



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KALP HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ATRİYAL FİBRİLASYON (AF) GÖZLENEN HASTALARIN
DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fethullah KAYAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2014



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KALP HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ATRİYAL FİBRİLASYON (AF) GÖZLENEN HASTALARIN
DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fethullah KAYAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Faruk ERTAŞ

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim süresince her türlü bilgi, beceri ve desteğini esirgemeyen değerli kardiyoloji anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sait ALAN' a, kardiyoloji anabilim dalı değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK' a, Doç. Dr. Yahya İSLAMOĞLU' na, Doç. Dr. Habib ÇİL' e, Doç. Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGAN' a, Doç. Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ' a, Doç. Dr. Mehmet Ali ELBEY' e, Yrd. Doç. Dr. Hasan KAYA' ya, Yrd. Doç. Dr. M. Ata AKIL' a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni BİLİK' e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU' ya, Yrd. Doç. Dr. Murat YÜKSEL' e, Yrd. Doç. Dr. Mesut AYDIN' a, Yrd. Doç. Dr. Nihat POLAT' a ve Yrd. Doç. Dr. Halit ACET' e Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sürecinde her türlü sosyal-bilimsel bilgi, tecrübe ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Faruk ERTAŞ' a müteşekkirim.

Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda görev yapmış ve ayrılmış saygı değer hocalarım, Prof.Dr. A.Aziz KARADEDE' ye ve Prof. Dr.Mehmet YAZICI' ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sürecinde her türlü bilgi, beceri, deneyim ve tecrübesi ile bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. M. Sıddık ÜLGEN' e ve Doç. Dr. M. Serdar SOYDİNÇ' e sonsuz teşekkür ederim

Bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan pek muhterem, değerli anneme ve babama, anlayış ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Ruken ELÇİÇEK KAYAN' a ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmanın tüm ilgililere yararlı olmasını dilerim.

ÖZET

Giriş ve amaç

Atriyal fibrilasyon klinik uygulamalarda en sık karşılaşılan aritmi türüdür. Atriyal fibrilasyonun en önemli mortal ve morbid komplikasyonlarından birisi iskemik inmedir. Bu komplikasyonun bazı çalışmalarda tüm AF tiplerinde meydana gelme riskinin benzer olduğu belirtilmiştir. Antikoagülasyon tüm AF tiplerinde tromboembolik komplikasyonları önlemede kabul edilmiş bir tedavi modalitesidir. Çalışmamızda hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran veya kardiyoloji kliniğinde yatarak takip edilen AF hastalarını 2010 Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu önerilerine göre; Atriyal Fibrilasyon tipine göre sınıflandırmış, AF tipine göre sınıflandırılmış olan hasta gruplarının Ejeksiyon Fraksiyonu, Sol Atriyum çapı, hematolojik ve biokimyasal parametreleri, kullandıkları ilaçları, eşlik eden hastalıkları karşılaştırılmış, hastalar iskemik inme gelişim riski CHADS2 ve CHA2DS2-VASc Skoruna göre, hastaların kanama riski HASBLED skoruna göre karşılaştırılmıştır.

Materyal-metod

Çalışmamızda Ocak 2012- Ekim 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve/veya kliniğinde yatan AF tanılı 200 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmada Valvüler AF' li olgular dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Hasta dosya kayıtları ve hastane sistemi üzerinden hastaların adı, soyadı, protokol numarası, telefon numarası, adres bilgileri, yaş, cinsiyet bilgileri, boy, kilo, AF türleri, eşlik eden hastalıklar (DM, HT, KAH, KY, İKMP, DKMP, HKMP, Tirotoksikoz, İskemik/Hemorajik İnme, GİA, Sistemik Emboli) , kullandıkları ilaçlar, OAK ve/veya antiagregan tedavi kullanımları, OAK tedavi almama nedenleri, başvuruda ortalama INR değerleri, rutin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile ekokardiyografi bilgilerine ulaşıldı. Hastalar telefon numaralarından aranarak eksik bilgilerine ulaşıldı. Hastaların iskemik inme riskinin hesaplanması için CHA2DS2-VASc, CHADS2 skorları belirlendi. Hastaların kanama riskinin belirlenmesi için HASBLED skoru hesaplandı. Daha sonra hastaların tüm verileri Paroksizmal AF (PAF) ve Persistent-Permanent AF (PPAF) grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 200 hastanın 144' ü (% 72) persistent/permanent AF (PPAF), 56' sı (% 28) paroksizmal AF (PAF)' idi. Hastaların 116' sı(%58) kadın, 84' ü (%42) erkekti.

PAF' lı olgularla PPAF' li olgular arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Tüm hastaların yaşları ortalaması $68,72\pm11,67$ yıl. PAF' lı olguların ortalama yaşı $63,94\pm12,39$ yıl PPAF' li olguların ortalama yaşı $70,57\pm10,86$ yıl her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Hastaların ortalama CHA2DS2-VASc skoru $3,52\pm1,72$ PAF' lı olguların ortalama CHA2DS2-VASc skoru $2,67\pm1,68$ PPAF' li olguların ortalama CHA2DS2-VASc skoru $3,85\pm1,63$ olup her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu($p<0,001$). PAF' lı hastalar ile PPAF' li olguların CHA2DS2 -VASc gruplarına göre Düşük-Orta risk gruplarının karşılaştırılmasında stroke riski açısından anlamlı fark izlenmedi($p:0,577$). Düşük-Yüksek risk gruplarının karşılaştırılmasında stroke riski açısından anlamlı fark izlendi($p<0,001$). Orta-Yüksek risk gruplarının karşılaştırılmasında stroke riski açısından anlamlı fark izlendi($p<0,001$).

İnme/TİA, KKY, Yaş>75 yıl, İskemik KMP oranları anlamlı olarak PPAF' li grupta daha yüksek düzeyde izlendi ($p<0,05$).

Hastaların ortalama HASBLED skoru $1,95\pm1,17$ PAF' lı olguların ortalama HASBLED skoru $1,32\pm1,02$ PPAF' li olguların ortalama HASBLED skoru $2,20\pm1,14$ olup her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$).

PPAF' li grupta oral antikoagülan (warfarin) tedavi alma oranı ve efektif INR düzeyine ulaşma sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti($p<0,05$).

PPAF' li grupta ACEİ/ARB, diüretik, digoxin, klopidoğrel kullanma oranları anlamlı olarak daha yüksekti($p<0,05$).

Ekokardiyografik değerlendirmede PPAF' li grupta EF anlamlı olarak daha düşük ve sol atriyum çapı anlamlı olarak daha büyüktü($p<0,05$).

PPAF' li olgularda tam kan parametrelerinden NLR, platelet, RDW değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

PPAF' li olgularda üre, ALT, ürik asit, indirekt bilirubin, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, glukoz, GGT, CRP, INR değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı($p<0,05$). Tüm Hastalarımızda oral antikoagülan tedavi almamanın en sık nedeni %61,7 ile "hekim tarafından başlanmama" olarak saptandı. Çalışmamızda PPAF' nin bağımsız prediktifleri HASBLED skoru, LA çapı, GGT bulundu.

Tartışma

AF hastalarının büyük çoğunluğu iskemik inme yönünden yüksek riske sahiptir. Çalışmamızda PAF' lı olguların kılavuzların belirttiği CHA2DS2-VASc skoruna göre benzer inme riskine sahip olduğu ancak PPAF' li olguların ise kılavuzların belirttiği CHA2DS2-VASc skoruna göre belirtilen inme riskinden daha yüksek riski sahip olduğu görüldü. Çalışmamızda PPAF' li olguların eşlik eden komorbiditeler açısından PAF' lı olgulara göre klinik durumu daha ağır hastalar olduğu görüldü. Hematolojik ve biokimyasal değerlendirmelerde PPAF' li olguların daha iyi olmayan sonuçlara sahip olduğu izlendi. Oral antikoagülan tedavinin inmeyi önlemedeki faydalarını gösteren önemli çalışmalara rağmen; yüksek inme riskine sahip AF hastalarının sadece dörtte birinin (%27) oral antikoagülan tedavi aldığı bunların da ancak yarısına yakını (%45) efektif INR değerine sahip olduğu görüldü. Günlük klinik pratiğini yansıtan bu çalışmada yetersiz oral antikoagülan tedavi alımının tıbbi kontrendikasyonlardan ziyade önemli bir nedeni olarak hekimlerin yetersiz reçetelemesi bulunmuştur.

Sonuç

Literatürde her ne kadar tüm AF türlerinde iskemik inme riskinin arttığı bildirilmekte ise de, bizim çalışmamızda PPAF' lı hastaların PAF' lı hastalara göre daha fazla komorbid hastalığa sahip olduğu ve daha yüksek oranda iskemik inme ve kanama riski taşıdıklarını desteklemektedir.

ABSTRACT

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Ischemic stroke (IS) is the most disabling and even mortal complication of AF. A number of study reports that risk of IS is similar in all AF types. Anticoagulation is the accepted method of prevention of thromboembolic complications in all types of nonvalvular AF. In our study, all patients with AF admitted to cardiology outpatient clinic or hospitalized were categorized according to recommendations in 2010 Guideline for the management AF of European Society of Cardiology (ESC); and patients in each nonvalvular AF types were compared in terms of ejection fraction (EF), left atrial (LA) diameter, hematologic and biochemical parameters, medication, concomitant diseases, and future IS risk of AF patients was assessed with CHADS₂ and CHADS₂VA₂Sc scores, and bleeding risk was assessed with HASBLED scores.

Material and Methods

A total of 200 consecutive patients with nonvalvular AF admitted to outpatient cardiology clinic or hospitalized at Dicle University Faculty of Medicine between Jan'12-Oct'13 were evaluated retrospectively. Valvular AF patients were not included in the present study.

Patient informations including name, age, gender, address, phone number, height, weight, AF type, concomitant diseases (diabetes mellitus [DM], hypertension [HT], heart failure [HF], ischemic cardiomyopathy [ICMP], dilated cardiomyopathy [DCMP], thyrotoxicosis, ischemic/hemorrhagic stroke, transient ischemic attack [TIA], systemic emboli), medication, were obtained from digital patient files. Also oral anticoagulant (OAC) and antiaggregant drug usage, reason why do not use OAC despite high (>2) CHA₂DS₂VASc score, INR value on admission, haematological and biochemical test results, and echocardiographic measures were recorded and analyzed for all patients with each AF type. Future IS risk of patients with nonvalvular AF were assessed with CHA₂DS₂VASc scores, while bleeding risk was assessed with HASBLED score. All of these variables were compared between paroxysmal AF (PAF) and persistent-permanent AF (PPAF) patient groups.

Results

The study population consist of 200 patients, 116 women (58%), was categorized as 144 patients with PPAF (72%) and 56 patients with PAF (28%).

Both groups were similar in terms of gender. Mean age of the study population was 68.7 ± 11.7 years, while patients in PAF group were younger (63.9 ± 12.4) than PPAF group (70.6 ± 10.9 years) ($p < 0.001$).

Mean CHADS₂VA₂Sc score of the study population was 3.52 ± 1.72 ; while that was higher in the PPAF group (3.85 ± 1.63) than that of PAF group (2.67 ± 1.68) ($p < 0.001$). However when the patients were classified into low-medium-high risk profile for future stroke, the groups were similar with respect to low-or-medium class ($p = 0.577$), but there was a significant difference between groups when compared according to low-or-high risk class ($p < 0.001$), and medium-or-high class ($p < 0.001$).

Patients with stroke/TIA, congestive HF, age > 75 years, and ICMP were significantly more frequent in the PPAF group ($p < 0.05$ for each).

Mean HASBLED score of the study population was 1.95 ± 1.17 , while PPAF group had significantly higher mean HASBLED score than PAF group (2.20 ± 1.14 vs. 1.32 ± 1.02 respectively; $p < 0.001$).

OAC (warfarin) usage and achievement and maintenance of effective INR values were more frequent in the PPAF group than PAF group ($p < 0.05$ for each). The most frequent reason for not to use OAC (warfarin) in the whole study population was “not advised by the physician” with a ratio of 62 %. Meanwhile, the patients in the PPAF group were receiving medication with ACE inhibitor/ARB, diuretic, digoxin and clopidogrel more frequently than that of patients in the PAF group ($p < 0.05$ for each).

On the echocardiographic examination, the PPAF group had lower EF and larger LA diameter than the PAF group ($p < 0.05$ for each).

With respect to hematologic parameters, the patients in the PPAF group had higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet count, and red cell distribution width (RDW) than the PAF group ($p < 0.05$ for each).

PPAF group had higher urea, ALT, uric acid, indirect bilirubin, triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL, fasting glucose, GGT, and CRP level than the PAF group ($p < 0.05$ for each).

By the multivariate logistic regression analysis, the HASBLED score, LA diameter, and GGT level were found to be the independent predictors of PPAF.

Discussion

Patient with AF are exposed to high risk of ischemic stroke. Our study suggest that patients with PAF are exposed to a similar IS risk as mentioned in the guideline (2010 ESC Guideline on the management of AF) while patient with PPAF have had a greater IS risk than predicted in the guideline according to their CHA₂DS₂VASc score. Also patients with PPAF have had more frequent concomitant debilitating disorders than PAF patients. Hematologic and biochemical parameters were poorer in the PPAF group. Despite numerous studies reporting high effectiveness of OAC treatment in the prevention IS in AF patients; only 27% of the high-risk patients in our study population were under OAC treatment and only 45% of them had been in the effective therapeutic INR ranges. OAC prescription habits of physicians to the high risk AF patients in the daily practice was assessed in the present study and inadequate advisement of OAC by physicians was found to be the most common reason of “not to use OAC”, in spite of medical contraindications.

Conclusion

As a conclusion, although it is reported in the literature that all types of AF patients carry an increased risk for future ischemic stroke, our study suggest that patients with PPAF have co-morbid disorders more commonly and they are exposed to higher risk for ischemic stroke and bleeding compared to patients with PAF.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR VE AKRONİMLEER.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve prognoz.....	2
2.1.3. Atriyal fibrilasyon Sınıflandırılması.....	4
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. Atriyal fibrilasyon mekanizmaları ve Fizyopatolojisi	9
2.1.6. Atriyal Fibrilasyon ile ilgili klinik durumlar.....	11
2.1.7. Atriyal Fibrilasyon hastalarında ilk değerlendirme	13
2.1.8. Atriyal fibrilasyon hastalarında klinik izlem.....	14
2.1.9. Atriyal fibrilasyon hastalarında hız ve ritim tedavisi.....	14
2.1.10. Atriyal fibrilasyon hastalarında LAA’da trombüs oluşumu.....	27
2.1.11. Atriyal fibrilasyon hastalarında antitrombotik tedavi.....	29
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1. Hasta popülasyonu ve araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	40
3.2. İstatistiksel analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
5.1. Tartışma	58
5.2. Sonuç	66
6.KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR VE AKRONİMLER

ACEI: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ACTIVE:Atriyal Fibrilasyonda Vasküler Olayların Önlenmesi için İrbesartan ile Klopidoğrel Çalışması

ADONIS:Sinüs ritminin idamesi için atriyal fibrilasyon veya flutterda dronedaron ile yapılan Amerika-Avustralya-Afrika Çalışması

AF-CHF:Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği

AFFIRM: Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması

AKS: akut koroner sendrom

ANDROMEDA:Orta-ciddi kalp yetersizliğinde morbidite azalmasını değerlendiren, dronedaron ile yapılan antiaritmik çalışma

AP: aksesuar yol

APAF: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon için Ablasyon çalışması

ARB: anjiyotensin reseptörü blokeri

ARMYDA:Kardiyak cerrahiden sonra miyokart ritm bozukluğunun azaltılması için atorvastatin

ATHENA: Atriyal fibrilasyonu/atriyal flutteri olan hastalarda herhangi bir nedene bağlı ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışın önlenmesi için dronedaron 400 mg b.i.d.'nin etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik, plasebo kontrollü, çift kör, paralel kollu bir çalışma

ATRIA: Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon ve risk faktörleri

AVERROES: İnmelerin önlenmesi için asetilsalisilik aside karşı apiksaban

AVRO:Yakın zamanda başlayan atriyal fibrilasyonu olan kişilerde amiodarona karşı vernakalant enjeksiyonuna ilişkin prospektif, randomize, çift kör, aktif kontrollü, çok merkezli bir faz III üstünlük çalışması b.i.d. vuru/dakika

BAFTA: Birmingham Yaşlılarda Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

BT: bilgisayarlı tomografi

CACAF: Atriyal Fibrilasyonun Küratif Tedavisi için Kateter Ablasyonu Çalışması

CHA2DS2VASc: Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş $\geq$ 75 (iki katı), diyabet, inme (iki katı), damar hastalığı, yaş 65-74 ve cinsiyet kategorisi (kadın)

CHADS2:Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı)

CHARISMA:Yüksek aterotrombotik risk ve iskeminin stabilizasyonu, tedavisi ve engellenmesi için klopidoğrel

CHARM: Kalp yetersizliğinde kandesartan: mortalite ve morbidite azalması değerlendirmesi

CPG: Uygulama Kılavuzları Kurulu

CRT: kardiyak resenkronizasyon tedavisi

CV: kardiyoversiyon

DAFNE: Elektriksel kardiyoversiyondan sonra dronedaron atriyal fibrilasyon çalışması

DCC: doğru akım kardiyoversiyon

DIONYSOS: Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritminin korunması için en az 6 ay boyunca amiodarona [28 gün boyunca 600 mg q.d. ve ardından 200 mg q.d.] karşı dronadaron [400 mg b.i.d.] etkinliğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesine yönelik randomize çift kör çalışma

DMAH :düşük molekül ağırlıklı heparin

EAPCI :Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Derneği

EHRA:Avrupa Kalp Ritmi Birliği

EKG: elektrokardiyogram

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

EURIDIS: Sinüs ritminin korunması için dronedaron alan atriyal fibrilasyon veya flutter hastalarında Avrupa çalışması

GA:güven aralığı

GİA: geçici iskemik atak

GISSI-AF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Atriyal Fibrillation

GPI: glukoprotein inhibitörü

GRACE: Global Akut Koroner Olay Kaydı

HAS-BLED: Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu (her biri 1 puan), inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol (her biri 1 puan)

HOPE: Kalp Sonuçlarının Önlenmesine İlişkin Değerlendirme

HOT CAFE: Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir

HT: hipertansiyon

İ.V.:intravenöz

INR: uluslararası normalleştirilmiş oran

J-RHYTHM: Japonya Atriyal Fibrilasyon için Ritm Tedavisi Çalışması

KABG: koroner arter baypas greftleme

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LA: sol atriyal
LAA: sol atriyal apendiks
LIFE: Hipertansiyonda Sonlanım Noktası azaltılması için Losartan Girişimi
LV: sol ventrikül
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MRI: manyetik rezonans görüntüleme
NYHA: New York Kalp Cemiyeti o.d. her gün
OAK: oral antikoagülan
OO: olasılık oranı (odds oranı)
PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PPAF: persistant-permanent atriyal fibrilasyon
PAH: periferik arter hastalığı
PIAF: Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim
PKG: perkütan koroner girişim
PPI: proton pompa inhibitörü
PROTECT-AF :Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda emboliden koruma sistemi
PUFA: çoklu doymamış yağ asidi
PV: pulmoner ven
PVI: pulmoner ven izolasyonu
RAAFT: Radyofrekans Ablasyon Atriyal Fibrilasyon Çalışması
RACE: Israrcı (Persistan) atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü
RACE II: Kalıcı (Perminant) atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği
RE-LY: Dabigatran Eteksilat ile yapılan Uzun vadeli Antikoagülan Tedavinin Randomize Değerlendirmesi
RIKS-HIA: İsveç Kalp Yoğun Bakım Başvurularına İlişkin Bilgi Kaydı
RO: risk oranı (hazard ratio)
RR: göreceli risk
SAFE: Yaşlılarda AF Taraması
SAFE-T: Sotalol, Amiodaron, Atriyal Fibrilasyonda Etkinlik Çalışması
SCD: ani kardiyak ölüm
SPAF: Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi
STAF: Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LA: sol atriyal
LAA: sol atriyal apendiks
LIFE: Hipertansiyonda Sonlanım Noktası azaltılması için Losartan Girişimi
LV: sol ventrikül
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MRI: manyetik rezonans görüntüleme
NYHA: New York Kalp Cemiyeti o.d. her gün
OAK: oral antikoagülan
OO: olasılık oranı (odds oranı)
PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PPAF: persistant-permanent atriyal fibrilasyon
PAH: periferik arter hastalığı
PIAF: Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim
PKG: perkütan koroner girişim
PPI: proton pompa inhibitörü
PROTECT-AF: Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda emboliden koruma sistemi
PUFA: çoklu doymamış yağ asidi
PV: pulmoner ven
PVI: pulmoner ven izolasyonu
RAAFT: Radyofrekans Ablasyon Atriyal Fibrilasyon Çalışması
RACE: Israrcı (Persistan) atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü
RACE II: Kalıcı (Perminant) atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği
RE-LY: Dabigatran Eteksilat ile yapılan Uzun vadeli Antikoagülan Tedavinin Randomize Değerlendirmesi
RIKS-HIA: İsveç Kalp Yoğun Bakım Başvurularına İlişkin Bilgi Kaydı
RO: risk oranı (hazard ratio)
RR: göreceli risk
SAFE: Yaşlılarda AF Taraması
SAFE-T: Sotalol, Amiodaron, Atriyal Fibrilasyonda Etkinlik Çalışması
SCD: ani kardiyak ölüm
SPAF: Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi
STAF: Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri

STEMI ST: segment yükselmeli miyokart enfarktüsü

STOP-AF:Paroksizmal Atrial Fibrilasyonun Sürekli Tedavisi

t.i.d. günde üç kez

TIMI: Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz

TÖE: transözofageal ekokardiyografi

TRANSCEND: Kardiyovasküler Hastalığı olan ACE İntoleran bireylerde Telmisartan Randomize Değerlendirme Çalışması

UFH: anfraksiyone heparin

VALUE:Valsartan Antihipertansif Uzun vadeli Kullanım Değerlendirmesi

VKA: vitamin K antagonisti

WASPO: AF’de seksenliklerde inmenin önlenmesi için aspirine karşı warfarin

TABLO LİSTESİ

Sayfa No.

