik AF süresi konusunda tartışmalar mevcuttur. Bu inme riskini göz önünde tutup antikoagülan tedavinin ne zaman ve nasıl başlanması gerektiği konusunda da henüz net bir sonuç ortaya konmamıştır. Bu durumu netleştirme amacı ile tasarlanan, devam etmekte olan ARTESiA ve yakın tarihte yayınlanan NOAH-AFNET 6 antikoagülasyon tedavi açısından bu konuda yapılan çalışmalardır (128, 129). NOAH-AFNET 6 çalışmasında 6 dakika ve üzeri süren atriyal hız için eşik değeri 170 atım/dk olan hastalar dahil edilmiş. EKG'de AF olmayan, 65 yaş ve üzerinde stroke için en az 1 risk faktörü bulunan hastalar edoksaban ve plasebo grubuna randomize edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında plasebo ile karşılaştırıldığında edoksaban grubunda kardiyovasküler ölüm, stroke ve sistemik emboli görülme sıklığı açısından anlamlı fark yok iken edoksaban grubunda kanama daha fazla idi (HR:2,10 %95 GA 1,30-3,38). Bilişsel işlev ve işlevsel durum zaman içinde kayda değer bir şekilde değişmemiş ve her iki grupta da benzer bulunmuştu (129).

NOAH-AFNET 6 çalışması AHRE'si olan hastalarda antikoagülasyon tedavisinin sonuçları açısından yayınlan ilk çalışmadır. Bu çalışmanın erken sonlandırılması, oral antikoagülasyon tedavinin stroke riskini önlemek açısından yararlı etkiyi tespit

etmek veya dışlamak açısından yeterli güce sahip değildir. Ayrıca edoksaban ile elde edilen sonuçların diğer YOAK'lara genellenebilirliği bilinmemektedir. Bu anlamda apiksaban ile yapılan ARTESiA çalışmasından elde edilen bilgiler, cihaz tarafından saptanan AHRE'si olan hastalarda apiksabanın güvenliği ve etkinliği değerlendirilerek oral antikoagülasyon kullanımına rehberlik edecek ek sonuçlar sağlayabilir. Mevcut ancak eksik kanıtlara rağmen, inme risk faktörü olmayan veya çok kısa AHRE'si olan hastalarda antikoagülasyonun ertelenmesi, ancak inme, GİA veya diğer inme risk faktörleri olan hastalarda daha uzun ataklar için antikoagülasyon düşünülmesi netlik kazanmamıştır. Ayrıca sessiz iskeminin getirdiği sonuçlar da önemsenemez boyutlardadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastaların klinik durumları tetkik ve tedavileri ile ilgili kayıtların bazı hastalarda yetersiz olması ve dışlama kriterlerinden dolayı çalışmadaki hasta sayısı 80 hasta ve 80 kontrol grubu şeklinde sınırlı kalmıştır. Programlanan parametreleri ve diğer firmalardan cihazlarda farklılık gösterebilecek algılama algoritmalarını homojenize etmek için sadece Medtronic marka kalp pili cihazlarını dahil ettik. NSE 2-3 günden daha eski sessiz nörolojik iskemi hakkında herhangi bir bilgi sağlamadığından, yalnızca son 72 saat içinde AHRE tespit edilen hastaları dahil edip yeni SNİ olabilecek hastaları tespit edebildik. Çalışmamızda sadece kalıcı kalp pili olan hastalar dahil edildi, normal popülasyonda kalp pili olmayan hastalar dahil edilebilirdi. Olay kaydedicilerle takip mümkün olmadığından dahil edilmedi. AHRE ≥ 24 saat uzun süren hasta sayısı 4 kişi ile sınırlıydı. Hastaların takip süresinde kognitif olaylar ve klinik anlamlı inme değerlendirilemedi. Takip çalışmalarında AHRE ile anlamlı klinik inme ve kognitif fonksiyonların ilişkisi değerlendirilebilir. Çalışmamızda AHRE'si olanlarda transmitral E/A oranı daha yüksekti. Çalışmamızda diyastolik disfonksiyon ile AHRE ilişkisi açısından sadece bu parametreyi inceledik. Gelecekte bu ilişki ek parametrelerle daha detaylı incelenebilir.

6. SONUÇLAR

1. AHRE tespit edilen hastaların AHRE'si olmayan hastalara göre NSE düzeyleri daha yüksektir.
2. AHRE tespit edilen hastaların yaş ortalaması daha yüksektir.
3. AHRE tespit edilen hastaların sPAB'ı ve transmitral E/A oranı daha yüksektir.
4. AHRE tespit edilen hastaların atrial pace oranları daha yüksektir.
5. AHRE süresi ve NSE düzeyleri arasında pozitif yönde çok güçlü korelasyon bulunmaktadır.
6. AHRE süresi yaş ve CHA₂DS₂-VASc skoru ile pozitif yönde zayıf korelasyon, LA çapı ile pozitif yönde orta korelasyon göstermektedir.
7. AHRE süresinin uzaması SNİ açısından bağımsız risk faktörüdür.