Tablo 1 : Atriyal fibrilasyonun kardiyovasküler ve kardiyovasküler dışı nedenleri.....	7
Tablo 2 : Atriyal fibrilasyonla ilişkili yapısal değişiklikler.....	9
Tablo 3 : Şüpheli veya bilinen AF' si olan bir hastaya sorulacak konu ile ilgili sorular...	13
Tablo 4 : AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru.....	13
Tablo 5 : CHADS2 skoru ve inme oranı.....	31
Tablo 6 : Non-valvüler AF'de CHA2DS2-VASc skorlaması.....	32
Tablo 7 : CHA2DS2-VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranları.....	32
Tablo 8 : AF' si olan hastalarda tromboprolaksiye yaklaşım.....	35
Tablo 9 : HASBLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler.....	37
Tablo 10 : PAF ve PPAF' li olgularda erkek ve kadın cinsiyet dağılımı.....	42
Tablo 11 : PAF ve PPAF' li olgularda CHA2DS2-VASc skoru karşılaştırılması.....	43
Tablo 12 : PAF ve PPAF' li olgularda CHADS2 skoru karşılaştırılması.....	43
Tablo 13 : PAF ve PPAF'li grupların sosyodemografik bilgilerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 14 : PAF ve PPAF' li olguların CHA2DS2-VASc gruplarının stroke riski açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo 15 : PAF ve PPAF'li grupların CHA2DS2-VASc skoruna göre klinik risk gruplarının stroke riski açısından karşılaştırılması.....	47
Tablo 16 : PAF ve PPAF'li grupların HASBLED skoruna göre karşılaştırılması.....	47
Tablo 17 : PAF ve PPAF'li grupların HASBLED skoruna göre klinik risk gruplarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 18 : PAF ve PPAF' li grupların warfarin kullanımı ve etkinliğinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 19 : PAF ve PPAF' li grupların EF (%) değerleri ile karşılaştırılması.....	49
Tablo 20 : Tüm hastaların LA çapı değerleri.....	50
Tablo 21 : PAF ve PPAF' li grupların LA çaplarının (cm) karşılaştırılması.....	50
Tablo 22 : PAF ve PPAF' li gruplardaki hastaların kullandığı ilaçların karşılaştırılması.....	50
Tablo 23 : PAF ve PPAF' li grupların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 24 : PPAF'li olguların Logistik regresyon analizi.....	53

TABLO LİSTESİ

Sayfa No.

Tablo 25 : CHA2DS2-VASc gruplarına göre hastaların antiagregan-antikoagulan alıp-almama durumu.....	54
Tablo 26 : PAF ve PPAF' li gruplarda Warfarin ve/veya Asa kullanımı.....	55
Tablo 27 : Oral anti-koagulan(OAK) almama nedenleri.....	55
Tablo 28 : PAF ve PPAF' li gruplarda önerilerin karşılaştırılması.....	56
Tablo 29 : Tüm hastalarda ilk değerlendirme sonrası hastaya yapılan uygulamalar.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No.
Şekil 2 : AF tipleri.....	5
Şekil 3 : Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi.....	20
Şekil 4 : LAA patolojik kesitleri.....	28
Şekil 5 : AF' de inmenin önlenmesine yönelik oral antikoagülasyon kullanımı için klinik akış şeması.....	36
Şekil 6 : PAF ve PPAF' li grupların cinsiyet dağılımı.	42
Şekil 7 : PAF ve PPAF' li grupların CHA2DS2-VASc gruplarının karşılaştırılması.....	46
Şekil 8 : PAF ve PPAF' li grupların HASBLED skoruna göre klinik gruplarının karşılaştırılması.....	48
Şekil 9 : PAF ve PPAF' li gruplarının LA çapının (cm) dağılımı.....	51
Şekil 10 : CHA2DS2-VASc gruplarına göre hastaların antiagregan-antikoagulan alıp-almama durumu.....	53
Şekil 11 : Oral anti-koagulan(OAK) almama nedenleri.....	56
Şekil 12 : Tüm hastaların ilk değerlendirme sonrası yapılan uygulamaları.....	57

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) genel populasyonun %1-2' sinde görülen, klinik pratikte erişkin popülasyonda en sık görülen supraventriküler taşiaritmidir. Atriyal fibrilasyon çoğu zaman yapısal kalp hastalıklarıyla bağlantılıdır; ancak AF hastalarının önemli bir bölümünde yapısal kalp hastalığı saptanamaz. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (1-4). AF' nin yol açtığı tromboembolik olayların başında iskemik inme gelmekte olup AF iskemik inme için bağımsız güçlü bir risk faktörüdür. AF hastalarında yıllık iskemik inme riski, bağlantılı diğer inme risk faktörlerine göre %3 ile %8 arasında değişmektedir (5). Atriyal fibrilasyon zemininde veya eşlik eden yapısal kalp hastalığının olması bu riski daha da artırmaktadır. AF' nin dramatik bir komplikasyonu olan iskemik inme, geçmişte olduğu gibi günümüzde de mortalite, morbidite, yetişkin işgörmezliği ve doğurduğu maliyet açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (5-8). AF olan hastalarda inme ve sistemik embolizasyon riski AF olmayan bireylere göre belirgin derecede daha yüksektir. Günümüzde AF hastalarında inme riskini belirlemek için birçok risk hesaplama yöntemi kullanılmaktadır. Genel olarak inme riski yüksek hastalarda antikoagülasyon tedavi önerilmektedir. İnme riski yüksek olup antikoagülan tedavi başlanan hastalarda inme riski belirgin derecede azalmaktadır. AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmiye atfedilmektedir (9). AF ile ilgili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağ kalan hastalar inme nedeniyle daha özürlü kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüks yaşama olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle AF' li hastalarda inme bakımından yüksek risk altında olan bireylerin belirlenmesi ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda antikoagülan tedavinin derhal başlanması gerekmektedir. Ancak günlük uygulamada inme riski yüksek olan bir çok AF' li hastanın antikoagüle edilemediği, antitikoagüle edilen hastaların da önemli bir kısmının yetersiz antikoagüle edildiği bilinmektedir (10).

Bu çalışmada 2010 Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu önerilerine göre ; Atriyal Fibrilasyon tipine göre sınıflandırılmış, AF tipine göre sınıflandırılmış olan hasta gruplarının Ejeksiyon Fraksiyonu, Sol Atriyum çapı, hematolojik ve biokimyasal parametreleri, kullandıkları ilaçları, eşlik eden hastalıkları, CHADS2 ve CHA2DS2-VASc Skoruna göre, HASBLED skoruna göre karşılaştırılarak atriyal fibrilasyon tiplerinin tedavi yönetiminde etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

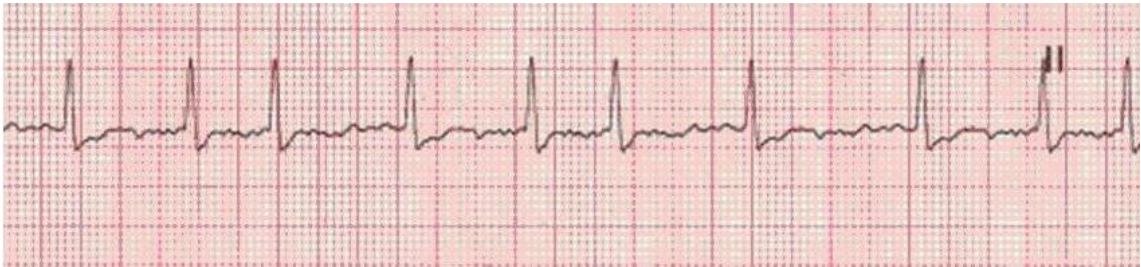
2. GENEL BİLGİLER

2. 1. ATRİYAL FİBRİLASYON

2. 1. 1. TANIM

AF, elektrokardiyografide (EKG) düzenli P dalgalarının yerine düşük amplitüdlü düzensiz ve hızı 350/dk-600/dk olan fibrilasyon dalgaları ile beraber, düzensiz R-R aralıklarının izlendiği, ventriküler hızın 120/dk-180/dk olduğu sık karşılaşılan bir supraventriküler taşiaritmi çeşididir. EKG’ de atımlar arasında düzensizlik olması değerlidir (şekil 1).

Atrioventriküler (AV) ileti sağlam ise ventriküler yanıt düzensiz ve hızlıdır. AF’ ye ventriküler yanıtı AV düğüm ve diğer ileten dokuların elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonusun seviyesine, aksesuar ileti yollarının varlığına ve yokluğuna ve ilaçların etkilerine bağlıdır (11). Framingham kalp çalışması ile AF’ nin bening bir aritmi olmadığı, mortalite ve morbiditeye olumsuz etkiler yaptığı ortaya çıkmış, böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır (12). Geçen on yıl içerisinde AF gelişimini anlamada büyük mesafe kaydedilmiştir. Deneysel çalışmalar AF’ nin başlangıç ve devam mekanizmasını anlamada büyük gelişmeler elde edilmesine yardımcı olmuştur. Spesifik kardiyak iyon kanallarına yönlendirilen ilaçlar, AF önleyici ya da kontrol edici olarak düzenlenen non-farmakolojik tedavi girişimleri ve bazı hastalarda AF’ ye genetik yatkınlığın olduğunun anlaşılması bu ilerlemelerden bazılarıdır (13).



Şekil 1. Atriyal fibrilasyonda EKG.

2. 1. 2 . Epidemiyoloji ve prognoz

AF popülasyonun %1-2’ sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artacaktır (14-15). Atriyal fibrilasyonla ilgili epidemiyolojik verilerin çoğu Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’ da yapılan çalışmaların sonucunda ortaya konulmuştur. Kuzey Amerika’ da tahminen 2.3 milyon kişide, Avrupa Birliği’ nde 4.5 milyon kişide paroksizmal ya da persistent AF vardır (16). Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografik

(EKG) kayıtları ile saptanmış olandan çok daha büyük bir oranda olmak üzere, akut inme hastalarında sistemik EKG takibiyle 20 hastadan 1'inde AF tanımlanır. AF uzun süre tanı konmadan kalabilir (sessiz AF) (17) ve AF' si olan birçok hasta asla hastaneye başvurmayacaktır (18). Bu nedenle, AF' nin gerçek prevalansı büyük olasılıkla populasyonun %2' sine yakındır (19). AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır (1-2,5- 7). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir (20). Yürütülen çalışmalarda, AF hastalarında kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayanların tüm vakaların %12' sinden daha az olduğu görülmektedir (21). Oysa vaka serilerinde, tek başına AF oranının zaman zaman %30' un üzerine çıktığı gözlemlenmiştir (22). Beyaz olmayan popülasyonlarda AF prevalansı ve insidansı daha az çalışılmıştır. Son 20 yılda nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak kronik kalp hastalığı prevelansındaki artış, ayakta izleme cihazlarının kullanılmaya başlanması ve diğer faktörler sonucunda, AF nedeniyle hastaneye yatışlar %66 artmıştır (17). Ülkemizde yapılan AFTER çalışmasında toplumumuzda en yaygın AF tipi non-valvüler AF (%78) iken, permanent-persistent AF tüm hastaların %81' inde mevcuttu. AF olan hastaların yüzde altmışı kadındı. Hipertansiyon AF olan hastalarda en yaygın komorbidite (%67 oranında) durumdu. Diğer eşlik eden risk faktörleri ile ilgili olarak, hastaların % 29' unda kalp yetmezliği, % 25' inde damar hastalığı vardı ve % 13' u sigara içiyordu. Hastaların %15,3' inde inme, geçici iskemik atak veya sistemik tromboemboli öyküsü mevcuttu ve hastaların % 11,2' inde kanama hastalıkları öyküsü vardı (23). AFTER çalışmasının ilginç sonuçlarından biri AF' nin kadınlarda erkeklere göre 1.5 kat daha fazla olduğu tespit edilmesiydi. Bu sonuç TEKHARF (Türkiye' de Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasının sonuçları ile tutarlıdır (24). Ancak AF'nin insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Framingham çalışmasına göre erkeklerde kadınlardan 1.5-2 kat daha fazlaydı (25).

Klinik çalışmalar AF' si olan hastalarda normal sinus ritmindekilere göre cinsiyetten bağımsız olarak prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir. Ölüm oranları AF' li hastalarda yaklaşık 2 kat daha fazladır ve bu altta yatan kalp hastalığının şiddet derecesiyle bağlantılıdır (26). ALFA çalışmasında(Activite Libérale sur le Fibrillation Auriculaire), yıllara indirgenmiş %5' lik mortalitenin yaklaşık üçte biri kardiyovasküler nedenlere atfedilmektedir (22). Geniş kapsamlı kalp yetersizliği çalışmalarında (COMET [Carvedilol Or Metoprolol European Trial], Val-HeFT [Valsartan Heart Failure Trial]), AF' nin mortalite ve morbidite açısından güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir

(27,28). Kalp yetersizliği AF' ye zemin hazırlamakta, AF kalp yetersizliğini ağırlaştırmakta ve bu durumlardan herhangi biri olan ve diğeri de gelişen kişilerin hepsinde prognoz olumsuz olmaktadır (27). Valvüler olmayan AF hastalarında ortalama iskemik inme sıklığı yılda %5' i bularak, AF olmayan kişilerdeki görülme sıklığının 2 ile 7 katına çıkmaktadır (29). Her altı inmeden biri AF hastalarında gelişmektedir ve Gecici İskemik Atak' lar (GİA) ve beyin görüntülemesiyle saptanan klinik açıdan 'sessiz' inmeler de göz önüne alındığında, valvüler olmayan AF' ye eşlik eden beyin iskemisi sıklığı yılda %7' nin üzerindedir (30). Framingham Kalp Çalışması' nda romatizmal kalp hastalığı ve AF bulunan hastalarda inme riski, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerin 17 katı (31), atfedilen risk ise romatizmal olmayan AF hastalarından 5 kat daha yüksektir (29). İnme riski yaşla artmaktadır; 50-59 yaş arasındaki katılımcılarda AF' ye atfedilebilen yıllık inme riski %1.5, 80-89 yaş arasındaki katılımcılarda ise %23.5'tir (29). 1995-1997 yılları arasında 8 merkezde yapılan ve 359 olguyu kapsayan TAF (Türk Atrial Fibrilasyon) çalışmasında tedavi protokollerinden bağımsız olarak toplam %5,6 oranında emboli olgusu bildirilmiştir. Serebral emboli ile ölen hastaların oranı %1,4 ve kalp yetersizliğine bağlı olanların ise %4,7 oranında olduğu belirlenmiştir (32). AF' da prognoz önemli ölçüde hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden kalp hastalığının varlığına ve ciddiyetine bağlıdır (33).

2. 1. 3. Atrial fibrilasyonun sınıflandırması

Atrial fibrilasyon için klinik, elektrokardiyografik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanan çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Ancak, AF' nin kompleks mekanizmasının tam anlaşılabilmesi, çok değişik nedenlerle oluşması ve farklı klinik tabloların ortaya çıkması sebebiyle tüm yönlerini kapsayan bir sınıflandırma mümkün olmamıştır. ESC' nin 2010 yılında yayınlanan kılavuzuna göre aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipi mevcuttur (**Şekil 2**).

1-İlk kez AF sergileyen her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan AF' si olan bir hasta olarak kabul edilmektedir.

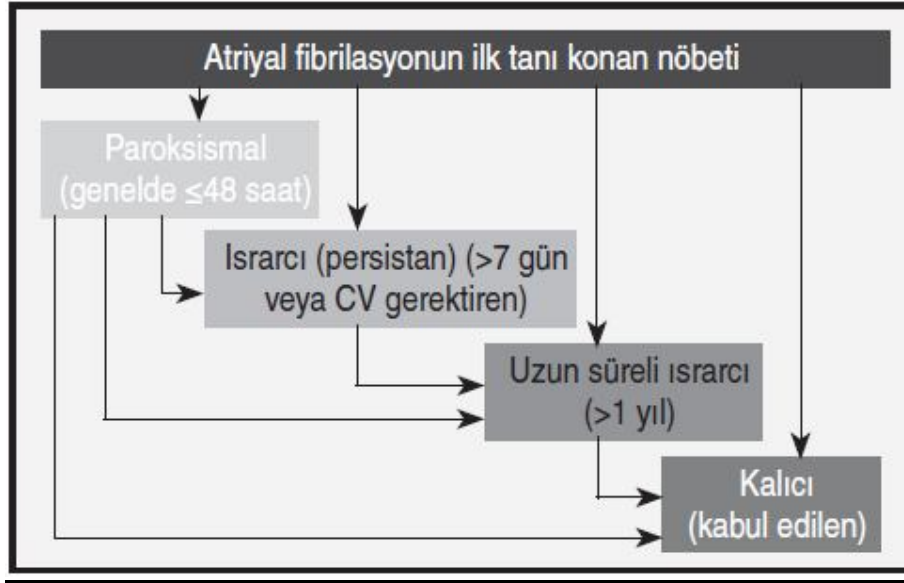
2-Paroksizmal AF çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir. Bu zaman noktasından sonra, spontan sinus ritmine dönüş olasılığı düşüktür.

3-İsrarcı (persistan) AF bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DAK) ile sonlandırma gerektiğinde mevcuttur.

4-Uzun süreli ısrarcı AF bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde,

en az 1 yıl sürmüştür.

5- Kalıcı (kronik) AF, aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir.



Şekil 2. AF tipleri. AF = atriyal fibrilasyon. CV = kardiyoversiyon. Aritmi paroksismalden (kendi kendine sonlanan ve çoğunlukla <48 saat süren) ısrarcıya [kendi kendine sonlanmayan veya kardiyoversiyon (CV) gerektiren], uzun süreli ısrarcı (1 yıldan daha uzun bir süre süren) ve nihayetinde kalıcı (kabul edilen) AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir. İlk başlayan AF tekrarlayan atakların ilki olabilir veya halihazırda kalıcı olarak adlandırılabilir (ESC AF KILAVUZU 2010)

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır. Birçok terapötik karar ilave bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Sessiz AF (asemptomatik) AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanınabilir. Sessiz AF gecici AF formlarının herhangi biri olarak gozlenebilir. "Hekim, semptomatik olup olmadığından ya da kendiliğinden düzeliş düzelmediğinden bağımsız olarak saptanan ilk AF atağını ayırt edebilmeli ve atağın gerçekte ne kadar süreceğinin belirsiz olduğunu ve hastanın farkında olunmaksızın AF atakları geçirmiş olabileceğini bilmelidir. İki ya da daha fazla ataktan sonra, artık bunun yineleyen AF olduğu kabul edilir. Aritmi kendiliğinden sona ererse yineleyen AF, paroksismal olarak nitelendirilir. Yedi günden uzun sürerse persistent AF olarak isimlendirilir. Atağın farmakolojik tedavi ya da doğrudan elektiriksel kardiyoversiyonla sonlandırılması, bu isimlendirmeyi değiştirmez. Saptanan ilk AF atağı paroksismal ya da persistent olabilir. Persistent AF kategorisi, genellikle

kardiyoversiyonun başarısız olduğu ya da sürdürülemediği, çoğu zaman sonunda permanent AF' ye dönüşen uzun süreli (1 yıldan daha uzun) AF vakaları da kapsamaktadır (34). Bu kategoriler birbirini dışlamaz ve belli bir hasta birkaç paroksizmal AF atağı, zaman zaman da persistent AF geçirebilir ya da tersi olabilir; ancak belli bir hastada en sık görülen tabloyu göz önünde bulundurmak pratik bir yaklaşımdır. Permanent AF tanımı çoğu zaman değerlendirilene göre değişir ve süre tanımında hem tek tek atakların süresi, hem de belli bir hastada tanıdan sonra geçen zaman göz önünde bulundurulur. Dolayısıyla, paroksizmal AF bulunan bir hastada, birkaç saniyede sonlanabileceği gibi saatlerce de sürebilen ataklar yıllarca devam edebilir (35). Akut MI, kardiyak cerrahi perimiyokardit, hipertiroidi ya da akut pulmoner hastalık koşullarında gelişen ikincil AF ayrı ele alınır. Bu koşullarda, AF birincil sorun değildir ve çoğu zaman eş zamanlı olarak altta yatan bozukluğun tedavisiyle aritmi sona erer. Bunun tersine, AF' nin iyi denetlenen hipertiroidi gibi eşzamanlı bir bozukluk sırasında gelişmesi durumunda, genel aritmi tedavi ilkeleri geçerlidir (36). Lone AF terimi, hipertansiyon da dahil olmak üzere kardiyopulmoner hastalığa ilişkin klinik ya da ekokardiyografik kanıt bulunmayan 60 yaşın altındaki kişileri kapsar (37). Bu hastalarda tromboemboli ve mortalite açısından prognoz olumludur. Zaman içinde hastalar yaşlanma nedeniyle ya da sol atriyum genişlemesi türünden kardiyak anormalliklerin gelişmesi sonucunda tek başına AF kategorisinin dışına çıkar, tromboemboli ve mortalite riski artar (38). Valvüler olmayan AF terimi romatizmal mitral kapak hastalığı, kalp kapak protezi ya da kapak onarımı söz konusu olmayan vakaları tanımlamaktadır (39).

2.1.4. ETYOLOJİ

Atriyal fibrilasyon hemen hemen tüm kardiyovasküler hastalıklarda görülebilmekle birlikte gelişmiş ülkelerde en sık birliktelik gösterdiği hastalıkların başında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelmektedir (40-41). Konjestif kalp yetersizliği varlığı AF olma riskini belirgin derecede olmak üzere arttırmaktadır (41-42). Gelişmekte olan ülkelerde ise romatizmal kalp kapak hastalığı, hipertansiyon ve konjenital kalp hastalıkları AF ile ilişkili en sık hastalıklardır. AF' nin kardiyovasküler sistem hastalıkları dışında da geniş bir etyoloji yelpazesi mevcuttur. AF sistemik hipoksi, hiperkapni ve asidoz gibi metabolik bozuklukların sıklıkla gelişebildiği pulmoner ve sistemik hastalıklara eşlik edebilir. Toksik sebeplerin başında ise alkol alımı gelmektedir. Elektrolit bozuklukları da AF' yi tetikleyebilir. Hastaların yaklaşık %30' unda AF herhangi bir kalp veya sistemik hastalık bulunmadan gelişebilmektedir. Buna "lone" atriyal fibrilasyon denmektedir (43). AF' nin

kardiyovasküler ve kardiyovasküler dışı nedenleri belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Atriyal fibrilasyonun kardiyovasküler ve kardiyovasküler dışı nedenleri

- Elektrofizyolojik anormallikler, genetik nedenler ; Otomasite artışı (focal AF), Kanalopati
- Atriyumu tutan inflamatuvar veya infiltratif hastalıklar; perikardit, myokardit, amiloidoz
- Toksik maddeler; alkol, karbonmonoksit, zehirli gazlar
- Endokrin bozukluklar; hipertiroidi, feokromasitoma
- Atriyum basıncında artış; mitral ve triküspit kapak hastalığı, sistolik veya diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açan miyokard hastalığı, ventrikül hipertrofisine yol açan aort ve pulmoner kapak hastalığı, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, intrakardiyak tümörler veya trombüsler
- Atriyum iskemisi; koroner arter hastalığı
- Otonom tonus değişiklikleri; parasempatik veya sempatik aktivite artışı
- Postoperatif; kardiyak, pulmoner veya özefagus cerrahisi
- Nörojenik; subaraknoid kanama, non-hemorajik major inme
- Konjenital kalp hastalıkları; özellikle atriyal septal defekt olmak üzere
- Tek başına "lone" atriyal fibrilasyon

AF çeşitleri kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir (44-45). Eşlik eden tıbbi durumlar AF' yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF' nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır. AF ile ilişkili durumlar, basit nedensel faktörler olmaktan ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar içinde belirteçtirler.

Yaşlanma olasılıkla yaşa bağlı atriyal miyokard kaybı ve izolasyonu ve bununla ilişkili iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riskini arttırmaktadır.

Hipertansiyon AF için ve inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür (46).

Semptomatik kalp yetersizliği [New York Kalp Derneği(NYHA) Sınıf 2-4] AF hastalarının %30' unda görülmekte (44-45) ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40' ında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hem AF' nin bir sonucu (taşikardiyomyopati veya akut başlangıçlı AF' de dekompanzasyon) hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüler disfonksiyon veya kronik nörohümorale stimulusyona bağlı olarak aritmi nedeni olabilir. Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan

hastalarda sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu gözlemlendiğinde taşikardiyomyopatiden şüphelenilmelidir. Bu durum iyi AF hız kontrolü veya sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında LV işlevinin normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır.

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık %30' unda bulunmaktadır (44-45). Sol atriyal (LA) gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. AF aort kapakçık hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir. "Romatizmal AF" geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken, günümüzde Avrupa' da nispeten seyrektilir.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere(39), kardiyomyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan **kardiyomyopatiler** AF hastalarının %10' unda bulunmaktadır (48-49). "Tek başına" AF' si olan hastaların küçük bir kısmı "elektriksel" kardiyomyopatiler için bilinen mutasyonları taşımaktadır.

Atriyal septal defekt daha eski anketlerde hastaların %10-15' inde AF ile ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki geçmişte inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş ve atriyal septal defekti olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir. AF riski oluşturan **diğer konjenital kalp defektleri** arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonundan sonra veya Fontan ameliyatından sonra, tek ventrikülü olan hastalar yer almaktadır.

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20' sinde mevcuttur (44-45). Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF' ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF' nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir (47).

Aşıkır **tiroid işlev bozukluğu** AF' nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlaştırabilir. Yeni anketlerde, hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur (44-45), ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF' ye katkıda bulunuyor olabilir.

Obezite AF hastalarının %25' inde bulunmaktadır (49) ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir Alman AF kaydında 27,5 kg/m² olarak belirlenmiştir (orta düzeyde obeze eşdeğer).

Tıbbi tedavi gerektiren **diabetes mellitus**, AF hastalarının %20' sinde bulunmaktadır ve atriyal hasara katkıda bulunabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), AF hastalarının %10-15' inde bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yatkınlaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtilir.

Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve yapısal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunda atriyal basınç ve boyutunda gözlenen apne ile indüklenen artışlar veya otonomik değişimler nedeniyle AF için fizyopatolojik bir faktör olabilir.

2.1.5. Atriyal fibrilasyon mekanizmaları ve fizyopatolojisi

2.1.5.1. Atriyal faktörler

Atriyal fibrilasyon öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişimler

Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde hem de atriyumlarda yavaş ancak progresif bir yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriyumlarda, fibroblastların miyofibroblastlara proliferasyonu ve farklılaşması, artmış bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin belirgin özellikleridir. Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentran devreye izin vermektedir. AF hastalarında bildirilen yapısal anormallikler *Tablo 2'* de özetlenmektedir.

Tablo 2. Atriyal Fibrilasyon ile ilişkili yapısal değişiklikler

Ekstraselüler Matriks Değişimleri
İnterstisyel ve replasman fibrozisi
İnflamatuvar değişiklikler
Amiloid birikimi
Miyosit değişimleri
Apopitoz
Nekroz
Hipertrofi
Farklılaşmama
Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı
İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen)
Mikrovasküler değişimler
Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)

Atriyal fibrilasyonun bir sonucu olarak fizyopatolojik değişimler

AF' nin başlamasından sonra, atriyal elektrofizyolojik özellikler, mekanik işlev ve atriyal altyapı değişimleri farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik sonuçlar ile meydana gelmektedir (50). İnsanlarda AF' nin ilk günlerinde atriyal efektif refrakter döneminin kıaldığı gösterilmiştir (51). Elektriksel yeniden şekillenme süreci AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Refrakter dönemin kısalmasının altında yatan ana hücrel mekanizmalar L tipi Ca^{2+} içeri akımının down-regülasyonu ve içeri rektifiye K^{+} akımlarının upregülasyonudur. Normal atriyal refrakterliğin geri kazanımı sinüs ritminin yeniden sağlanmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmektedir.

AF' den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl işlev de bozulmaktadır. Atriyal kontraktıl işlev bozukluğunun ana hücrel mekanizmaları, içeri Ca^{2+} akımının down-regülasyonu, intraselüler Ca^{2+} depolarından Ca^{2+} salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimidir.

“Tek başına” AF' si (Lone AF) olan hastalarda, fibrozis ve inflamatuvar değişimler belgelenmiştir (52).

2.1.5.2. Elektrofizyolojik mekanizmalar

Bir taşiaritminin başlaması ve devamı için hem o aritmiyi başlatan tetikleyicilere hem de idamesini sağlayan bir substrata gereksinim vardır. Bu mekanizmalar müşterek şekilde yalnız değildir ve muhtemelen çeşitli zamanlarda birlikte bulunurlar.

Fokal mekanizmalar

AF' nin başlamasına ve devam etmesine potansiyel olarak katkıda bulunan fokal mekanizmalar hayli ilgi çekmiştir (53). Hücrel fokal aktivite mekanizmaları hem tetiklenmiş aktivite hem de reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler (PV' ler) atriyal taşiaritmileri başlatmak için daha güçlü bir potansiyele sahiptir.

Çoğunlukla PV' ler ve sol atriyum arasındaki bileşkede veya bu bölgeye yakın bir yerde lokalize olan, yüksek bir baskın frekansa sahip bölge ablasyonu paroksizmal AF' si olan hastalarda AF döngü uzunluğunun progresif şekilde uzaması ve sinüs ritmine dönüş ile sonuçlanırken, ısrarcı AF' de, yüksek baskın frekansa sahip bölgeler tüm atriyum boyunca yayılmaktadır ve ablasyon veya sinüs ritmine dönüşüm daha zordur.

Çoklu dalgacık hipotezi

Çoklu dalgacık hipotezine göre, AF atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız

dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen (wavefront) dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir. Paroksizmal AF' si olan çoğu hastada, aritminin lokalize kaynakları tanımlanabilirken, bu tip girişimler ısrarcı veya kalıcı AF' si olan hastalarda çoğunlukla başarılı olmamaktadır.

2.1.5.3. Genetik yatkınlık

AF, özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir (54). Geçmiş yıllarda, AF ile ilişkili birçok kalıtsal kardiyak sendrom tanımlanmıştır. Hem kısa ve uzun QT sendromları hem de Brugada sendromu çoğunlukla AF' yi içeren supraventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmektedir (55). AF ayrıca hipertrofik kardiyomiyopati, ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon formu ve PRKAG genindeki mutasyonlar ile ilişkili anormal LV hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal durumlarda sıklıkla meydana gelmektedir. Diğer ailesel AF formları atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar (56), kardiyak sodyum kanal geni SCN5A' da fonksiyon kaybı mutasyonları (57), veya bir kardiyak potasyum kanalında fonksiyon kazanımı (58) ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, PITX2 ve ZFX3 genlerine yakın çeşitli gen lokusları popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF ve kardiyomiyolitik inme ile ilişkilendirilmektedir (59). AF' nin başlamasında ve devam etmesinde diğer genetik defektlerin fizyopatolojik rolü henüz bilinmemektedir (55)

2.1.6. İlişkili Klinik durumlar

Atriyoventriküler ileti

AF' si ve normal bir iletim sistemi olan hastalarda [aksesuar yolların (AP'ler) veya His-Purkinje işlev bozukluğunun yokluğunda], atriyoventriküler düğüm aşırı ventrikül hızlarını engelleyen bir hız filtresi görevi görmektedir. Atriyoventriküler iletimi sınırlayan ana mekanizmalar atriyoventriküler düğümün intrinsek refrakterliği ve gizli (concealed) iletimdir. Atriyoventriküler düğüme ulaşan elektriksel impulslar ventriküllere iletilmeyebilirler ancak atriyoventriküler düğüm refrakterliğini değiştirerek müteakip atriyal vuruları yavaşlatabilir veya bloke edebilir.

Sempatik ve parasempatik tonustaki dalgalanmalar diüurnal döngü sırasında veya egzersiz sırasında ventrikül hızının değişkenliği ile sonuçlanmaktadır. Ventrikül hızının aşırı değişkenliği çoğunlukla tedaviyi zorlaştırmaktadır. Parasempatik tonusu artırarak ventrikül hızını yavaşlatan digitaller egzersiz sırasında daha az boyutta olmakla birlikte

istirahat halinde kalp hızının kontrol edilmesinde etkilidir. β -blokerler ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri hem istirahat sırasında hem de egzersiz sırasında ventrikül hızını azaltmaktadır.

Pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, hızlı ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ventrikül hızları meydana gelebilir. AF' si ve pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, atriyal/AP refrakter periyodu uzatmadan atriyoventriküler nodal iletimi yavaşlatan bileşimlerin uygulanması (örn. verapamil, diltiazem ve digitalis) AP (aksesuar pathway) aracılığıyla iletimi hızlandırabilir.

Hemodinamik değişimler

AF' si olan hastalarda hemodinamik işlevi etkileyen faktörler, koordine atriyal kontraksiyon kaybı, yüksek ventrikül hızları, ventrikül yanıtının düzensizliği, miyokart kan akışında azalma ve bunların yanı sıra, atriyal ve ventriküler kardiyomiyopati gibi uzun vadeli değişimleri içermektedir.

AF' nin başlamasından sonra koordine atriyal mekanik fonksiyonun akut kaybı kardiyak debiyi %5-15 oranında azaltmaktadır. Bu etki atriyal kontraksiyonun ventrikül dolumuna anlamlı olarak katkıda bulunduğu, azalmış ventrikül uyumuna sahip hastalarda daha belirgindir. Yüksek ventrikül hızları kısa diyastolik aralığa bağlı olarak ventrikül dolumunu sınırlamaktadır. Hıza bağlı ventriküller arası veya ventrikül içi iletim gecikmesi sol ventrikülde disenkroniye yol açabilir ve kardiyak debiyi daha da azaltabilir. Buna ilave olarak, ventrikül hızının düzensizliği kardiyak debiyi azaltabilir. Güç-aralık ilişkileri nedeniyle, RR aralıklarındaki dalgalanmalar çoğunlukla nabız defisiti ile sonuçlanacak şekilde, müteakip kalp vurumlarının güçlerinde büyük bir değişkenliğe neden olmaktadır. Ventrikül hızlarının 120-130/dk üzerine ısrarcı şekilde yükselmesi ventriküler taşikardiyomiyopatiye neden olabilir (60). Kalp hızı azalması normal ventrikül fonksiyonunu yeniden sağlayabilir ve daha fazla dilatasyonu ve atriyum hasarını engelleyebilir.

Tromboembolizm

AF' si olan hastalarda inme ve sistemik embolizm riski altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir (61). AF' deki "akış anormallikleri" azalmış sol atriyal apendiks (LAA) akış hızları ile birlikte, sol atriyum içinde staz şeklinde ortaya çıkmakta ve transözofageal ekokardiyografide (TÖE) spontan eko-kontrast olarak görüntülenmektedir. "Endokardiyal anormallikler" progresif atriyal dilatasyon, endokardiyal denüdasyon ve ekstraselüler matriksin ödemli/fibroelastik infiltrasyonunu içermektedir. LAA valvüler olmayan AF' de baskın embolizm kaynağıdır (>%90) (61).

“Kan bileşeni anormallikleri” AF’ de iyi tanımlanmış olup inflamasyon ve büyüme faktörü anormalliklerinin yanı sıra, hemostaz ve trombosit aktivasyonunu içermektedir (61).

2.1.7. Atrial Fibrilasyon hastalarında ilk değerlendirme

Şüpheli veya bilinen AF’ si olan hastadan kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalıdır (*Tablo 3*). AF hastalarının akut tedavisi semptomların ortadan kaldırılmasına ve AF ile ilişkili riskin değerlendirilmesine yönelik olmalıdır. Klinik değerlendirme EHRA skorunun belirlenmesini (*Tablo 4*), inme riskinin hesaplanmasını ve AF’ ye yatkınlaştıran durumların ve aritminin komplikasyonlarının araştırılmasını içermelidir. On iki derivasyonlu EKG yapısal kalp hastalığı belirtileri için incelenmelidir (örn. akut veya uzak miyokart enfarktüsü, LV hipertrofisi, dal bloğu veya ventriküler pre-eksitasyon, kardiyomiyopati belirtileri veya iskemi).

Tablo 3. Şüpheli veya bilinen AF’si olan bir hastaya sorulacak konu ile ilgili sorular

Nöbet sırasında kalp ritmi düzenli mi düzensiz mi hissediliyor?
Orta veya ağır düzeyde ataklar sırasında herhangi bir semptom var mı? – şiddet CCS-SAF skoruna benzer EHRA skoru kullanılarak ifade edilebilir (17,62).
Nöbetler sık mı yoksa seyrek mi ve uzun mu yoksa kısa mı?
Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, inme, diyabet veya kronik pulmoner hastalık gibi bir eşlik eden hastalık öyküsü var mı?
Alkol kötüye kullanımı alışkanlığı var mı?
Ailede AF öyküsü var mı?

AF = atriyal fibrilasyon; CCS-SAF = Kanada Kardiyovasküler Derneği Atriyal fibrilasyonda Şiddet; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.

Tablo 4. AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

AF ile ilgili semptomların sınıflandırması (EHRA skoru)	
EHRA Sınıfı	Açıklama
EHRA I	“Semptom yok”
EHRA II	“Hafif semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	“Ciddi semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA IV	“Özürlülüğe yol açan semptomlar”; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.

2.1.8. Atriyal fibrilasyon hastalarında klinik izlem

AF hastasının bakımından sorumlu bir uzman yalnızca başlangıç değerlendirmelerini yapmakla ve uygun tedaviyi yapılandırmakla kalmayıp, aynı zamanda izlem için yapılandırılmış bir plan önermelidir.

AF hastasının izlemi sırasındaki önemli konular aşağıda listelenmektedir.

- Özellikle antikoagülasyon endikasyonu açısından, risk profili değişmiş midir (örn. yeni diyabet veya hipertansiyon)?
- Şimdi antikoagülasyon gerekli mi – yeni risk faktörleri gelişmiş midir veya antikoagülasyon ihtiyacı geçmiş midir; örn. düşük tromboembolik riski olan bir hastada postkardiyoversiyon?
- Hastanın semptomları tedavi ile iyileşmiş midir; eğer iyileşmemişse, başka bir tedavi düşünülmeli midir?
- Proaritmik belirtileri veya proaritmik riski var mıdır; eğer varsa, bir antiaritmik ilaç dozu azaltılmalı mıdır veya başka bir tedaviye değiştirilmeli midir?
- Antiaritmik ilaçlara rağmen, paroksizmal AF ısrarcı/kalıcı bir forma ilerleme göstermiş midir, böyle bir durumda, başka bir tedavi düşünülmeli midir?
- Hız kontrol yaklaşımı doğru şekilde çalışıyor mu; istirahat halindeki ve egzersiz sırasındaki kalp hızı hedefine ulaşılmış mıdır?

İzlem vizitlerinde, 12 derivasyonlu bir EKG, ritmin ve hızın belgelenmesi ve hastalık ilerlemesinin araştırılması amacıyla kaydedilmelidir.

Antiaritmik ilaç tedavisi altında olanlar için, PR, QRS veya QT aralıklarının uzaması, sürekli olmayan ventrikül taşikardi veya duraklamalar gibi potansiyel proaritmik EKG öncülerinin değerlendirilmesi önemlidir. Eğer herhangi bir semptom kötüleşmesi meydana gelirse, kan testlerinin tekrar edilmesi, uzun vadeli EKG kayıtlarının alınması ve yeniden bir ekokardiyogram yapılması düşünülmelidir. Antikoagülasyon, hız kontrol ilaçları, antiaritmik ilaçlar veya girişimsel tedavi seçeneklerinin hangisi olursa olsun, farklı tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları konusunda hasta tam olarak bilgilendirilmelidir. Ayrıca, “tek başına” veya idiopatik AF’ si olan hastanın, kardiyovasküler hastalık dışlandıktan sonra, iyi prognoz hakkında bilgilendirilmesi uygun olacaktır.

2.1.9. Atriyal fibrilasyon hastalarında hız ve ritim tedavisi

AF hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu tedavi hedefleri özellikle yeni saptanan AF’ nin ilk başvuru ile birlikte paralel olarak izlenmelidir. AF ile ilgili komplikasyonların

önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler hali hazırda semptomları hafifletebilir ancak semptomların ortadan kalkması kardiyoversiyon , antiaritmik ilaç tedavisi ve ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritim kontrolü tedavisi gerektirebilir.

Tedavi hedefleri:

- ✓ Tromboembolizmin önlenmesi.
- ✓ Semptomların ortadan kaldırılması.
- ✓ Eşzamanlı kardiyovasküler hastalığın optimal tedavisi.
- ✓ Hız kontrolü.
- ✓ Ritm bozukluğunun düzeltilmesi.

2.1.9.1. Akut hız ve ritim tedavisi

AF' si olan hastaların akut tedavisi tromboembolik olaylara karşı akut koruma ve kardiyak fonksiyonun akut iyileşmesi ile gerçekleştirilmektedir. Af ile ilgili semptomların şiddeti sinüs ritminin akut şekilde yeniden sağlanmasına (ağır şekilde bozukluk bulunan hastalarda) veya ventrikül hızının akut yönetimine (çoğu diğer hastada) ilişkin kararı etkilemektedir.

➤ Akut hız kontrolü

Uygun olmayan bir ventrikül hızı ve ritmin düzensizliği AF hastalarında semptomlara ve ağır hemodinamik rahatsızlığa neden olabilir. Hızlı bir ventrikül yanıtına sahip hastalar çoğunlukla ventrikül hızının akut kontrolüne ihtiyaç duymaktadır. Stabil hastalarda, β -blokörlerin veya nondihidropridin kalsiyum kanal antagonistlerinin uygulanmasıyla sağlanabilir. Ciddi bozukluk bulunan hastalarda, atryoventriküler düğüm iletiminin hızlıca yavaşlatılmasında I.V verapamil veya metoprolol çok kullanışlı olabilir. Akut koşullarda hedef ventrikül hızı genellikle 80-100/dk olmalıdır. Seçilmiş hastalarda ve özellikle ileri derecede bozulmuş LV fonksiyonu olan hastalarda amiodaron kullanılabilir. Düşük ventrikül hızlı AF atropine (0.5-2 mg i.v.) yanıt verebilir ancak semptomatik bradikardisi olan birçok hasta acil kardiyoversiyona veya sağ ventriküle geçici bir kalp pili elektrodu yerleştirilmesine gerek duyabilir (63).