7. KAYNAKLAR

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2011.
2. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8.
3. Diker E. Atrial fibrilasyonun epidemiyolojik verileri, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi ve güncel atriyal fibrilasyon kayıt çalışması: RealiseAF. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2011;39(2):166-75.
4. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109.
5. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003;666-72.
6. 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(11):840-4.
7. Onat A, KELEŞ İ, ÇETİNKAYA A, BAŞAR Ö, YILDIRIM B, ERER B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2001;29(1):8-19.
8. Ertaş F, Kaya H, Kaya Z, Bulur S, Köse N, Gül M, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter AFTER study. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(2):99-104.
9. Bizhanov KA, Abzaliev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2023;34(1):153-65.
10. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease: Elsevier Health Sciences; 2009.
11. Chen S-A, Hsieh M-H, Tai C-T, Tsai C-F, Prakash V, Yu W-C, 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(18):1879-86.
12. Moe G, Abildskow J. Antiarrhythmic agents. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, fourth edition (Goodman LS, Gilman A, ed) New York, Macqillan. 1970:709-27.

13. Guillem MS, Climent AM, Rodrigo M, Fernández-Avilés F, Atienza F, Berenfeld O. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovascular research*. 2016;109(4):480-92.
14. Canavan TE, Schuessler RB, Boineau JP, Corr PB, Cain ME, Cox JL. Computerized Global Electrophysiological Mapping of the Atrium in Patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 1988;46(2):223-31.
15. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2225-32.
16. Kreidieh B, Rojas F, Schurmann P, Dave AS, Kashani A, Rodríguez-Mañero M, et al. Left atrial appendage remodeling after left atrial appendage ligation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(6):1351-8.
17. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation research*. 2014;114(9):1483-99.
18. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130(15):1225-35.
19. Panter SRG. Genetic and Functional Studies of Loci Associated with Atrial Fibrillation: Case Western Reserve University; 2014.
20. Proietti M, Laroche C, Nyvad O, Haberk M, Vassilikos VP, Maggioni AP, et al. Use of statins and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: An analysis from the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) general registry pilot phase. *International Journal of Cardiology*. 2017;248:166-72.
21. Caldentey G, Khairy P, Roy D, Leduc H, Talajic M, Racine N, et al. Prognostic value of the physical examination in patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from the AF-CHF trial (atrial fibrillation and chronic heart failure). *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):15-23.
22. BAYSAL E, OKŞUL M, ŞENER YZ. Atrial Fibrilasyon Tanı ve Tedavisine Güncel Yaklaşım: Akademisyen Kitabevi; 2023.
23. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, Goff Jr DC, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Annals of epidemiology*. 2015;25(2):71-6. e1.
24. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circulation research*. 2017;120(9):1501-17.

25. Kotalczyk A, Lip GY, Calkins H. The 2020 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2021;10(2):65.
26. Levitzky YS, Guo C-Y, Rong J, Larson MG, Walter RE, Keaney Jr JF, et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):217-24.
27. Gallagher C, Hendriks JM, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation—a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;246:46-52.
28. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Liu T, Ketikoglou DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International journal of cardiology*. 2015;184:617-22.
29. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(8):910-6.
30. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology*. 1994;74(3):236-41.
31. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2016;30(1):200-16.
32. Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomstrom-Lundqvist C. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
33. Lip GY. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(11):627-8.
34. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
35. Biçer A, Taşcanov MB, Tanriverdi Z. Günlük pratikte tanıdan tedaviye amiloid kardiyomiyopati. *Cukurova Medical Journal*. 2020;45(4):1792-802.
36. Kılıç T. Sol Ventrikül Çıkım Yolu Tıkanıklıkları ve Kardiyojenik Şok (Aort Darlığı ve Hipertrofik Kardiyomiyopati). *KARDİYOJENİK ŞOK*. 2022:149.
37. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and

- management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.
38. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
 39. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(10):1848-58.
 40. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2016;388(10046):806-17.
 41. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S-i, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study—. *Circulation Journal*. 2012:CJ-12-0454.
 42. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5):e003432.
 43. Hart RG, Diener H-C, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43(6):1511-7.
 44. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *European heart journal*. 2016;37(38):2869-78.
 45. Adalet K. Yaşlılarda atriyal fibrilasyon. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(5):75-82.
 46. Tsai Y-C, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47(5):847-54.
 47. Association DwtSCotEHR, Surgery EbtEAfC-T, Members ATF, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.
 48. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2016;388(10046):818-28.
 49. TEZCAN S. The impact of catheter ablation on quality of life and medication adherence in patients with atrial fibrillation. 2022.

50. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(2):241-7.
51. Investigators A. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American Heart Journal*. 2005;149(1):112-20.
52. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(25):2667-77.
53. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer R-J, Seidl K-H, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;360(9342):1275-9.
54. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, Chiarandà G, Piccione G, Di Giovanni N, et al. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *American Heart Journal*. 2008;155(1):100. e1-. e9.
55. Richiardi E, Gaita F, Greco C, Gaschino G, Rosettani E, Brusca A. Propafenone versus hydroquinidine in long-term pharmacological prophylaxis of atrial fibrillation. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1992;37(2):123-7.
56. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(18):1861-72.
57. Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Quinidine revisited. *The American journal of medicine*. 2009;122(4):317-21.
58. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, Campbell P, Wright RA, Hall JA, et al. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *American heart journal*. 2006;151(4):863. e1-. e6.
59. Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, et al. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(11).
60. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505.
61. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(1):68-76.

62. Cox JL, Churyla A, Malaisrie SC, Kruse J, Pham DT, Kislitsina ON, et al. When is a maze procedure a maze procedure? *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(11):1482-91.
63. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC: clinical electrophysiology*. 2015;1(3):139-52.
64. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99(15):1093-9.
65. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(4):448-54.
66. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GY. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *The American journal of medicine*. 2018;131(11):1359-66. e6.
67. Investigators A. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-13.
68. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation*. 2019;140(20):1639-46.
69. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(5):474-80.
70. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Cortés M, Iglesias JA, Calle S, de la Vieja JJ, et al. Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices. *Ep Europace*. 2014;17(3):364-9.
71. Hohnloser SH, Capucci A, Fain E, Gold MR, van Gelder IC, Healey J, et al. ASymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial (ASSERT). *American heart journal*. 2006;152(3):442-7.
72. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, Chung MK, Elkind MS, Joglar JA, et al. Subclinical and device-detected atrial fibrillation: pondering the knowledge gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(25):e944-e63.
73. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the M-Mode Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107(12):1614-9.

74. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2000;4(2):369-82.
75. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM, Ellenbogen KA, Halperin JL. Device-detected atrial fibrillation: what to do with asymptomatic patients? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(3):281-94.
76. de Voogt WG, van Hemel NM, van de Bos AA, Koistinen J, Fast JH. Verification of pacemaker automatic mode switching for the detection of atrial fibrillation and atrial tachycardia with Holter recording. *Europace*. 2006;8(11):950-61.
77. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck K-H, Lebedev D, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation results of the XPECT trial. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(2):141-7.
78. Nakano M, Kondo Y, Nakano M, Kajiyama T, Hayashi T, Ito R, et al. Impact of atrial high-rate episodes on the risk of future stroke. *Journal of Cardiology*. 2019;74(2):144-9.
79. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094-9.
80. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of > 10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *European heart journal*. 2014;35(8):508-16.
81. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *stroke*. 1991;22(8):983-8.
82. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017;135(19):1851-67.
83. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *International journal of cardiology*. 2013;168(5):4744-9.
84. Healey JS, Alings M, Ha A, Leong-Sit P, Birnie DH, de Graaf JJ, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation*. 2017;136(14):1276-83.
85. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(10):1114-30.

86. Gorennek B, Bax J, Boriani G, Chen S-A, Dagres N, Glotzer TV, et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management—an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Ep Europace*. 2017;19(9):1556-78.
87. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, et al. Rationale and design of the apixaban for the reduction of thrombo-embolism in patients with device-detected sub-clinical atrial fibrillation (ARTESiA) trial. *American heart journal*. 2017;189:137-45.
88. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener H-C, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *American heart journal*. 2017;190:12-8.
89. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
90. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012;43(11):3102-4.
91. Ricci S, Celani M, La Rosa F, Righetti E, Duca E, Caputo N. Silent brain infarctions in patients with first-ever stroke. A community-based study in Umbria, Italy. *Stroke*. 1993;24(5):647-51.
92. ÖZEREN A, ACARTÜRK E, Koc F, Demir M, Sarica Y, EROGLU H. Silent cerebral lesions on magnetic resonance imaging in subjects with coronary artery disease. *Japanese heart journal*. 1998;39(5):611-8.
93. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke*. 1999;30(2):378-82.
94. Öncel Ç, Demir S, Güler S, Cenikli U, Tabak E, Kiroğlu Y. Association between cholesterol, homocysteine and silent brain infarcts. *Internal Medicine Journal*. 2009;39(3):150-5.
95. Organization WH. Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification: World Health Organization; 1978.
96. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. 2008;39(11):2929-35.
97. Matsubara TJ, Fujiu K, Kodera S, Kani K, Goto K, Shimizu Y, et al. Prediction of Atrial Fibrillation Being Asymptomatic at First Onset by Cardiac Pacing. *International Heart Journal*. 2022;63(3):486-91.

98. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Salman RA-S, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):165-74.
99. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44-e71.
100. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC medicine*. 2014;12(1):1-11.
101. Shea S, Di Tullio M. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function. American College of Cardiology Foundation Washington, DC; 2013. p. 1998-9.
102. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33(1):21-5.
103. Lee S-C, Park S-J, Ki H-K, Gwon H-C, Chung C-S, Byun HS, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension*. 2000;36(1):73-7.
104. Moreau F, Patel S, Lauzon ML, McCreary CR, Goyal M, Frayne R, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke*. 2012;43(7):1837-42.
105. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Advances in cancer biomarkers*. 2015:125-43.
106. Zaheer S, Beg M, Rizvi I, Islam N, Ullah E, Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2013;16(4):504.
107. ACIBUCA A. Atrial Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Yapılan Hastalarda Serum Nöron Spesifik Enolaz Düzeylerindeki Değişim. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2017;70(3):161-7.
108. GÖKSÜLÜK UDH, GÜLEÇ S, ULUDAĞ MG, CANDEMİR B, KAYA CT, ÖZTÜRK AGS, et al. Koroner Anjiyografi/Elektif Perkütan Koroner Girişim Yapılan Hastalarda Femoral ve Radyal Giriş Yeri Göre Sessiz Serebral İskeminin Karşılaştırılması. *MN Kardiyoloji*. 2017;24(1):18-23.
109. Fanning JP, See Hoe LE, Passmore MR, Barnett AG, Obonyo NG, Millar JE, et al. Neuron Specific Enolase and Matrix Metalloproteinase 9 Signal Silent Brain Infarction Associated With TAVI. *Circulation*. 2018;138(Suppl_1):A12177-A.
110. Ozyuncu N, Gulec S, Kaya CT, Goksuluk H, Tan TS, Vurgun VK, et al. Relation of acute decompensated heart failure to silent cerebral infarcts in

- patients with reduced left ventricular ejection fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(11):1835-9.
111. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*. 2000;31(3):645-50.
 112. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*. 1999;30(6):1190-5.
 113. Sepehri Shamloo A, Dagres N, Hindricks G. 2020 ESC guidelines on atrial fibrillation: Summary of the most relevant recommendations and innovations. *Herz*. 2021;46:28-37.
 114. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2014;383(9913):245-55.
 115. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N engl J med*. 2014;370:2467-77.
 116. Özel T. İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme. *Türk Radyoloji Derneği*. 2021;9:189-203.
 117. Alkireidmi M, Al-Abbasi F, Mehanna M, Moselhy SS. Biochemical markers as diagnostic/prognostic indicators for ischemic disease. *African Health Sciences*. 2018;18(2):287-94.
 118. Al-Rawi NH, Atiyah KM. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2009;47(12):1519-24.
 119. O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, Hoebers LP, Untersee T, Benamer H, et al. Meta-analysis of the impact on mortality of noninfarct-related artery coronary chronic total occlusion in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2015;116(1):8-14.
 120. Özyüncü N, Güleç S, Göksülük H, Esenboğa K, Tutar E. Relationship between silent cerebral infarcts and quality of anticoagulation in patients with prosthetic mitral valves. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2021;25(3):191.
 121. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E, et al. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes. *Circulation*. 2016;134(16):1130-40.
 122. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death

- due to cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(19):1385-91.
123. Patten M, Maas R, Bauer P, Lüderitz B, Sonntag F, Dluzniewski M, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias—results of the SOPAT trial. *European heart journal*. 2004;25(16):1395-404.
 124. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1854-62.
 125. Tekkesin AI, Çinier G, Cakilli Y, Hayıroğlu Mİ, Alper AT. Interatrial block predicts atrial high rate episodes detected by cardiac implantable electronic devices. *Journal of Electrocardiology*. 2017;50(2):234-7.
 126. Kim M, Kim T-H, Yu HT, Choi E-K, Park H-S, Park J, et al. Prevalence and predictors of clinically relevant atrial high-rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices. *Korean Circulation Journal*. 2021;51(3):235-47.
 127. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(3):241-8.
 128. Proietti M. Natural history of ‘silent’ atrial fibrillation from subclinical to asymptomatic: State of the art and need for research. *European Journal of Internal Medicine*. 2022.
 129. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *New England Journal of Medicine*. 2023.
 130. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(10):1913-20.
 131. Kozdag G, Ciftci E, Ural D, Sahin T, Selekler M, Agacdiken A, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):463-9.
 132. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1074-80.

8. EKLER

Ek 1: Turnitin Orijinallik Raporu

Ahmet Çınar Benzerlik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 14	% 5	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 8
2	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
6	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.pncongress2021.org İnternet Kaynağı	<% 1
9	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

Ek 2: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