➤ Farmakolojik kardiyoversiyon

Birçok AF nöbeti ilk saatler veya günler için kendiliğinden sonlanmaktadır. Eğer tıbbi açıdan endikeyse (örn. ciddi bozukluk bulunan hastalarda), yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik kalan hastalarda veya ritm kontrolü tedavisinin izlendiği hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonuna antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir. Antiaritmik ilaçlar ile konversiyon hızı DCC ile olduğundan daha düşüktür, ancak uyanık sedasyon veya anestezi gerektirmemektedir ve AF nüksünün önlenmesi için antiaritmik ilaç tedavisi seçimini kolaylaştırabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon için çeşitli ajanlar mevcuttur. Kısa süreli (özellikle 24 saat) AF'si olan hastalara intravenöz yolla verilen **flekainid** sinüs ritminin yeniden sağlanması üzerine belirli bir etki göstermektedir (6 saatte %67-92). Olağan doz 10 dakika boyunca 2 mg/kg' dir (64). Hastaların çoğunluğu intravenöz uygulamadan sonraki ilk saat içinde sinüs ritmine dönmektedir. Oral flekainid uygulaması yeni başlayan AF için etkili olabilir. Önerilen dozlar 200-400 mg' dır. Flekainid anormal LV fonksiyonunu ve iskemiyi içeren altta yatan kalp hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (64).

Çeşitli plasebo kontrollü randomize çalışmalar yeni başlayan AF' nin sinüs ritmine dönüşümünde **propafenonun** etkinliğini göstermiştir (65). Birkaç saat içinde, beklenen dönüşüm oranı intravenöz kullanımdan sonra %41 ila %91 arasında bulunmuştur (10-20 dakika boyunca 2 mg/kg). Propafenon ısrarcı AF' nin konversiyonu ve atriyal flutter için yalnızca sınırlı bir etkinliğe sahiptir. Flekainid ile benzer olarak, propafenon anormal LV fonksiyonunu ve iskemiyi içeren altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (66). Buna ilave olarak, zayıf β -bloke edici özelliklerine bağlı olarak, propafenon ağır obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmamalıdır. Konversiyona kadar geçen zaman 30 dakika ila 2 saat arasında değişmektedir. Propafenon oral yolla uygulanması halinde de etkilidir (2 ila 6 saat arasında konversiyon) (66-67).

Amiodaron ile kardiyoversiyon flekainid veya propafenondan birkaç saat sonra meydana gelmektedir. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 24 saatte gözlenen yaklaşık konversiyon oranı, %40-60 düzeyinde iken amiodaron tedavisinden sonra bu oran %80-90' a yükselmiştir (68). Yeni başlayan AF' si olan hastalarda, dozlar arasında 10' ar dakika beklenmek suretiyle, her biri 10 dakika boyunca 1 mg' lik bir veya iki infüzyon halinde uygulanan **ibutilid**, bilinen az bir etkisi olan ilaçları içeren bir kontrol grubunu veya plasebo kontrolü barındıran, çeşitli iyi düzenlenmiş randomize çalışmalarda 90 dakika içinde ~ %50 oranında konversiyon oranları göstermiştir. Konversiyona kadar geçen

zaman ~ 30 dakikadır. En önemli yan etki çoğunlukla sürekli olmayan polimorfik ventrikül taşikardisidir ancak DCC gerekebilir ve QTc aralığının ~ 60 ms kadar artması beklenmektedir. Bununla birlikte, ibutilid AF' ye göre atriyal flutter konversiyonu için daha etkilidir (69-70). İki farklı **sotalol** dozajına karşı plasebo etkisini karşılaştıran bir çalışmada konversiyon oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. AF' si olan 79 hastada yapılan bir çalışmada (ancak kontrol grubu olmayan), hastaların %13' ü intravenöz **β-bloker** (metoprolol) tedavisinden sonra sinüs ritmine konversiyon göstermiştir. Atenolol, karvedilol, bisoprolol, propranolol, timolol veya esmolol için hiçbir önemli rapor yayınlanmamıştır (71). Plasebo ile **verapamili** karşılaştıran yeterli büyüklüğe sahip hiçbir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. **Digoksin** AF' nin sonlandırılması için etkili değildir (71).

Şu ana kadar yapılan çalışmalara dayalı olarak, yukarıda adı geçen ilaçların konversiyon üzerine olan etkilerinin farklılığına dair net bir sonuca varılamamaktadır. Dolayısıyla, ilaç seçimi kontrendikasyonlara, yan etkilere ve/veya maliyetlere dayalı olarak yapılabilir. Özet olarak, yeni başlayan AF' si olan uygun hastalarda (genelde 48 saatten kısa süren), sinüs ritmine farmakolojik kardiyoversiyon için intravenöz flekainid veya propafenon (az düzeyde veya tamamen yok olan altta yatan yapısal kalp hastalığı durumunda) veya amiodaron (yapısal hastalık bulunduğunda) denenebilir. Beklenen konversiyon oranı ~15-120 dakika içinde $\geq$ %50' dir. İbutilid etkilidir ancak ciddi proaritmi riski ihmal edilemez (72). Vernakalant Avrupa İlaç Ajansı tarafından erişkinlerde yakın zamanda başlayan AF' nin sinüs ritmine hızlı kardiyoversiyonu için ruhsatlandırılmak üzere yakın zamanda önerilmiştir (73,74). AVRO çalışmasında (Yakın zamanda başlayan atriyal fibrilasyonu olan kişilerde amiodarona karşı vernakalant enjeksiyonuna ilişkin ileriye dönük, randomize, çift kör, aktif kontrollü, çok merkezli bir faz III üstünlük çalışması) amiodaron ile yapılan doğrudan bir karşılaştırmada, AF'nin sinüs ritmine hızlı konversiyonu için vernakalant amiodarondan daha etkili bulunmuştur (tedaviye başladıktan 90 dakika sonra %5.7' ye karşı %51.7; $p<0.0001$) (75). Başlangıçta bir intravenöz infüzyon olarak verilecektir (10 dakika boyunca 3 mg/kg) ve gerekli olması halinde, 15 dakikalık gözlemden sonra, bir başka intravenöz infüzyon verilecektir (10 dakika boyunca 2 mg/kg). Vernakalant sistolik kan basıncı <100 mmHg olan, ciddi aort darlığı olan, kalp yetersizliği olan (sınıf NYHA III ve IV), son 30 gün içinde AKS geçiren veya QT aralığı uzaması olan hastalarda kontrendikedir. Kullanımından önce hastalar yeterli düzeyde hidrate edilmelidirler. EKG ve hemodinamik takip kullanılmalıdır ve gerekli olması halinde infüzyonun ardından DCC uygulanabilir. İlaç stabil koroner arter hastalığı,

hipertansif kalp hastalığı veya hafif kalp yetersizliği olan hastalarda kontrendike değildir (74). Bu ilacın klinikteki konumu henüz belirlenmemiştir ancak olasılıkla, hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya hafif ila orta derecede (NYHA sınıf I-II) kalp yetersizliği ile ilişkili AF'si veya tek başına AF'si olan hastalarda yakın zamanda başlayan AF' nin akut şekilde sonlandırılması için kullanılacaktır.

➤ ***Doğru akım kardiyoversiyon(DCC)***

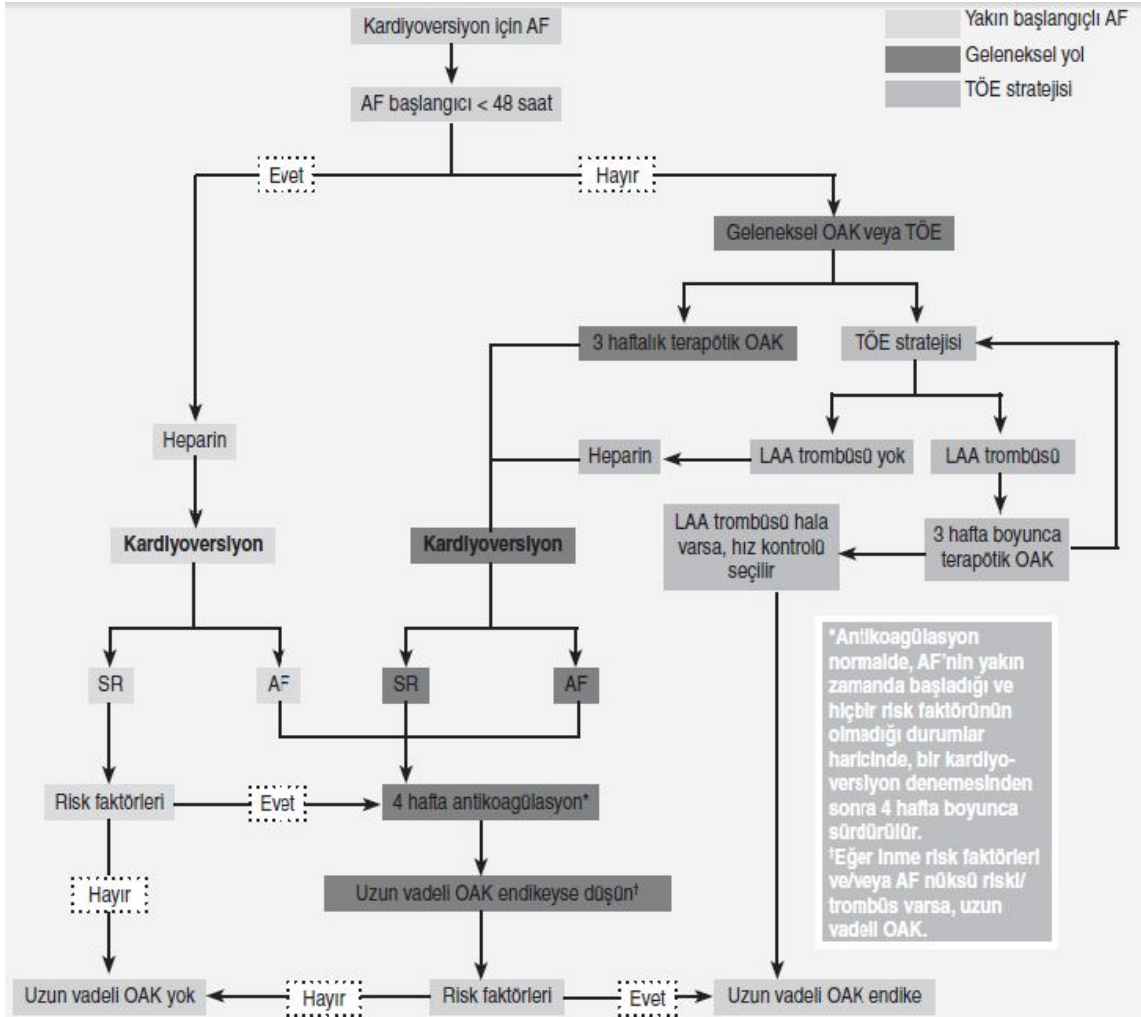
AF' si ve devam eden miyokart iskemisi, semptomatik hipotansiyonu, anjinası veya kalp yetersizliği olan hastalarda yüksek ventrikül hızı farmakolojik önlemlere hemen yanıt vermediğinde acil DCC önerilmektedir.

Hızlı taşikardi veya hemodinamik instabilite mevcut olduğunda, preeksitasyonu ve AF' si olan hastalar için acil DCC önerilmektedir. Kardiyoversiyonun ardından artmış tromboembolizm riski iyi bilinmektedir. Dolayısıyla, 48 saatin üzerinde AF veya süresi bilinmeyen AF için elektif kardiyoversiyondan önce antikoagülasyon zorunlu kabul edilmektedir. Gözleme dayalı grup çalışmalarına dayalı olarak, kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca vitamin K antagonisti (VKA) tedavisi (INR 2.0-3.0) verilmelidir (76). Kırk sekiz saatten uzun AF' nin elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyonu için tromboprofilaksi önerilmektedir. Kardiyoversiyondan sonra sol atriyum/LAA işlev bozukluğuna bağlı (atriyal stunning olarak adlandırılır) tromboembolizm riski nedeniyle kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca VKA' ya devam edilmelidir (77). İnme veya AF nüksü için risk faktörleri bulunan hastalarda, kardiyoversiyonun ardından sinüs ritminin görünür idamesinden bağımsız olarak VKA tedavisine yaşam boyu devam edilmelidir (77).

AF başlangıç süresi kesin olarak < 48 saat olan hastalarda, kardiyoversiyon i.v unfraksiyone heparin (UFH) altında uygun bir şekilde yapılabilir ve tedaviye infüzyon şeklinde veya subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile devam edilebilir. İnme için risk faktörleri bulunan hastalarda, OAK' ye kardiyoversiyondan sonra başlanmalı ve OAK' ye yaşam boyu devam edilmelidir. INR terapötik düzeyde olana kadar (2.0-3.0) UFH' ye veya DMAH' a devam edilmelidir. Tromboembolik risk faktörleri olmayan hastalarda OAK gerekmemektedir. Hemodinamik instabilitesi olan ve AF süresi 48 saatin üzerindeki hastalarda (anjina, miyokart enfarktüsü, şok veya pulmoner ödem), acil kardiyoversiyon yapılmalı ve kardiyoversiyondan önce UFH veya DMAH uygulanmalıdır. Kardiyoversiyondan sonra, OAK başlanmalı ve heparin INR terapötik düzeye (2.0-3.0) gelene kadar devam ettirilmelidir. OAK tedavisinin süresi (4 hafta veya yaşam boyu) inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olacaktır. Kardiyoversiyondan önceki

zorunlu 3 haftalık OAK dönemi, TÖE ile LA veya LAA' da trombüs görülmemişse kısaltılabilir. TÖE yalnızca LAA içindeki veya sol atriyumun herhangi bir yerindeki trombüsü göstermekle kalmayıp, aynı zamanda spontan eko-kontrast veya kompleks aort plağını da tanımlayabilir. Erken kardiyoversiyon gerektiğinde, kardiyoversiyon öncesi OAK hasta seçimine veya potansiyel kanama risklerine bağlı olarak verilemediğinde veya yüksek bir LA/LAA trombüs riski olduğunda TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon stratejisi deneyimli ekip ve uygun olanaklar mevcut ise 3 haftalık kardiyoversiyon öncesi antikoagülasyona alternatif olarak önerilmektedir (78). Eğer TÖE' de LA trombüsü saptanmazsa, UFH veya DMAH' a kardiyoversiyondan önce başlanmalı ve bu uygulama OAK ile hedef INR' ye ulaşılan kadar sürdürülmelidir. Eğer TÖE' de sol atriyumda veya LAA' da bir trombüs saptanırsa, en az 3 hafta boyunca VKA (INR 2.0-3.0) tedavisi gerekir ve bu sürenin sonunda TÖE tekrar edilmelidir.

Eğer trombüs açıkça çözülmüşse, kardiyoversiyon yapılabilir ve kardiyoversiyondan sonra OAK yaşam boyu devam edilir. Eğer trombüs hala aşıkarsa, özellikle AF ile ilgili semptomlar kontrol edildiğinde, ritm kontrol stratejisi bir hız kontrolü stratejisine değiştirilebilir çünkü kardiyoversiyonun yapılması halinde yüksek bir tromboembolizm riski vardır (Şekil 3). AF'nin üzerinden 24 saatten daha kısa süre geçmişse farmakolojik ya da DCC oldukça başarılıdır, daha uzun süreli AF' de ise sinüs ritmini geri getirme ve sürdürme olasılığı daha düşüktür.



Şekil 3. Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi. AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; LA = sol atrium; LAA = sol atriyal apendiks; OAK= oral antikoagülan; SR = sinüs ritmi; TÖE = transözofageal ekokardiyografi.

2.1.9.2. Uzun vadeli hız ve ritm kontrolü

AF'si olan hastalarda hız kontrolüne karşı ritm kontrolü stratejilerinin sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar mevcuttur (79,82). Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması (AFFIRM), Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim(PIAF), Israrıcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü(RACE) çalışmalarında yaşam kalitesi açısından kalp ritim kontrolü ile kalp hızı kontrolü arasında fark saptanamamıştır. PIAF ve HOT-CAFE (Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir) çalışmalarında kalp ritim kontrolü ile sağlanan egzersiz toleransı kalp hızı kontrolüne göre daha yüksektir. Ancak bu fark yaşam kalitesinde düzelmeye yansımamıştır. Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği (AF-CHF) çalışması LVEF'si ≤ 35 , konjestif kalp yetersizliği semptomları ve AF öyküsü olan, hız veya ritm

kontrolüne randomize edilmiş hastalar arasında kardiyovasküler mortalite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği kötüleşmesini içeren ikincil sonuçlarda hiçbir fark gözlemlenmemiştir(81). AF tedavisine ritim kontrolü tedavisinin eklenmesine ilişkin karar bireysel bir kararı gerektirmektedir ve dolayısıyla AF tedavisinin başlangıcında tartışılmalıdır. AF ile ilgili semptomlar, ritim kontrolü başarısını etkileyebilecek faktörlere ilaveten, hız veya ritim kontrolünün seçilmesine ilişkin kararın alınmasında önemli bir belirleyicidir (örn., global olarak EHRA skoru ile değerlendirilir). Bu faktörler uzun bir AF öyküsünü, ileri yaşı, daha ağır ilişkili kardiyovasküler hastalıkları, diğer ilişkili tıbbi durumları ve büyümüş sol atriyum (LA) içermektedir. Kalp yetersizliği gelişimi AFFIRM, RACE veya AF-CHF çalışmalarında hız kontrolü ve ritim kontrolü tedavi grupları arasında farklı bulunmamıştır (79-80,81). Her türlü AF tedavisi sırasında, altta yatan kardiyak hastalığın ilerlemesi, AF nükslerinde ventrikül hızının yeterince kontrol edilmemesi veya antiaritmik ilaç toksisitesine bağlı olarak kalp yetersizliği gelişebilir veya kötüleşebilir. Bu nedenle, seçilmiş hastalarda ritim kontrolü tedavisi daha iyi bir LV fonksiyonu sağlamasına rağmen, sinüs ritminin korunmasına yönelik çaba bireyselleştirilmelidir. Hız kontrolünün AF ile ilgili semptom düzeyinin kabul edilebilir olduğu (EHRA skoru = 1) yaşlı hastalarda makul bir strateji olduğu sonucuna varılabilir. Ritim kontrolü tedavisi semptomların iyileştirilmesi için makuldur, ancak antitrombotik, hız kontrolü veya altta yatan kalp hastalığına yönelik tedavilerin kesilmesi ile sonuçlanmamalıdır. Bununla birlikte genç hastalarda, ilk başvuruda "lone AF" olanlarda, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan (EHRA skoru>2) hastalarda, AF'si ve AF ile ilgili kalp yetersizliği olan hastalarda düzeltilmiş bir tetikleyiciye veya substrata (örn; iskemi, hipertiroidizm) ikincil AF'si olan hastalarda ritim kontrolü düşünülmelidir(76).

➤ Uzun vadeli farmakolojik hız kontrolü

Morbidite, yaşam kalitesi ve semptomlar açısından optimal kalp hızı kontrol düzeyi hala bilinmemektedir. Yakın zamanda yayınlanan RACE II (kalıcı atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği) çalışması sıkı hız kontrolünün hafif hız kontrolü tedavisinden üstün bir yararını tanımlamamıştır (83). Hafif hız kontrolü terapötik hedef olarak AF' de 110 / dk altında bir istirahat kalp hızı kullanırken, sıkı hız kontrolü 80 / dk altında bir istirahat kalp hızını ve orta düzeyde egzersiz ile kalp hızında yeterli bir artışı amaçlamıştır (83). Yaygın olarak kullanılan ilaçlar β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digitalistir. İlaç kombinasyonları gerekli olabilir. Dronedaron da AF nüksleri sırasında kalp hızının etkili şekilde düşürülmesinde etkili olabilir. Amiodaron başka şekilde hız

kontrolünün sağlanamadığı bazı hastalar için uygun olabilir. Bir β -bloker ve digitalis kombinasyonu kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olabilir.

β -blokerler özellikle AF ile ilişkili olarak meydana gelen semptomatik miyokart iskemisinde ve yüksek adrenerjik tonus varlığında yararlı olabilir. Kronik tedavi sırasında, β -blokerlerin plaseboya ve digoksine karşı yapılan çeşitli çalışmalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. **Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri** (verapamil ve diltiazem) AF' nin akut ve kronik hız kontrolü için etkilidir. Bu ilaçlar negatif inotropik etkileri nedeniyle sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (84).

Digoksin ve digitoksin istirahat halinde (egzersiz halinde değil) kalp hızı kontrolü için etkilidir. Bir β -bloker ile kombine halde, kalp yetersizliği olan veya olmayan hastalarda etkili olabilir. Digoksin (yaşamı tehdit eden) olumsuz olaylara neden olabilir ve dolayısıyla dikkatlice uygulanmalıdır. Diğer ilaçlar ile etkileşimler meydana gelebilir (71).

Dronedaron istirahat halinde ve egzersiz sırasında kalp hızını anlamlı olarak azaltarak, kronik tedavi için hız kontrolü sağlayan bir ilaç olarak etkilidir. Dronedaron etkileri diğer hız kontrol ajanlarının etkilerine aditifdir. Ayrıca, AF relapsları sırasında kalp hızını başarılı bir şekilde düşürmekte (85), ancak kalıcı AF için halihazırda onay almamıştır. NYHA sınıf III-IV veya unstabil kalp yetersizliği olan hastalar haricinde, kalıcı olmayan AF' de dronedaron uygulaması ile hız kontrolü sağlanması makuldur (85, 86, 87).

Amiodaron etkili bir hız kontrol ilacıdır. İntravenöz amiodaron hemodinamik açıdan hasta kişilerde etkilidir ve iyi tolere edilmektedir. Amiodaron ayrıca konvansiyonel önlemler etkili olmadığında kronik tedavi için kullanılabilir ancak tiroid işlev bozukluğu ve bradikardi gibi ciddi kalp dışı olumsuz olaylara neden olabilir. Çoğunlukla ritm kontrolü için başlanan amiodaron, AF' nin kalıcı hale gelmesi durumunda hız kontrolü için farkında olunmayarak kullanılmaya devam edilebilir. Daha güvenli ajanlar uygun olduğu sürece, amiodaron bu durumda kesilmelidir. Diğer sınıf I antiaritmik ilaçlar hız kontrolü için etkili değildir. Sotalolün ilave hız kontrolü özellikleri esas olarak ritm kontrolü için kullanıldığında değerli olabilmesine karşın, sotalol yalnızca hız kontrolü için kullanılmamalıdır (88).

➤ **Atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve modifikasyonu**

Atriyoventriküler düğümün ablasyonu palyatif ancak geri dönüşümsüz bir işlemdir ve dolayısıyla, ilaç kombinasyonu da dahil olmak üzere farmakolojik hız kontrolünün başarısız olduğu veya ilaçlar ve/veya LA ablasyonu ile ritm kontrolünün başarısız olduğu hastalarda uygulanması makuldur. Bu tip hastalarda, atriyoventriküler düğüm ablasyonu

yaşam kalitesini iyileştirmektedir ve mortaliteyi genel popülasyondaki ölüm oranları ile benzer kılmaktadır. Uygun kardiyak implantın seçimi (VVI, DDD, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; kalp pili veya implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör) AF tipine (paroksizmal, ısrarcı veya kalıcı), ilişkili kardiyovasküler hastalık varlığına ve şiddetine, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) ve kalp yetersizliği semptomlarının varlığına ve şiddetine bağlıdır. Azalmış LV fonksiyonu olan hastaların LV fonksiyonunun kötüleşmesini engellemek için atriyoventriküler düğüm ablasyonundan sonra biventriküler kalp pili uygulamasına ihtiyaç duyabileceklerinin varsayılması mantıklıdır. Küçük ve ilk çalışmalar atriyoventriküler nodal iletim özelliklerinin kateter bazlı radyofrekans modifikasyonunun ventrikül hızını ve AF ile ilgili semptomları azaltabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, işlem için hiçbir sonlanım noktası tanımlanmamıştır ve atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve kalp pili implantasyonu üstün gibi görünmektedir (89).

➤ Uzun vadeli farmakolojik ritm kontrolü

Ritm kontrolü tedavisine başlamanın ana hedefi AF ile ilgili semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Bunun aksine, asemptomatik hastalar (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenler) genel olarak antiaritmik ilaçlar almamalıdır. **β-blokerler** tirotoksikoz ve egzersiz ile indüklenen AF haricinde nükseden AF'nin önlenmesinde yalnızca orta düzeyde bir etki göstermektedirler. **Flekainid**, propafenon, sotalol ve amiodaron çoğu Avrupa ülkesinde sıklıkla kullanılmaktadır Disopiramid vagal olarak indüklenen AF haricinde az kullanılmaktadır Flekainid sinüs ritminin korunma olasılığını yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır. Flekainid ilk olarak paroksizmal AF için değerlendirilmiştir ancak DCC' den sonra sinüs ritminin korunması için de kullanılmaktadır. Anlamli yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir ancak koroner arter hastalığı olan hastalarda veya azalmış LVEF' si olanlarda kullanılmamalıdır. Özellikle sol dal bloğu başta olmak üzere, intraventriküler iletim gecikmesi olduğunda flekainid kullanırken önlemler alınmalıdır (90). **Propafenon** nükseden AF' yi engellemektedir. Buna ilave olarak, propafenon zayıf bir βadrenoreseptör bloke edici etkiye sahiptir. Anlamli yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir. Flekainid ile benzer şekilde, propafenon koroner arter hastalığı veya azalmış LVEF' si olan hastalarda kullanılmamalıdır (90-91). **Amiodaron** propafenona ve sotalole göre AF nükslerini daha iyi önlemektedir. Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı amiodaron ile 3, flekainid ile 4, dofetilid ve propafenon ile 5 ve sotalol ile 8' dir (92). Amiodaron

diğer antiaritmik ilaçlar ile yapılan tedaviye rağmen, sık, semptomatik AF nüksleri olan hastalarda iyi bir terapötik seçenektir. Çoğu diğer ajandan farklı olarak, amiodaron kalp yetersizliği olan hastalar da dahil olmak üzere yapısal kalp hastalığı olan hastalarda güvenli şekilde uygulanabilir (93). İlaç ile indüklenen torsades de pointes riski olasılıkla çoklu iyon kanalı inhibisyonuna bağlı olarak, “saf” potasyum kanal blokerlerine göre amiodaron ile daha düşüktür. Bununla birlikte, ilaç ile indüklenen proarritmi amiodaron ile görülmektedir (94) ve QT aralığı yakından takip edilmelidir. **Sotalol** kinidin-verapamil sabit doz kombinasyonu ile aynı etkinlik düzeyinde AF nüklerini önlemektedir (95), ancak amiodarona göre daha az etkilidir. Sotalol Amiodaron atriyal fibrilasyon Etkinlik Çalışması’nda (SAFE-T), sotalolün sinüs ritmini korumadaki etkinliği iskemik kalp hastalığı bulunan hasta alt gruplarında amiodarondan düşük bulunmamıştır ($P = 0.53$) (96). Sotalol ile gözlenen ilaç ile indüklenen proarritmi QT aralığının aşırı uzamasına (97) ve/veya bradikardiye bağlıdır. QT uzaması (97) ve anormal TU dalgaları (94) için dikkatli takip zorunludur. 500 ms’ nin üzerinde QT aralığına ulaşan hastalarda, sotalol durdurulmalıdır veya doz azaltılmalıdır. Kadınlar ve belirgin LV hipertrofisi, ağır bradikardisi, ventriküler aritmileri, böbrek işlev bozukluğu veya hipokalemisi veya magnezemisi olan hastalar artmış proarritmi riski altındadırlar (98). **Dronedaron** sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanallı bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Sotalol, propafenon ve flekainid ile benzer olarak, sinüs ritmini korumadaki etkinliği amiodaronunkinden daha düşüktür (99). Isırcı AF’ si olan 504 hastada yapılan DIONYSOS (atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritminin korunması için en az 6 ay boyunca amiodarona [28 gün boyunca 600 mg q.d. ve ardından 200 mg q.d.] karşı dronedaron [400 mg b.i.d.] etkinliğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesine yönelik randomize çift kör çalışma) çalışmasında, dronedaron amiodarona göre daha az etkili ancak aynı zamanda daha az toksik bulunmuştur. Esas olarak dronedaron grubunda daha az sayıda olan tiroid, nörolojik, cilt ve göz yan etkilerine rastlanmıştır. Birincil bileşik sonlanım noktası olayları (AF nüksü ve çalışma ilacının bırakılması) dronedaron ve amiodaron ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %75 ve 59’ unda meydana gelmiştir [risk oranı (RO) 1.59; %95 GA 1.28–1.98; $P < 0.0001$]. AF nüksü amiodarona karşı dronedaron kolunda daha sık olarak gözlenmiştir (%24.3’ e karşı %36.5). Dronedaronun güvenlilik profili yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ve kalp hastalığı olan stabil hastalarda avantajlıdır. Spesifik olarak, dronedaron proarritmi için düşük bir potansiyele sahip gibi görünmektedir (100,101). Dronedaron ilk AF veya atriyal flutter nüksü sırasında ventrikül hızını anlamlı olarak azaltmıştır.

Sinüs ritminde olan ve ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastalarda yapılan, morbidite azalmasını değerlendiren orta ila ciddi derecede konjestif kalp yetersizliğinde dronedaron ile yapılan antiaritmik çalışma (ANDROMEDA) dronedaron ile gözlenen artmış mortalite nedeniyle erken dönemde sonlandırılmıştır (102). Bu çalışmada dronedaron grubundaki ölümler esas olarak kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı olarak meydana gelmiş, herhangi bir proarritmi veya ani ölüm insidansında artış saptanmamıştır.

ATHENA çalışmasında paroksizmal veya ısrarcı AF' si veya flutteri ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları günde iki kez dronedaron 400 mg veya plasebo tedavisine randomize etmiştir. Çalışmada Kardiyovasküler mortalite oranı dronedaron grubunda daha düşük bulunmuştur (%2.7' ye karşı %3.9; RO 0.71; %95 GA 0.51–0.98). Daha iyi güvenlik ve potansiyel sonuç yararı açısından, dronedaron en azından semptomatik AF' si ve altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, ilk antiaritmik seçenek olarak tercih edilebilir. Dronedaronun semptomları kontrol edememesi halinde, amiodaron gerekli olabilir.

Dronedaron AKS' si, kronik stabil anjinası, hipertansif kalp hastalığı ve stabil NYHA sınıf I-II kalp yetersizliği olan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir. NYHA sınıf III veya IV veya yakın zamanda ortaya çıkan stabil olmayan kalp yetersizliği olan hastalar dronedaron almamalıdır. Bu tip hastalarda amiodaron kullanılmalıdır (93,102).

➤ *Sol atriyal kateter ablasyonu*

Kateter ablasyonu hız ve ritm kontrolü de dahil olmak üzere optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalan AF hastaları için saklanmalıdır. Kateter ablasyonu çoğunlukla en az bir antiaritmik ilaca dirençli semptomatik paroksizmal AF' si olan hastalarda yapılmaktadır. Bu uygulama, ablasyondan sonra anlamlı olarak daha iyi bir ritm sonucu gösteren, kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif ve çok sayıda tek merkezli randomize çalışmaların bulguları ile desteklenmektedir (103). Semptomatik paroksizmal AF' si olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak antiaritmik ilaç tedavisinin ve kateter ablasyonunun doğrudan karşılaştırmasına ilişkin veriler yetersizdir (104), ancak AF' de antiaritmik ilaçların ve LA kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır (103). Israrcı AF' si veya uzun süreli ısrarcı AF' si olan ve organik kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, tedavi stratejileri ve kateter ablasyonunun yarar-risk oranı daha az belirlenmiştir. Bu hastalarda yoğun ve sıklıkla tekrar edilen ablasyon işlemleri gerekli olabilir ve ablasyonun

düşünülmesinden önce antiaritmik ilaç tedavisine dirençli olmaları gerektiğinin önerilmesi makul gibi görünmektedir. Amiodaron tedavisi özellikle uzun vadeli tedavi sırasında ciddi ve sık rastlanan olumsuz etkiler ile ilişkilendirilebildiğinden, daha genç hastalarda amiodaron tedavisine bir alternatif olarak kateter ablasyonunun düşünülmesi mantıklıdır. **Önemli organik kalp hastalığı olan hastalarda** semptomatik paroksizmal ve ısrarcı AF için, antiaritmik ilaç tedavisi kateter ablasyonundan önce önerilmektedir (104). Bu tip hastalarda, başarılı ablasyonun gerçekleştirilmesi daha zordur. İşlemin gerekliliğinin kanıtı olarak majör semptomlar aritmi ile ilişkilendirilmelidir. Israrcı ve uzun süreli ısrarcı AF ablasyonunun değişken ancak cesaret verici başarı oranları mevcuttur ancak sıklıkla birçok deneme gerektirmektedir. Bu işlemler uzun ve teknik açıdan zorlayıcıdır ve tek başına pulmoner ven (PV) izolasyonuna göre daha yüksek riske sahiptir. Daha az toksik antiaritmik ilaç tedavisinin başarısızlığından sonra amiodaron tedavisinin mi yoksa kateter ablasyonunun mu uygulanacağı hasta bazında değerlendirilmelidir.

PV içinde “fokal ateşleme” ile başlatılan tetiklenmiş AF epizodlarının olması, atriyal substratın bu tetikleyicilerden elektriksel olarak izole edilmesi **Pulmoner ven izolasyonu ile tetikleyici eliminasyonu** stratejisini gündeme getirmiştir. Bu, ablasyona kılavuzluk etmek ve “bağlantı” liflerini hedeflemek için PV ostiumunda konumlandırılan çevresel haritalama kateteri ile yapılan segmental ablasyon sayesinde başarılmıştır. PV’ lerde sinus ritmi sırasında da tipik PV potansiyeli görüldüğünden, ablasyon işlemi PV tetikleyicisinin herhangi bir aktif “ateşlemesinin” olmadığı zamanda yürütülebilir (105). Sol atriyum ve PV’ yi bağlayan liflerin ablasyonuna yönelik segmental lezyonlar PV ostiumuna yakın yerlerde oluşturulmakta bu da osteal darlık ve/veya oklüzyon riski yaratmaktadır . Tüm PV’ leri izole edilen hastaların %54’ ünün artık indüklenen AF’ yi sürdürememesi, paroksizmal AF’ si olan hastaların önemli bir kısmında AF’ yi sürdüren substratın PV’ ler olduğunu düşündürmektedir (105,106). Yakın zamana ait bir uzman uzlaşması PV’ leri ve/veya PV antrumunu hedef alan ablasyon stratejilerinin çoğu AF ablasyon işlemi için kilometre taşı niteliğinde olduğunu belirtmiştir (106). Eğer PV’ ler hedefleniyorsa, tam elektriksel PV izolasyonu işlemin hedefi olmalıdır (107). Bu tip işlemler için, tüm PV’ lerin tam izolasyonu günümüzde en fazla kabul gören ve en iyi sonuçları veren noktadır.

➤ **Cerrahi ablasyon**

Kateter bazlı teknikler ile karşılaştırıldığında, cerrahi ablasyon transmural lezyonlar ile tam izolasyonu kolayca sağlayabilir ve ayrıca sol atriyal appendiksin (LAA) dışlanmasına/eksizyonuna imkan tanır. **"kesme"** ve **"dikme"** tekniğine dayanan ve AF’nin kalıcı olmasını önleyen elektriksel engeller oluşturan 3 farklı maze prosedürü

geliştirilmiştir (108). Mitral kapak ameliyatı geçiren hastalarda 15 yılı aşkın bir izleme döneminde başarı oranlarının %95 dolaylarında olduğu bildirilmektedir (109). Diğer bazı çalışmalar başarının %70 olduğunu bildirmektedir (110).

Cox-maze prosedüründen en fazla fayda gören hastalar ağır sol ventrikül disfonksiyonu, non-valvüler AF'si olan ve kronik atriyal fibrilasyondan ziyade paroksizmal AF'si olanlardır. Sinüs ritminin sağlanması sistolik fonksiyonu ve fonksiyonel durumu anlamlı olarak iyileştirmiştir (111). “Kes ve dik” teknikleri mitral annulus, sağ ve LAA ve koroner sinüse kadar uzanacak şekilde PV'lerin izole edilmesi için kullanılmaktadır. Teknik “maze işlemi” olarak bilinmektedir. Mitral kapak hastalığı olan hastalarda, tek başına kapakçık cerrahisi nükseden AF'nin veya inmenin azaltılmasında başarılı değildir. Ancak eşzamanlı bir maze işlemi sinüs ritmindeki hastalar ile benzer sonuçlar sağlamakta ve LA'nın yeniden etkin bir şekilde kasılmasına olumlu etki etmektedir (111). Cerrahi ablasyondan sonra ters yeniden şekillenme meydana gelir ve bu süreçte sıklıkla aritmiler gözlenmektedir. Antiaritmik ilaçlar ve antikoagülasyon ilaçları en az 3 ay boyunca devam etmektedir ve ilaçları kesme 3, 6 ve 12 aylık izlemde yapılan klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmeye dayalı olarak gerçekleştirilmektedir.

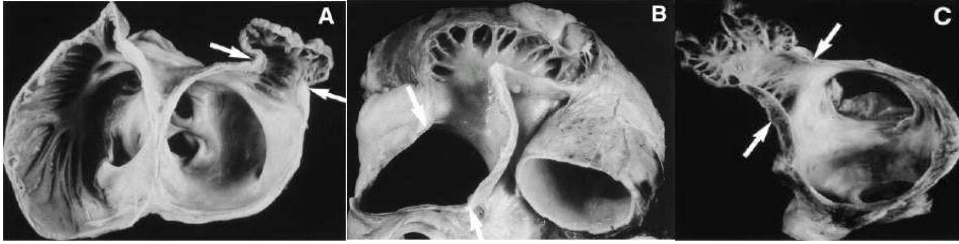
2.1.10. Atriyal fibrilasyon hastalarında LAA'da trombüs oluşumu

Sol atriyum pulmoner venlerden gelen oksijenden zengin kanı alan, ventrikul sistolü sırasında depo görevi gören, ventrikül diyastolünün erken döneminde pulmoner venler ile sol ventrikul arasında kanal görevi gören ve ventrikül diyastolünün son döneminde kasılarak içindeki kanı sol ventriküle boşaltan kalbin dört odacığından biridir (112).

Sol atriyum kalbin orta hattının üst kısmında ve diğer kalp boşluklarının arkasında yerleşmiştir. Arka duvarından özefagus ve inen aorta, ön duvarından asendan aorta ile komşudur. Sağ alt ve üst, sol alt ve üst olmak üzere toplam dört pulmoner ven sol atriyauma açılmaktadır. Üst pulmoner venler öne ve yukarı doğru sol atriyauma açılırken alt pulmoner venler ise arka duvarına dik olarak sol atriyauma açılmaktadır. Her ne kadar pulmoner venlerin sol atriyauma açıldığı yerde kapakçıklar yoksa da sol atriyal kas kitlesi pulmoner venler icine 1 veya 2 cm uzanarak sfinkter görevi yapar. Bu mekanizma ile atriyal sistol sırasında veya mitral yetersizliği durumunda pulmoner venlere kaçacak olan kan akımını engeller (112).

Sol atriyal apendiks anterolateral bölgede bulunur ve sol sirkumfleks arterin veya

bazı kişilerde sol ana koroner arterin üzerinde sol atriyoventriküler olukta uzanır. Sol atriyum apendiksi üçgen şeklindedir fakat üçgenin tepesine uyan apendiks ucu sivri değildir. Sol atriyal apendiks (LAA) % 80 oranında birden fazla loba sahiptir (en sık iki lobludur fakat dört lobluda olabilir). LAA uzun ve dar ağızlı olup kıvrımlı bir tüp şeklindedir (113). Sol atriyal apendiksdeki kaslara pektinat kaslar denir ve diğer sol atriyum bölgelerinde bulunmaz (112). Sol atriyumun duvarı ortalama 3 mm kalınlığındadır. Sol atriyumun iç yüzü tek katlı endotel hücresi ile kaplıdır ve atriyum yüzeyi pürüzsüzdür (112).



Şekil 4. LAA patolojik kesitleri

A: İki loblu LAA

B: Distal bölümüne ek bir apendiks bulunan tek loblu LAA

C: Çok loblu LAA

(Courtesy of Dr.W.B.Edwards, Department of Anatomic Pathology, Mayo Clinic)

AF’de trombüs oluşum patogenezi yalnızca zayıf kontraksiyonların neden olduğu staz ile ilişkili olmayıp multifaktöriyeldir (114). Trombüs oluşum mekanizması henüz net bir şekilde ortaya konmuş değildir, Virchow triadı; staz, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülopati üçlüsü atriyum içinde oluşan trombüste de etkili mekanizmadır (114). AF’ de trombüs oluşum patogenezinde staz ve anormal hemostaz gibi anormal değişiklikler net bir şekilde ortaya konmuştur (114). AF’ de endotelial hasarın detayları iyi tanımlanmış olup elektron mikroskobunda görüntülenebilir. Özellikle LAA’ da hasar belirgindir. Bazı hayvan deneylerinde AF’ de LAA’ da nitrik oksit yoğunluğunun belirgin derecede düştüğü gösterilmiştir. Goldsmith ve ark. yaptığı bir çalışmada LAA’ da endokardiyal hasarın sağ atriyal appendiksteeki hasara göre çok daha ciddi olduğunu, mitral darlıklı veya AF’ li hastalarda bu hasarın daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (114). Başka bir çalışmada da araştırmacılar AF’ li hastaların atriyum endokardını "pürüzlü endokard" olarak tanımlamışlardır. Endokardda ödem ve fibrin transformasyonu olduğunu bunun da küçük trombotik agregasyonlar oluşturduklarını ifade etmişlerdir (114). AF’ de atriyal sistol kaybı sol atriyum genişlemesine bu da staza ve trombüse neden olmaktadır.

AF’ de atriyal staz, transözefagial eko (TÖE) işleminde sol atriyum ve sol atriyal appendikste spontan eko kontrast (SEK) izlenmesiyle gösterilebilir. SEK, eritrositlerin fibrinojen aracılığıyla kümeleşerek hematokrit konsantrasyonunun artması ve bunun TÖE tetkiki sırasında hiperekojen, sigara dumanı görünümü alması halidir. SEK, kan akımı ile çok ilişkilidir. Kan akımının yavaşladığı, stazın geliştiği hastalıklar (atriyal fibrilasyon , mitral darlık gibi) SEK için önemli predispozan faktörlerdir. SEK varlığı, bazı protrombotik faktörlerle (protrombin fragment 1 ve 2, fibrinopeptid A) çok anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (114). SEK, stroke için önemli bir risk faktörü olup ritim sinüs olsa dahi antikoagülan tedavi gereklidir (114).

2.1.11. Atriyal fibrilasyonda antitrombotik tedavi

2.1.11.1 AF’de İnme ve Tromboembolizm için risk faktörleri

Kohort verilerinin yanı sıra klinik çalışmaların warfarin verilmeyen kolları AF’ de artmış inme riski ile ilgili olabilecek klinik ve ekokardiyografik risk faktörlerini tanımlamıştır(115,116).

AF’ de inme risk faktörlerini kanıta dayalı olarak araştıran/ortaya koyan iki yeni sistematik derleme geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır (115,116). İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ila ciddi LV sistolik işlev bozukluğunun varlığı çok değişkenli analizde inme için bulunan tek bağımsız ekokardiyografik risk faktörüdür. TÖE’ de, LA trombüs varlığı (göreceli risk (RR) 2.5; $p=0.04$), kompleks aortik plaklar (RR 2.1; $P < 0.001$), spontan eko kontrast (RR 3.7; $P < 0.001$) ve düşük LAA hızları (≤ 20 cm/s; RR 1.7; $P < 0.01$) inme ve tromboembolizmin bağımsız öngördürücüleridir.

Paroksizmal AF’ si olan hastalar risk faktörleri varlığında, ısrarcı (persitant) veya kalıcı (permanent) AF ile benzer bir inme riskine sahip olarak kabul edilmelidirler (114).

“Tek başına AF” si olan – yani, hiçbir klinik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya ekokardiyografik bulgusu olmayan - 60 yaş altı hastalar 15 yıl boyunca %1.3 olarak tahmin edilen çok düşük bir kümülatif inme riski taşımaktadırlar. Ayrıca, risk faktörü tanımlamaları ve kategorizasyonu zaman içinde tutarsızlık göstermiştir. Örneğin, bir risk faktörü olarak yaş bir “evet/hayır” fenomeni değildir ve AF’ de inme riski 65 yaş öncesinde artmaya başlarken, 75 yaş ve üzeri AF hastalarının (hatta hiçbir ilişkili risk faktörü bulunmayan) belirgin bir inme riski taşıdığı ve aspirine göre vitamin K antagonistlerinden (VKA) yarar sağladığı açıkça gösterilmiştir (115,116).

Klinik verilere dayanan kalp yetersizliği tanısı, her zaman sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu göstermediğinden inme için tutarlı bir risk faktörü olmamıştır; yani, bir “kalp yetersizliği” etiketi mutlaka sistolik LV bozukluğu yansıtmayabilir. Orta ila ağır şiddette sistolik bozuklukta tromboembolizm riski açıkça görülürken, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde tromboembolizm riski daha zayıf olarak tanımlanmıştır(115, 116, 117).

Aterosklerotik damar hastalığı varlığı inme riskine katkıda bulunabilir. Miyokart enfarktüsü öyküsü ile artmış bir inme ve tromboembolizm riski çoğu çalışmada (hepsinde olmasa da) mevcuttur (118), ancak tek başına “anjina” tanısı güvenilir değildir çünkü bu tipte birçok hastada koroner kalp hastalığı mevcut değildir. Ayrıca, AF periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalarda kötü bir prognoza yol açmaktadır ve TÖE’ de desandan aortada kompleks aort plağı varlığı inme ve tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörüdür (114). Popülasyon çalışmalarından, kohort çalışmalarından, çalışma kohortlarından ve anketlerden elde edilen cinsiyet analizleri de kadın deneklerde daha yüksek tromboembolizm oranları ortaya koymaktadır. Kronik böbrek hastalığı AF’ de tromboembolizm riskini arttırabilir ancak bu tip hastalar aynı zamanda artmış mortalite ve kanama riski altındadır ve bu prospektif klinik çalışmalarda çalışılmamıştır.

Tirotoksikozu olan hastalar AF gelişim riski altındadırlar ancak inme riski daha çok eşlik eden klinik inme risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili olabilir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve amiloidoz gibi diğer durumlar inme için risk faktörleri olabilir ancak bunlar tromboprolaksiye ilişkin klinik çalışmalarda çalışılmamış veya bu çalışmalara dahil edilmemiştir.

Çeşitli klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çeşitli inme riski şemalarının yayınlanmasına yol açmıştır. Çoğu, inme riskini (yapay olarak) “yüksek”, “orta” ve “düşük” risk tabakalarına kategorize etmiştir. En basit risk değerlendirmesi **CHADS2 skorudur** (tablo 5). CHADS2 [kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup 2 puanın inme veya GİA öyküsü için ve 1’er puanın > 75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (119). CHADS2 skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.5’lik (aralık, 2.0-3.0) bir uluslararası normleştirilmiş oran (INR) hedefine ulaşmak için doza göre ayarlanmış bir yaklaşımda bir VKA ile kronik oral antikoagülasyon (OAK) tedavisi önerilmektedir (120). CHADS2 skorlarını şöyle sınıflandırmıştır: 0 = düşük risk; 1-2= orta düzeyde risk; ve >2 yüksek

risk. “**Majör**” risk faktörleri (geçmişte “yüksek” risk faktörleri olarak adlandırılan) geçmiş inme veya GİA, veya tromboembolizm ve ileri yaştır (≥ 75 yaş). Bazı valvüler kalp hastalığı tiplerinin varlığı (mitral darlık veya protez kalp kapakçıkları) bu tip “valvüler” AF hastalarını “yüksek risk” grubunda kategorize edecektir.

“**Klinik açıdan anlamlı majör olmayan**” risk faktörleri (geçmişte “orta düzeyde” risk faktörleri olarak adlandırılan) kalp yetersizliği [özellikle, bazen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq 40\%$ olarak tanımlanan, orta ila ağır düzeyde sistolik LV işlev bozukluğu], hipertansiyon veya diyabettir. Diğer “klinik açıdan anlamlı majör olmayan” risk faktörleri (geçmişte “daha az geçerliliği kanıtlanmış risk faktörleri” olarak adlandırılan) kadın cinsiyetini, 65-74 arası yaşı ve damar hastalığını (spesifik olarak, miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve PAH) içermektedir (120,121). Risk faktörlerinin kümülatif olduğunu ve iki veya daha fazla “klinik açıdan anlamlı majör olmayan” risk faktörünün eşzamanlı olarak mevcut olmasının antikoagülasyon gerektirecek kadar yüksek bir inme riskini oluşturacağını unutmamak gerekir (121).

Tablo 5. CHADS₂ skoru ve inme oranı

CHADS ₂ skoru	Hastalar (n = 1733)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl) ^a (%95 güven aralığı)
0	120	1.9 (1.2-3.0)
1	463	2.8 (2.0-3.8)
2	523	4.0 (3.1-5.1)
3	337	5.9 (4.6-7.3)
4	220	8.5 (6.3-11.1)
5	65	12.5 (8.2-17.5)
6	5	18.2 (10.5-27.4)

- a) Ayarlanmış inme oranı aspirin kullanımının varsayılmadığı çok değişkenli analizden elde edilmiştir; bu inme oranları 2001’de yayınlanan, hastaneye yatırılan AF hastalarının bir grubundan elde edilen ve bu hastalardaki riskin doğru şekilde değerlendirilmesine imkan verecek 5 ve 6 **CHADS₂ skorlu** hasta sayısının az olduğu verilere dayanmaktadır. İnme oranlarının genelde düştüğü göz önünde bulundurulduğunda, güncel hastaneye yatırılmayan gruplardaki gerçek inme oranları da bu değerlere göre farklılık gösterebilir. Gage BF ve ark.’dan uyarlanmıştır (122).

AF = atriyal fibrilasyon; CHADS₂ = Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı).

Valvüler olmayan AF’si olan hastalar için bu risk faktörüne dayalı yaklaşım bir kısaltma ile de ifade edilebilir: **CHA₂DS₂-VASc** [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)] (120). Bu şema 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya yaş ≥ 75

için verildiği ve 1'er puanın 65-74 arası yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet, yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik, damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve, geçmiş revaskülarizasyon, PAH' a bağlı amputasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (Tablo 6-7). Dolayısıyla, bu kısaltma antikoagülasyon uygulanıp uygulanmayacağına dair kararı etkileyebilecek ilave inme riski faktörlerini değerlendirerek CHADS2 şemasını genişletmektedir . CHA2DS2-VASc puanlamasının geçerliliği birçok kohortta kanıtlanmıştır (124); toplanan kanıtlar CHA2DS2-VASc puanlamasının 'gerçekten düşük riskli' AF hastalarının belirlenmesinde daha iyi olduğunu (125, 126, 127, 128) ve inme ile tromboemboli gelişecek hastaları tanımlamada en az CHADS2 gibi puanlamalar kadar, hatta daha iyi olduğunu göstermiştir (126, 129 ,130).

Tablo 6. Non-valvüler AF'de CHA2DS2-VASc skorlaması

Majör risk faktörleri	Skor
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu	1
Hipertansiyon	1
Yaş $\geq$ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/GİA/tromboembolizm	2
*Damar hastalığı	1
Yaş 65–74	1
Cinsiyet kategorisi (yani, kadın cinsiyeti)	1
Maksimum Skor	9

*: Geçmişte yaşanan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı

Tablo 7. CHA2DS2-VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranları

CHA2DS2-VASc skoru	Hastalar (n:7329)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl)*
0	1	% 0
1	422	% 1,3
2	1230	% 2,2
3	1730	% 3,2
4	1718	% 4
5	1159	% 6,7
6	679	% 9,8
7	294	% 9,6
8	82	% 6,7
9	14	% 15,2

*Lip ve ark.'a dayalıdır (123).

2. 1. 11. 2. Antitrombotik tedavi

Yapılan çalışmalarda, aritmisi olmayan kontroller ile karşılaştırıldığında romatizmal kalp kapak hastalığı (RKKH) olmayan AF'li hastalar (non-valvüler AF) için arteriyel emboli açısından rölatif riskte %2,3-3,9 'luk bir artış olduğu izlenmiştir (131). Valvüler AF hastalarında ise sağlıklı bir bireye göre 17 kat artmış tromboemboli riski olduğu hesaplanmıştır (131). Yapılan tüm kontrollü çalışmaların sonuçları itibariyle VKA' nin emboli riski 1 ve üzerinde olan AF hastalarına, hiçbir kontrendikasyon olmaması halinde verilmesi gerektiği ifade edilmiştir (120).

Tüm antiplatelet ajanları ve plasebo veya kontrol gruplarının karşılaştırmalarından elde edilen veriler meta-analize dahil edildiğinde, antiplatelet tedavi inmeyi %22 oranında (%95 GA 6-35) azaltmıştır. Aspirinin yararlı etkisinin çoğu plaseboya karşı aspirin 325 mg ile %42' lik bir inme riski azalması ortaya koyan, tek bir pozitif çalışma olan SPAF-I' in bulgularından elde edilmiştir. Ayrıca, aspirin 75 yaş üzeri kişilerde daha az etki göstermiş ve ağır veya nükseden inmeleri engellememiştir. Farmakolojik olarak, tama yakın platelet inhibisyonu aspirin 75 mg ile sağlanmaktadır. Bunun ötesinde, daha yüksek aspirin dozları ile gözlenen kanama oranlarının anlamlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, düşük dozda aspirin (<100 mg) yüksek dozlardan (300 mg gibi) daha güvenilirdir. Dolayısıyla, aspirin kullanılıyorsa, izin verilen aralığın (günlük 75 ila 100 mg) alt limitindeki dozların kullanılması makuldur (132).

Dokuz çalışmada VKA ve aspirin etkileri arasında doğrudan karşılaştırma yapılmış ve %39 oranında bir RR azalması ile, VKA' nın anlamlı olarak üstün olduğunu göstermiştir.

Birmingham Yaşlılarda Atriyal Fibrilasyon Tedavisi (BAFTA) çalışması, warfarin ve aspirin arasında majör kanama riskinde hiçbir fark olmaması ile, VKA' nın (hedef INR 2-3) ölümcül veya özürlülüğe neden olan inme (iskemik veya hemorajik), intrakraniyal hemoraji, veya klinik açıdan anlamlı arteriyel embolizmi içeren birincil sonlanım noktasının %52 oranında azaltılmasında günlük 75 mg aspirinden üstün olduğunu göstermiştir (133). Bu bulgu, ciddi kanama da dahil olmak üzere, warfarine göre (%6, P=0.002) aspirin ile (%33) anlamlı olarak daha fazla olumsuz olayın gözlemlendiği AF' si olan Seksenlik Kişilerde İnmenin Önlenmesi için Aspirine Karşı Warfarin adlı (WASPO) küçük çalışma ile uyumlu olmuştur (134).

Atriyal Fibrilasyonda Vasküler Olayların Önlenmesi için İrbesartan ile Klopidoğrel Çalışması – Warfarin kolu (ACTIVE W) çalışmasında, tedavi kolları arasında kanama

olayları açısından hiçbir fark bulunmaması ile, antikoagülasyon tedavi, klopidoğrel artı aspirin kombinasyonunda üstün olmuştur (RR azalması %40; %95 GA 18-56) (135). Aspirin Kolu (ACTIVE A) çalışması, öncelikle kombinasyon tedavisi ile inme oranında gözlenen %28' lik bir göreceli azalmaya bağlı olarak, tek başına aspirin tedavisine karşı aspirin-klopidoğrel alan hastalarda majör vasküler olaylarının azaldığını bulmuştur (RR 0.89; %95 GA 0.81–0.98; $P=0.01$) (136). Majör kanama VKA tedavisi ile görülenle geniş çapta benzer olacak şekilde, anlamlı olarak artmıştır (yıllık %1.3' e karşı %2.0; RR 1.57; %95 GA 1.29–1.92; $P<0.001$). Belirtmek gerekir ki, hastaların %50' si çalışmaya “doktorun VKA tedavisi için uygun bulmaması” nedeniyle girmiştir ve %23' ünde çalışmaya girişte kanama için bir risk faktörü mevcuttu. Dolayısıyla, aspirin artı klopidoğrel tedavisi büyük olasılıkla VKA tedavisinin uygun olmadığı zamanlarda bir ara önlem olarak kabul edilebilir ancak yüksek kanama riski taşıyan hastalarda VKA' nın bir alternatifi olarak kabul edilemez. Ayarlanmış dozda VKA' ya rağmen (INR 2.0-3.0) bir iskemik inme gelişen AF hastalarında, majör kanamada elle tutulur bir riskin yalnızca 3.5' in üzerine INR'lerde başladığı göz önünde bulundurulduğunda, bir antiplatelet ajanın ilave edilmesinden ziyade, antikoagülasyon yoğunluğunun 3.0-3.5' lik daha yüksek bir INR aralığına arttırılması düşünülebilir .

AF' de inmenin önlenmesi için çeşitli yeni antikoagülan ilaçlar – oral direkt trombin inhibitörleri (örn. dabigatran eteksilat ve AZD0837) ve oral faktör Xa inhibitörleri (örn. rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, YM150, vs.) olmak üzere iki sınıfta geniş çapta geliştirilmektedir. **Dabigatran eteksilate** ile uzun vadeli antikoagülan tedavisinin randomize değerlendirmesi (RE-LY) çalışmasında (137), dabigatran 110 mg b.i.d. daha düşük majör kanama oranları ile inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için VKA' dan kötü olmazken, dabigatran 150 mg b.i.d. VKA ile benzer majör hemoraji oranları ile daha düşük inme ve sistemik embolizm oranları ile ilişkilendirilmiştir (137). İnmelerin Önlenmesi için Asetilsalisilik Aside karşı Apiksaban (AVERROES) çalışması, kabul edilebilir bir güvenlik profili ile, VKA' yı tolere edemeyen veya VKA için uygun olmayan hastalarda günde bir kez uygulanan 81-324 mg aspirine karşı apiksaban 5 mg b.i.d. ile inmede ve sistemik embolizmde bir azalmaya ilişkin elde edilen net kanıtlara bağlı olarak erken dönemde durdurulmuştur (138).

Antitrombotik tedavi için güncel öneriler

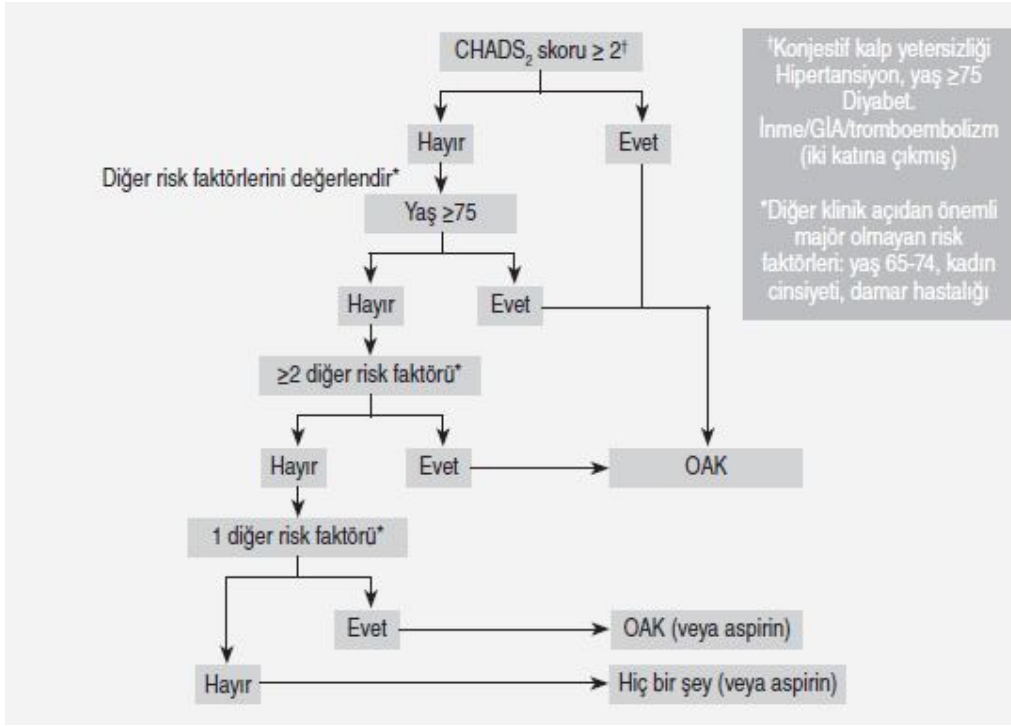
Tablo 8. AF' si olan hastalarda tromboprofilaksiye yaklaşım

Risk kategorisi	CHA2DS2-VASc skoru	Önerilen antitrombotik tedavi
Bir "majör" risk faktörü veya ≥ 2 "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	≥ 2	OAK*
Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	1	OAK* veya günlük 75-325 mg aspirin. Tercih edilen: aspirinden ziyade OAK
Risk faktörü yok	0	Günlük 75-325 mg aspirin veya hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması. Tercih edilen: aspirinden ziyade hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması.

* Oral antikoagülasyon uygun tedavi olduğunda, dabigatran ayarlanmış dozda VKA tedavisinin bir alternatifi olarak düşünülebilir.

CHADS2 inme risk sınıflama şeması, özellikle birinci basamak bakım doktorları ve uzman olmayan doktorlar için uygun olan, başlangıç için basit (veya kolay hatırlanan) bir inme riski değerlendirme aracı olarak kullanılmalıdır. CHADS2 skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.0-3.0 aralığında bir INR değerine ulaşmak için ayarlanmış bir dozda VKA tedavisi gibi kronik OAK tedavisi önerilmektedir.

CHADS2 skoru 0-1 olan hastalarda veya daha ayrıntılı bir inme riski değerlendirmesinin endike olduğu durumlarda, tromboembolizm için diğer risk faktörlerini de içeren, daha kapsamlı bir, faktöre dayalı yaklaşımın kullanılması önerilmektedir (*Tablo 8 ve Şekil 5*). Bu risk faktörüne dayalı yaklaşım CHA2DS2-VASc skoru şeklinde, puana dayalı bir skorlama sistemi olarak da ifade edilebilir (tanımlama için bkz. *Tablo 8*) (120). AF'de inmenin önlenmesine ilişkin birçok güncel klinik çalışma dahil edilme kriterlerinin bir parçası olarak bu ilave risk faktörlerinin bazılarını içermiştir (135-137)



Şekil 5. AF’ de inmenin önlenmesine yönelik oral antikoagülasyon kullanımı için klinik akış şeması. (AF = atriyal fibrilasyon; OAK = oral antikoagülasyon; GIA = geçici iskemik atak)

OAK’ nin düşünüldüğü tüm olgularda, hasta ile tedavinin olumlu ve olumsuz yanları tartışılmalı, kanama komplikasyonu riski, ayarlanmış kronik antikoagülasyonun güvenli şekilde sürdürülebilirliği ve hasta tercihlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bazı hastalarda – örneğin, başka hiçbir risk faktörü olmayan < 65 yaşındaki kadınlar (yani, bir CHA2DS2-VASc skoru 1) – OAK tedavisinden ziyade aspirin düşünülebilir. Oral antikoagülasyon uygun tedavi olduğunda, dabigatran ayarlanmış dozda VKA tedavisinin bir alternatifi olarak düşünülebilir. (i) Eğer bir hasta düşük bir kanama riski taşıyorsa (örn. HAS-BLED skoru 0-2; HAS-BLED skoru tanımlaması için bkz. Tablo 9), inme ve sistemik embolizm önlenmesinde iyileşmiş etkinliği göz önünde bulundurularak (ancak warfarin ile karşılaştırıldığında, daha düşük intrakraniyal hemoraji oranları ve benzer majör kanama olayı oranları), dabigatran 150 mg b.i.d. düşünülebilir (137); ve (ii) eğer bir hastada ölçülebilir bir kanama riski varsa (örn. HAS-BLED skoru ≥ 3), inme ve sistemik embolizm önlenmesinde benzer etkinlik göz önünde bulundurularak (ancak VKA’ ya karşı, daha düşük intrakraniyal hemoraji majör kanama olayı oranları), dabigatran eteksilat 110 mg b.i.d. düşünülebilir. (b) Bir “klinik açıdan önemli majör olmayan” inme riski faktörü olan hastalarda, inme ve sistemik embolizm önlenmesinde benzer etkinlik göz önünde bulundurularak (ancak VKA’ ya ve (büyük olasılıkla) aspirine karşı, daha düşük intrakraniyal hemoraji majör kanama olayı oranları), dabigatran eteksilat 110 mg b.i.d.

düşünülebilir (137). (c) Hiçbir inme riski faktörü olmayan hastalar (örn. CHA2DS2-VASc = 0) açıkça çok düşük risk altındadırlar, günlük 75-325 mg aspirin uygulanması veya hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması önerilmektedir. Mümkün olduğunda, bu hasta grubunda (yani, tek başına AF) aspirinin yararlarına ilişkin sınırlı sayıda veri ve başta kanama olmak üzere olumsuz etki potansiyeli göz önünde bulundurularak, aspirinden ziyade hiçbir antitrombotik tedavinin uygulanmaması düşünülmelidir.

Kanama riski

Kanama riski değerlendirmesi antikoagülasyona başlamadan önce hasta değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. AF' si olan daha yaşlı hastaların da antikoagüle edilmelerine rağmen, intraserebral hemoraji oranları güncel raporlarda tipik olarak %0.1 ila 0.6 arasında olmak suretiyle geçmişten önemli ölçüde daha düşüktür. Bu daha düşük antikoagülasyon şiddetini, daha dikkatli doz düzenlemesini veya daha iyi hipertansiyon kontrolünü yansıtabilir. İntrakraniyal kanama >3.5-4.0' lık INR değerleri ile artmaktadır ve daha düşük INR düzeylerine karşı 2.0 ila 3.0 arasında INR değerlerinde kanama riskinde hiçbir artış gözlenmemektedir (140).

Tablo 9. HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler

Harf	Klinik özellikler *	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer işlevi (her biri 1 puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR'ler	1
E	Yaşlılar (örn., yaş >65)	1
D	İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1

*Hipertansiyon 160 mmHg'nin üzerinde sistolik kan basıncı olarak tanımlanmaktadır. "Anormal böbrek işlevi" kronik diyaliz veya böbrek naklinin bulunması veya serum kreatinin ≥ 200 mmol/L olarak tanımlanmaktadır. "Anormal karaciğer işlevi" kronik karaciğer hastalığı (örn., siroz) veya biyokimyasal anlamlı karaciğer hasarı kanıtı (örn., aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz/alkalin fosfataz >3 x üst normal limit ile birlikte, bilirubin >2 x üst normal limit vs.). "Kanama" geçmişe ait kanama öyküsünü ve/veya kanama diyatezi, anemi gibi kanama yatkınlığını referans almaktadır. "Labil INR'ler" terapötik aralıkta geçen zamanın düşük olması (yani, <60) veya stabil olmayan/yüksek INR'leri referans almaktadır. İlaç/alkol kullanımı antiplatelet ajanlar, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar gibi eşzamanlı ilaç kullanımı veya alkol kötüye kullanımı referans almaktadır.

INR = uluslararası normalleştirilmiş oran. Pisters ve ark.'dan uyarlanmıştır (139).

Antikoagülasyon uygulanmış hastalarda kanama riski için çeşitli kanama riski skorları onaylanmıştır ancak bunların tümü kanama risklerinin değerlendirilmesinde ve

çoğunlukla majör kanama riski için, düşük, orta ve yüksek risk sınıflarına kategorizasyon için farklı modalitelere sahiptir. Özellikle yaşlı bireylerde, aspirinin ile gözlenen majör kanama riskinin VKA ile gözlenen ile benzer olduğunun varsayılması makuldur (133).

EuroHeart Anketi' ne ait AF' si olan 3978 Avrupalı deneği içeren bir "gerçek yaşam" grubu kullanılarak, yeni bir basit kanama riski skoru, **HAS-BLED** (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol) elde edilmiştir (*Tablo 9*) (139). AF hastalarında kanama riskinin değerlendirilmesi için ≥ 3 şeklindeki bir skorun "yüksek riski" gösterdiği HAS-BLED skorunun kullanılması mantıklı gibi görünecektir ve VKA veya aspirin olmasına bakılmaksızın, antitrombotik tedaviye başladıktan sonra hastanın dikkatlice ve düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir.

Optimal uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)

Güncel olarak, antikoagülan düzeyi gerçek protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen INR ile ifade edilmektedir. Düşük INR' ler ile inme riski ve yüksek INR' ler ile artan bir kanama riski arasında bir dengeye ulaşmaya dayalı olarak, valvüler olmayan AF'si olan hastalarda inmenin ve sistemik embolizmin önlenmesi için 2.0-3.0' lık bir INR muhtemelen optimal aralıktır (141).

VKA ile antikoagülasyonda yaşanan birçok sorundan biri INR' deki yüksek birey içi ve bireyler arası değişkenliktir. VKA' lar ayrıca anlamlı ilaç, gıda ve alkol etkileşimlerine sahiptir. Ortalamada, hastalar kontrollü klinik çalışmalarda zamanın %60-65' inde 2.0-3.0' lık bir amaçlanan INR aralığında kalabilirler ancak birçok "gerçek yaşam" çalışması bu değerın <%50 olabileceğini düşündürmektedir. Aslında, zamanın <%60' ında terapötik aralığın altında olduğunda hastalar için VKA' nın yararı tamamen ortadan kalkabilir (141).

Yaşlılar için daha düşük bir hedef INR aralığı (1.8-2.5) önerilirken, bu herhangi bir büyük çalışma kaynaklı kanıt temeline dayanmamaktadır. Grup çalışmaları 1.5-2.0' lık INR' de inme riskinde 2 katlık bir artışı düşündürdüğü için < 2.0 olan bir INR önerilmemektedir (141).

Aralık dahilindeki INR' nin idamesi, güvenliliği ve etkinliği, özellikle sitokrom P450 2C9 geni (*CYP2C9*) ve K vitamini epoksit redüktaz kompleks 1 geni (*VKORC1*) başta olmak üzere, VKA tedavisinin farmakogenetiğinden etkilenebilir. *CYP2C9* ve *VKORC1* genotipleri warfarin dozu gereksinimlerini etkileyebilirken, *CYP2C9* varyantı genotipleri kanama olayları ile ilişkilendirilmektedir. Valvüler olmayan AF' si olan tipik

hastalar için maliyet-etkinlikten uzak olan sistematik genotipleme çoğunlukla gerekli değildir ancak VKA tedavisine başlayan yüksek hemoraji riski taşıyan hastalarda maliyet-etkili olabilir (141).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamızda Ocak 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve/veya kliniğinde yatan AF tanılı 200 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmada Valvüler AF' li olgular dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Hasta dosya kayıtları ve hastane sistemi üzerinden hastaların adı, soyadı, protokol numarası, telefon numarası, adres bilgileri, yaş, cinsiyet bilgileri, boy, kilo, AF türleri, eşlik eden hastalıklar (DM, HT, KAH, KY, İKMP, DKMP , HKMP, Tirotoksikoz, İskemik/Hemorajik İnme, GİA, Sistemik Emboli), kullandıkları ilaçlar, OAK ve/veya antiagregan tedavi kullanımları, OAK tedavi almama nedenleri, başvuruda ortalama INR değerleri, rutin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile ekokardiyografi bilgilerine ulaşıldı.Hastalar telefon numaralarından aranarak eksik bilgilerine ulaşıldı.

Hastaların iskemik inme riskinin hesaplanması için CHA2DS2-VASc, CHADS2 skorları belirlendi.

Hastaların CHA2DS2-VASc skorlamasında kullanılan değerler;

- 1) Kalp yetmezliği (1 puan)
- 2) Hipertansiyon (1 puan)
- 3) Yaş >75 (2 puan)
- 4) Diabetüs Mellitüs(1 puan)
- 5) Stroke (inme) öyküsü (2 puan)
- 6) Vasküler hastalık (koroner arter hastalığı, karotis arter hastalığı, periferik arter hastalığı) (1 puan)
- 7) Kadın cinsiyet (1 puan)

Hastaların CHADS2 skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler;

- 1) Kalp yetmezliği (1 puan)
- 2) Hipertansiyon (1 puan)
- 3) Yaş>75 (1 puan)
- 4) Diabetüsmellitüs(1 puan)
- 5) Stroke öyküsü (2 puan)

Hastaların kanama riskinin belirlenmesi için HASBLED skoru hesaplandı.

Hastaların HASBLED skorunun hesaplanmasında kullanılan parametreler;

- 1) HT (Sistolik TA>160 mmhg) (1 puan)
- 2) Anormal renal/hepatik işlev (anormal renal fonksiyon; kronik dializ hastası veya renal transplant hastası veya serum kreatinin değeri>200 mmol/l, anormal karaciğer işlevi; kronik karaciğer hastalığı (ör;siroz) veya biokimyasal anlamlı karaciğer hasarı kanıtı (AST/ALP nin normal üst sınırının 3 katından fazla artması, bilirubinin normal üst sınırının 2 katından fazla artması) (her biri 1 puan)
- 3) Stroke (inme) (1 puan)
- 4) Kanama (geçmişe ait kanama öyküsünü ve/veya kanama diatezi, anemi gibi kanama yatkınlığı) (1 puan)
- 5) Labil INR (warfarin kullanıp zamanının %60 dan fazlasında INR' nin terapetik aralığın dışında olması veya stabil olmayan/yüksek INR' lerin referans alınması) (1 puan)
- 6) Yaş>65 (1 puan)
- 7) İlaç veya alkol kullanımı (ilaç kullanımı; antiplatelet ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçların birlikte kullanımı gib) (her biri 1 puan)

Kapak hastalığı ve kalp yetmezliği transtorasik ekokardiyografi sonuçlarına göre değerlendirildi. Daha önce koroner anjiyografi yapılan, koroner arter bypass greft operasyonu ve/veya balon anjioplasti/stent yerleştirme işlemi yapılan hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi. Takip süresince bakılan INR değerlerinde terapötik aralık 2.0-3.0 kabul edildi. Yaş gruplaması yapılırken AF Tanı-Tedavi Klavuzlarının kabul ettiği 65-74 yaş arası ve 75 yaş üstü olmak üzere risk grupları belirlendi.

Atriyalfibrilasyon tanısı için başvuru esnasında 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV ile çekilen 12 derivasyonlu EKG kaydında p dalgası yokluğu ve dakikada 350-600 hızındaki f dalgalarının varlığı ve QRS kompleksleri aralarının mutlak düzensizliği ölçütleri ile tanımlandı.

3.2. İstatistiksel analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science for Windows) 14.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırma için Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde değişkenlerin ilişkisi Backward Binary ve Forward Stepwise Logistic Regresyon analiziyle araştırıldı. İstatistiksel analizler yapılırken $p < 0.05$ değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

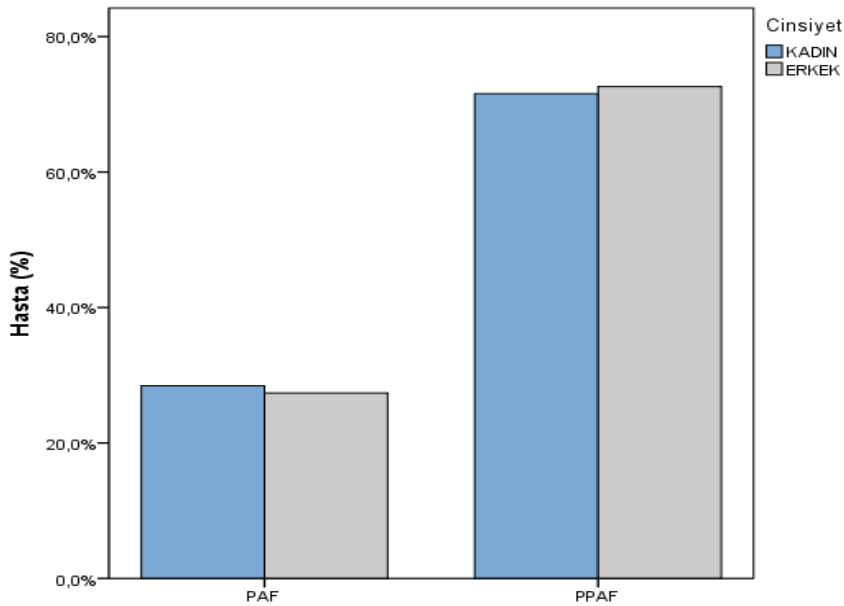
4.1. Hastaların özellikleri:

Çalışmaya alınan 200 hastanın 144' ü (% 72) persistent/permanent AF (PPAF), 56' sı (% 28) paroksizmal AF (PAF) ' idi. Hastaların 116' sı (%58) kadın, 84' ü (%42) erkekti.

PAF' lı olgularla PPAF' li olgular arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Kadın ve erkek hastaların çoğunda PPAF mevcuttu. PAF' lı 23 erkek (%27,4), 33 kadın (%28,4), PPAF' li 61 erkek (%72,6), 83 kadın (%71,6) hasta mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 10. PAF ve PPAF' li olgularda erkek ve kadın cinsiyet dağılımı.
(PAF;paroksizmal AF, PPAF;persistent-permanent AF. n;kişi sayısı)

	PAF n, %	PPAF n, %	P
KADIN	33 (%28,4)	83 (%71,6)	>0,05
ERKEK	23 (%27,4)	61 (%72,6)	



Şekil 6. PAF ve PPAF' li grupların cinsiyet dağılımı. PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistent-permanent AF.

75 yaş üstü 61 hasta (% 30,5), 65-74 yaş arası 83 hasta (%41.5) ' ydı. Geri kalan 56 hasta (%28) 65 yaşın altındaydı.

Tüm hastaların ortalama yaşları $68,72 \pm 11,67$ yıl. PAF' lı olguların ortalama yaşı $63,94 \pm 12,39$ yıl PPAF' li olguların ortalama yaşı $70,57 \pm 10,86$ yıl her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$).

Hastaların ortalama BMI $28,19 \pm 5,91$, PAF' lı olguların ortalama BMI $27,3 \pm 6,39$ PPAF' li olguların ortalama BMI $28,3 \pm 5,73$ her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p: 0,692$). Ancak daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu olarak BMI her iki grupta da yüksek bulundu.

Hastaların ortalama CHA2DS2-VASc skoru $3,52 \pm 1,72$ PAF' lı olguların ortalama CHA2DS2-VASc skoru $2,67 \pm 1,68$ PPAF' li olguların ortalama CHA2DS2-VASc skoru $3,85 \pm 1,63$ olup her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). (Tablo 11)

Tablo 11 . PAF ve PPAF' li olgularda CHA2DS2-VASc skoru karşılaştırılması

(PAF;paroksizmal AF, PPAF;persistent-permanent AF, $p < 0,05$ anlamlı)

		Ortalama	Standart sapma	P
CHA2DS2 VASc Skoru	Tüm hastalar	3,52	$\pm 1,72$	
CHA2DS2 VASc Skoru	PAF	2,6786	1,68531	$< 0,001$
	PPAF	3,8542	1,63429	

Ortalama CHADS2 skoru $1,79 \pm 1,24$. PAF' lı olguların ortalama CHADS2 skoru $1,16 \pm 0,94$ PPAF' li olguların ortalama CHADS2 skoru $2,04 \pm 1,26$ olup her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). (Tablo 12)

Tablo 12. PAF ve PPAF' li olgularda CHADS2 skoru karşılaştırılması.

(PAF; paroksizmal AF, PPAF;persistent-permanent AF, $p < 0,001$)

		Ortalama	Standart sapma	P
CHADS2 Skoru	(Tüm hastaların)	1,7950	1,2493	
CHADS2 Skoru	PAF	1,1607	,94920	$< 0,001$
	PPAF	2,0417	1,26753	

CHA2DS2-VASc skorlamasına göre inme risk faktörleri kabul edilen; kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş > 75 , diabetes mellitus , stroke (inme), vasküler hastalık, yaş 65-74, kadın cinsiyet PAF ve PPAF olmak üzere her iki grupta da karşılaştırıldı.

Kalp yetmezliği PAF' lı olguların %19,6' sında PPAF' li olguların %43,1' inde görülmekteydi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi ($p: 0,002$). PAF' lı olgular ile

PPAF' li olgular arasında kalp yetmezliği açısından anlamlı farklılık bulunduğu gibi iskemik kardiyomyopati açısından da anlamlı fark izlendi (p:0,037). Ancak her iki grup arasında dilate kardiyomyopati açısından anlamlı fark izlenmedi (p;0,092).

Hipertansiyon, AF hastaları için inme risk faktörü olarak kabul edilen risk faktörleri arasında en sık görüleni (%67) olmakla birlikte PAF' lı olguların %60,7' sinde PPAF' li olguların %69,4' ünde görölmekteydi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,238).

Yaş>75 tüm olguların %30,5' inde görölürken , PAF' lı olguların %16,1' inde PPAF' li olguların %36,1' inde görölmekteydi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi (p;0,006). Çalışmamızda PPAF' li olguların anlamlı olarak daha yaşlı popölasyon olduğu göröldü..

Diabetes mellitus tüm olguların %22' sinde görölürken, PAF' lı olguların %14,3' ünde PPAF' li olguların %25' inde görölmekteydi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p;0,101).

İnme/TİA tüm olguların %11,5' inde görölürken, PAF' lı olguların %3,6' sında PPAF' li olguların %14,6' sında görölmekteydi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi (p:0,028).

Koroner arter hastalığı tüm hastaların %45,5' inde, PAF' lı olguların %39,3' ünde PPAF' li olguların %47,9' unda görölmekteydi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,271).

Tablo 13. PAF ve PPAF' li grupların sosyodemografik bilgilerinin karşılaştırılması.
(PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF. *:p<0,05 anlamlı , n;kişi sayısı)

	PAF	PPAF	P
Ortalama Yaş (yıl)	63,94±12,39	70,57±10,86	<0,001*
Boy (cm)	163,65±10,26	161,24±10,40	0,145
Ağırlık (kg)	74,27±15,30	73,48±15,75	0,751
BMI (kg/m2)	27,93±6,39	28,30±5,73	0,692
Kadın cinsiyet n,%	33(%58,9)	83(%57,6)	>0,05
Erkek Cinsiyet n,%	23(%41,1)	61(%42,4)	>0,05
KKY n,%	11(%19,6)	62(%43,1)	0,002*
HT n,%	34 (%60,7)	100(%69,4)	0,238
Yaş>75 n,%	9(%16,1)	52(%36,1)	0,006*
DM n,%	8(%14,3)	36(%25)	0,101
İnme/TİA n,%	2(%3,6)	21(%14,6)	0,028*
KAH n,%	22(%39,3)	69(%47,9)	0,271
Yaş 65-74 n,%	22(%39,3)	61(%42,4)	0,692
Sigara n,%	12(%21,4)	18(%12,5)	0,112
İskemik KMP n,%	5(%8,9)	31(%21,5)	0,03*
Dilate KMP n,%	2(%3,6)	16(%11,2)	0,09
HKMP n,%	0(%0)	1(%0,7)	0,532
Tirotoksikoz n,%	5(%8,9)	13(%9)	0,982

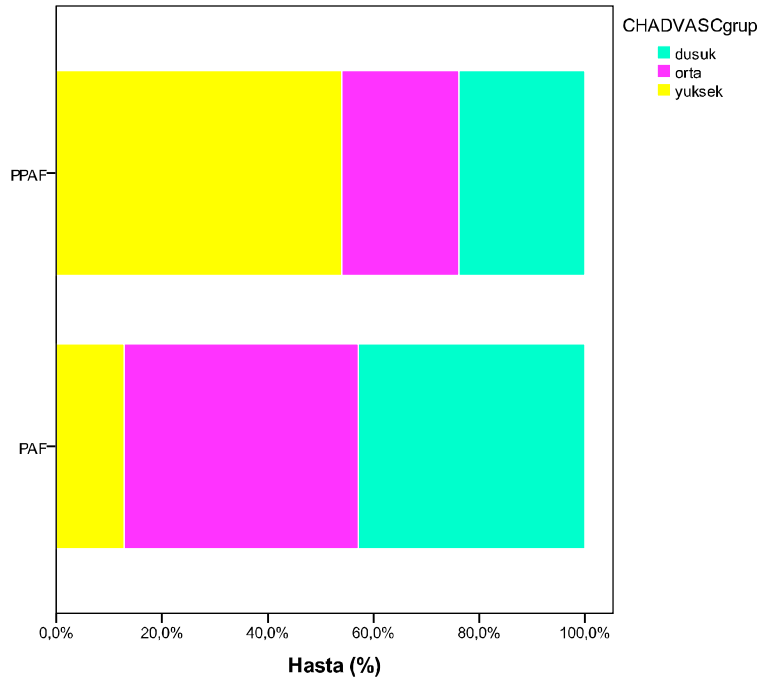
PAF' lı olgular ve PPAF' li olgular kendi içinde CHA2DS2-VASc skorlarına göre gruplara ayrıldı. CHA2DS2-VASc skoru < 1 olanlar klinik risk grubu düşük, 1 olanlar orta, ≥ 2 olanlar klinik risk grubu yüksek olarak belirlendi.

PAF' lı hastalar ile PPAF' li olguların CHA2DS2 -VASc risk gruplarına göre Düşük-Orta risk gruplarının karşılaştırılmasında stroke riski açısından anlamlı fark izlenmedi (p:0,577). Düşük-Yüksek riskli gruplarının karşılaştırılmasında stroke riski açısından anlamlı fark izlendi (p<0,001). Orta-Yüksek riskli gruplarının karşılaştırılmasında stroke riski açısından anlamlı fark izlendi (p<0,001). (Tablo 14)

Hastaların CHA2DS2 VASc skorları ile doğru orantılı olarak stroke meydana gelme riski artmaktadır.

Tablo 14. PAF ve PPAF' li olguların CHA2DS2-VASc gruplarının stroke riski açısından karşılaştırılması. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF. *ikili grup karşılaştırılmasında; Düşük- Orta risk grubu arasındaki p: 1 Düşük-Yüksek risk grubu arasındaki p:0,001 ve Orta-Yüksek risk grubu arasındaki p<0,001 n;kişi sayısı)

	Düşük risk grubu (n,%)	Orta risk grubu (n,%)	Yüksek risk grubu (n,%)	P*
PAF	9(%16,1)	16(%28,6)	31(%55,4)	<0.001
PPAF	5(%3,5)	8(%5,5)	131(%91)	



Şekil 7. PAF ve PPAF' li grupların CHA2DS2-VASc gruplarının karşılaştırılması. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

PAF' lı olgular ve PPAF' li olgular kendi içinde CHA2DS2 VASc skorlarına göre düşük-orta riskli klinik grup ve yüksek riskli klinik grup olarak belirlendi. Düşük-orta riskli klinik gruplar CHA2DS2 VASc skoru < 2 olanlar, yüksek riskli klinik grup CA2DS2VASc skoru ≥ 2 olanlar olarak belirlendi. PAF' lı olgularda düşük-orta riskli klinik grup (25 hasta, %44,6) ile yüksek riskli grup (31 hasta, %55,4) arasında stroke riski açısından anlamlı fark izlenmedi (p;0,423). PPAF' li olgularda düşük-orta riskli grup (12 hasta, %8,3) ile yüksek riskli grup (132 hasta, %91,7) arasında stroke riski açısından anlamlı fark izlendi (p<0,001). (Tablo 15)

Tablo 15. PAF ve PPAF’li grupların CHA2DS2-VASc skoruna göre klinik risk gruplarının stroke riski açısından karşılaştırılması.
(PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

	Düşük-orta riskli klinik grup	Yüksek riskli klinik grup	P değeri
PAF	25(%44,6)	31(%55,4)	0,423
PPAF	12(%8,3)	132(%91,7)	<0,001

Hastaların ortalama HASBLED skoru $1,95 \pm 1,17$ PAF lı olguların ortalama HASBLED skoru $1,32 \pm 1,02$ PPAF li olguların ortalama HASBLED skoru $2,20 \pm 1,14$ olup her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. ($p < 0,001$) (Tablo 16)

Tablo 16. PAF ve PPAF’li grupların HASBLED skoruna göre karşılaştırılması.

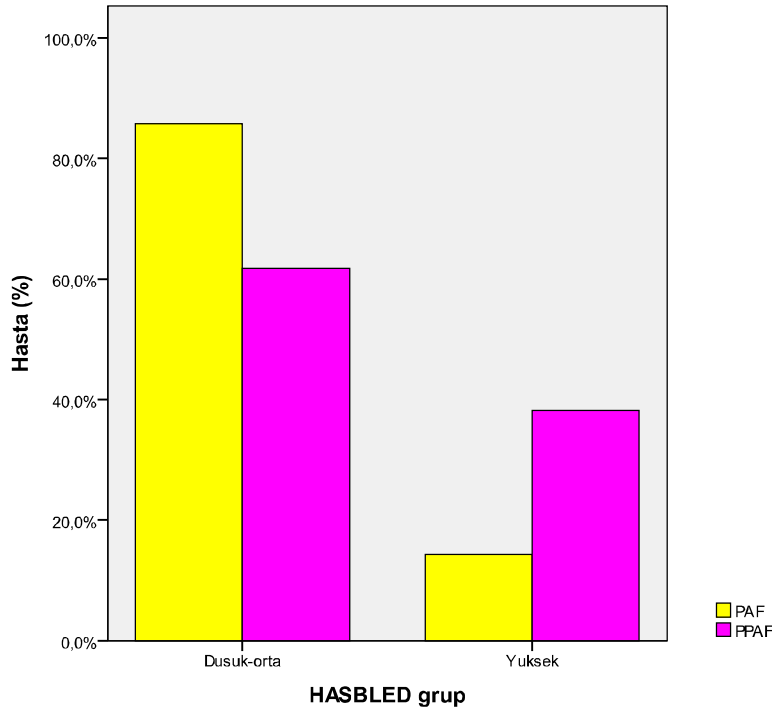
(PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

		Ortalama	Standart sapma	P
HasBled Skoru	Tüm hastaların	1,9550	1,1789	
HasBled Skoru	PAF	1,3214	1,02881	<0,001
	PPAF	2,2014	1,14403	

Hastalar, HASBLED skoruna göre düşük-orta ve yüksek riskli klinik gruplara ayrıldı. HASBLED skoru ≤ 2 olanlar düşük-orta riskli klinik grup ve HASBLED skoru ≥ 3 olanlar yüksek riskli klinik grup olarak belirlendi. HASBLED skoru düşük-orta riskli klinik grup olan PAF lı olgular (48 kişi) ile PPAF’li olgular (89 kişi) arasında anlamlı fark izlendi ($p < 0,001$). HASBLED skoru yüksek riskli klinik grup olan PAF lı olgular (8 kişi) ile PPAF’li olgular (55 kişi) arasında anlamlı fark izlendi ($p < 0,001$). (Tablo 17)

Tablo 17. PAF ve PPAF’li grupların HASBLED skoruna göre klinik risk gruplarının karşılaştırılması. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

HASBLED SKORU	PAF n;kişi ,%	PPAF n;kişi,%	P
DÜŞÜK-ORTA RİSKLİ KLİNİK GRUP	48 (%85,7)	89(%61,8)	<0,001
YÜKSEK RİSKLİ KLİNİK GRUP	8(%14,3)	55(%38,2)	<0,001



Şekil 8. PAF ve PPAF’ li grupların HASBLED skoruna göre klinik gruplarının karşılaştırılması. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

Bu sonuç PAF’ lı olguların eşlik eden hastalıklarının daha az olduğunu ve PPAF’ li olguların ise eşlik eden hastalıklarının daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

HASBLED skorunun hesaplanmasında kullanılan parametrelerden en sık olanı yaşın 65 in üstünde olmasıydı, hem PAF hem de PPAF’ lı olgularda.

PAF lı olguların %51,8’ inde yaş > 65 ve PPAF’ li olguların %73,5’ inde yaş > 65 izlendi. Her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,011$).

PAF’ lı olgularda kanama öyküsü yokken PPAF’ li olguların %7,6’ sında kanama öyküsü mevcuttu. Her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,033$).

PAF’ lı olgularda anormal renal/hepatik işlev %12,5’ inde görülürken PPAF’ li olguların %32,7’ inde görüldü. Her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,014$).

PAF’ lı olgulardan 7 kişi warfarin kullanmakta olup PPAF’ li olgulardan 46 kişi warfarin kullanmaktadır. Her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,001$).

PAF’ lı olgulardan 2 kişide INR efektif olup PPAF’ li olgularda 22 kişide INR efektif. Her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). (Tablo 18)

Tablo 18. PAF ve PPAF' li grupların warfarin kullanımı ve etkinliğinin karşılaştırılması. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

	PAF(n;kişi)	PPAF(n;kişi)	P değeri
Warfarin alan	7	46	<0,001
INR efektif	2	22	<0,001

Hastaların 98' i ASA, 15' i klopidoğrel kullanmaktaydı. PAF' lı olguların 24' ü ASA kullanırken PPAF' li olguların 74' ü ASA kullanmaktaydı, her 2 grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p;0,278). PAF' lı olgulardan 1 kişi klopidoğrel kullanırken PPAF' li olgulardan 14 kişi klopidoğrel kullanmaktaydı, her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi (p;0,031). (Tablo 22.)

Hastaların 39' u digoksin kullanmaktaydı. PAF' lı olguların 4' ü ve PPAF' li olguların 35' i digoksin kullanmaktaydı, her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi (p;0,006). (Tablo 22.)

Hastaların 108' i ACE/ARB kullanmaktaydı. PAF' lı olguların 23' ü ve PPAF' li olguların 85' i ACE/ARB kullanmaktaydı, her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi (p;0,022).

Hastaların 95' i diüretik tedavi almaktaydı. PAF' lı olguların 14' ü (%25,5), PPAF' li olguların 81' i (%56,3) diüretik tedavi almaktaydı ve her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi (p<0,001). (Tablo 22.)

Hastaların ortalama EF %48,30±13,25. En düşük EF %15 saptanırken en yüksek EF %65 saptandı. PAF lı olguların ortalama EF %54,01±10,41 PPAF li olguların ortalama EF %46,10±13,60 ve her iki grup arasında anlamlı fark izlendi.(p<0,001) (Tablo 19)

Tablo 19. PAF ve PPAF'li grupların EF (%) değerleri ile karşılaştırılması.
[PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF. EF; Ejeksiyon Fraksiyonu (%)]

		Ortalama	Standart sapma	P değeri
EF %	Tüm Hastaların	48,3200	13,25163	
EF %	PAF	54,0179	10,41937	<0,001
	PPAF	46,1042	13,60004	

Hastaların ortalama LA çapları ortalama 4,75±3,14 cm. PAF lı olguların ortalama LA çapı 4,03±0,61 cm PPAF li olgularda ortalama LA çapı 5,03±3,65 cm. her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi.(p;0,043) (Tablo 20-21)

Tablo 20. Tüm hastaların LA çapı değerleri

LA çapı (cm)	
Ortalama	4,7565
Std. Sapma	3,14918
Minimum	2,80
Maximum	48,00

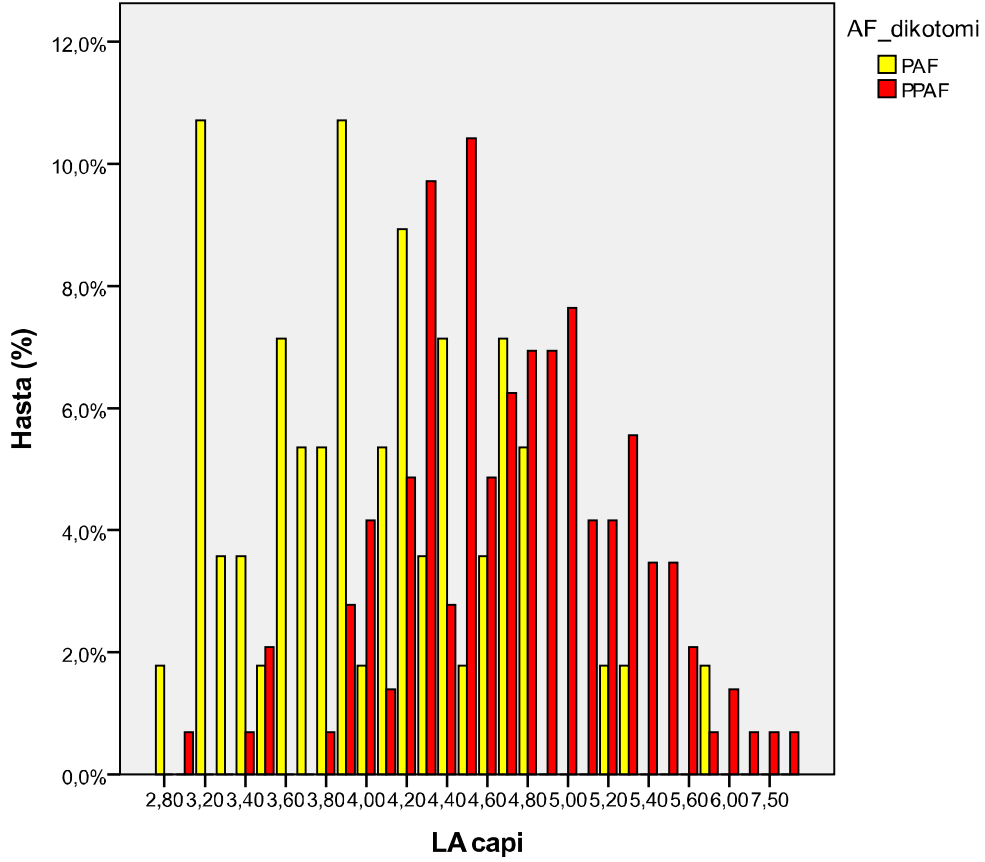
Tablo 21. PAF ve PPAF' li grupların LA çaplarının (cm) karşılaştırılması.

(PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF LA; sol atriyum)

		Ortalama	Standart sapma	P değeri
LA çapı (cm)	PAF	4,0339	,61089	0,043
	PPAF	5,0375	3,65699	

Tablo 22. PAF ve PPAF' li gruplardaki hastaların kullandığı ilaçların karşılaştırılması. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

	PAF	PPAF	P
Warfarin	7(%12,5)	46(%31,9)	<0,001*
ASA	24(%42,9)	74(%51,4)	0,278
Klopidogrel	1(%1,8)	14(%9,7)	0,031*
B bloker	24(%42,9)	79(%54,9)	0,127
Non dihidropridin CCB	4(%7,1)	17(%11,9)	0,327
Amiadaron	0	3(%2,1)	0,270
Statin	6(%10,7)	16(%11,1)	0,571
Digoxin	4(%7,1)	35(%24,3)	0,006*
ACEİ/ARB	23(%41)	85(%59)	0,022*
Diüretik	14(%25,5)	81(%56,3)	<0,001*
Alfa bloker	0	4(%2,8)	0,208
Dihidropridin CCB	2(%3,6)	18(%12,5)	0,059
Nitrat	1(%1,8)	3(%2,1)	0,883



Şekil 9. PAF ve PPAF’ li gruplarının LA çapının (cm) dağılımı. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF.)

LA çapının artması ile PPAF’ li olgu sayısının arttığı görülmekte. Normal LA çaplarında PAF’ lı olguların daha çok olduğu görülmekte. (şekil 9.) Bu durum yapılmış olan diğer çalışmalar ile uyumlu olarak görülmekte.

Hastaların tam kan ve biyokimya değerleri karşılaştırıldı. PAF ve PPAF’ li olgularda tam kan parametrelerinden NLR, platelet, RDW değerlerinde anlamlı fark izlendi ($p<0,05$).

PAF’ lı ve PPAF’ li olgularda biyokimya parametreleri karşılaştırıldı. Üre, ALT, ürik asit, indirekt bilirubin, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, glukoz, GGT, CRP, INR değerleri arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). (Tablo 23)

Tablo 23. PAF ve PPAF’ li grupların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması. (PAF; Paroksizmal AF, PPAF; persistant-permanent AF. *P< 0,05 anlamlı)

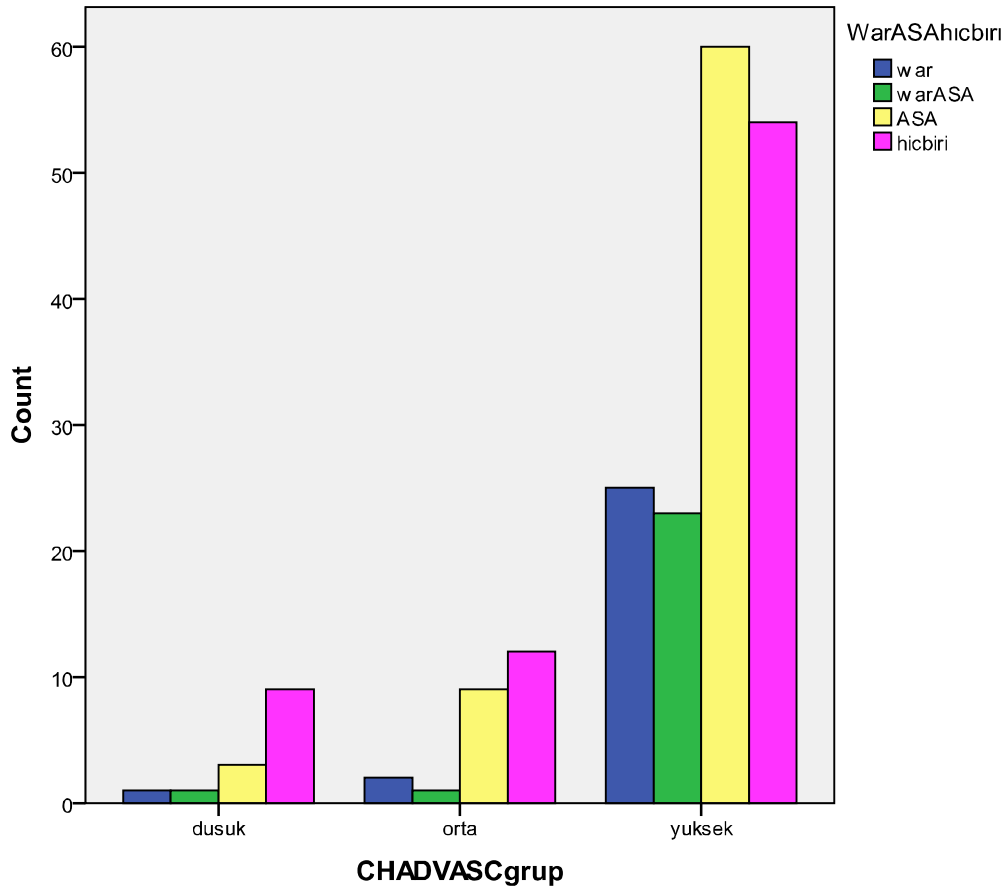
	PAF	PPAF	P Değeri
Üre	46,05±29,44	65,94±44,31	<0,001 *
Glukoz	125,44±49,37	138,92±51,63	0,046*
ALT	23,87±21,73	32,62±40,54	0,046*
Ürik asit	5,89±1,86	7,57±2,76	<0,001 *
CRP	1,71±2,94	3,23±4,54	0,006*
İndirektbilirubin	0,48±0,28	0,69±0,49	<0,001 *
GGT	35,32±27,65	62,00±63,20	<0,001 *
Trigliserid	139,82±83,06	110,53±50,04	0,016*
HDL	41,45±21,91	34,27±12,32	0,024*
Total kolesterol	172,01±44,21	147,20±40,57	<0,001 *
LDL	104,72±33,52	91,13±31,16	0,007*
INR Değeri	1,28±0,60	1,54±0,79	0,014*
Platelet	258±66	232±79	0,028*
RDW	16,24±1,69	16,98±2,24	0,026*
NLR	3,56±3,18	4,68±3,95	0,040*
WBC	8,62±2,92	8,88±3,15	0,587
HGB	13,23±1,73	12,69±1,97	0,076
HCT	39,01±5,03	37,37±7,04	0,113
MPV	8,94±1,89	8,77±1,60	0,540
NEU	5,73±2,78	6,41±2,97	0,143
Lenfosit	2,0±0,79	1,76±0,90	0,075
Monosit	0,71±0,56	0,74±0,50	0,978
Bazofil	0,07±0,03	0,07±0,05	0,839
Eozinofil	0,15±0,13	0,12±0,11	0,266
Creatinin	0,98±0,87	1,18±0,76	0,149
AST	34,10±24,87	36,87±34,82	0,704
Total Bil.	0,88±0,78	1,16±0,85	0,520
fT3	4,37±1,31	4,13±2,77	0,232
fT4	17,35±7,34	18,10±5,50	0,439
TSH	1,69±1,45	1,59±1,46	0,642
Ptz	16,11±7,52	18,82±10,15	0,071
PLR	145,88±58,85	154,95±85,19	0,466

PAF ve PPAF’ li olgular arasında anlamlı farklılık arz eden parametreler ile yapılan logistik regresyon analizinde PPAF için bağımsız prediktif değerler; LA çapı, HASBLED skoru, GGT değeri bulundu. (Tablo 24.)

Tablo 24. PPAF’li olguların Logistik regresyon analizi.

(PPAF; persistant-permanent AF. *P< 0,05 anlamlı)

		P
Adım 1	Yas	,434
	CHA2DS2 VASC Skoru	,486
	HASBLED Skoru	,014*
	EF	,784
	LA Çapi	,000*
	PLT	,985
	RDW	,817
	URE	,924
	UrikASit	,478
	InndBIL	,136
	Trig	,144
	GGT	,021*
	CRP	,298
	NLR	,752



Şekil 10. CHA2DS2-VASc gruplarına göre hastaların antiagregan-antikoagulan alıp-almama durumu.

PAF ve PPAF' li gruplar warfarin ve ASA kullanımına göre karşılaştırıldı. Sadece warfarin alanlar, sadece ASA alanlar, hem warfarin hem ASA alanlar ve hiçbirini almayanlar PPAF' li grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). (Tablo 25.)

Tablo 25. CHA2DS2-VASc gruplarına göre hastaların antiagregan-antikoagulan alıp-almama durumu (n; kişi sayısı , %; yüzde oran)

			Sadece Warfarin alanlar	Warfarin ve ASA alanlar	Sadece ASA alanlar	War/ASA almayanlar	Toplam
CHA2DS2-VASCgrup	Düşük		1	1	3	9	14
			7,1%	7,1%	21,4%	64,3%	100,0 %
	Orta		2	1	9	12	24
			8,3%	4,2%	37,5%	50,0%	100,0 %
	Yüksek		25	23	60	54	162
Toplam(n,%)			28	25	72	75	200
			14,0%	12,5%	36,0%	37,5%	100%

Hastaların warfarin ve ASA kullanımları emboli riskine göre de belirlendi. CHA2DS2-VASc grubu düşük ve orta olan gruplarda hastaların çoğu sırasıyla (%64,3 ve %50) warfarin ve/veya ASA tb kullanmadığı görüldü. CHA2DS2-VASc grubu yüksek olan hastaların ise çoğunun(%37'si) sadece ASA tb kullandığı görüldü. (şekil 10.)

CHA2DS2-VASc değeri düşük olan grupta warfarin alan 1 (%7,1), ASA alan 3 (%21,4), warfarin ve ASA alan 1 (%7,1), hiçbirini almayan 9 (%64,3) hasta mevcuttu. CHA2DS2-VASc değeri orta olan grupta warfarin alan 2 (%8,3), ASA alan 9 (%37,5), warfarin ve ASA alan 1 (%4,2), hiçbirini almayan 12 (%50) hasta mevcuttu (tablo 25).

CHA2DS2 VASc değeri yüksek olan grupta sadece warfarin alan 25 (%15,4), sadece ASA alan 60 (%37), warfarin ve ASA alan 23 (%14,2), hiçbirini almayan 54 (%33,3) hasta mevcuttu (Tablo 25) .

Tablo 26. PAF ve PPAF' li gruplarda Warfarin ve/veya Asa kullanımı.

(Gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu. *P<0,05 n; kişi sayısı %; yüzde oran)

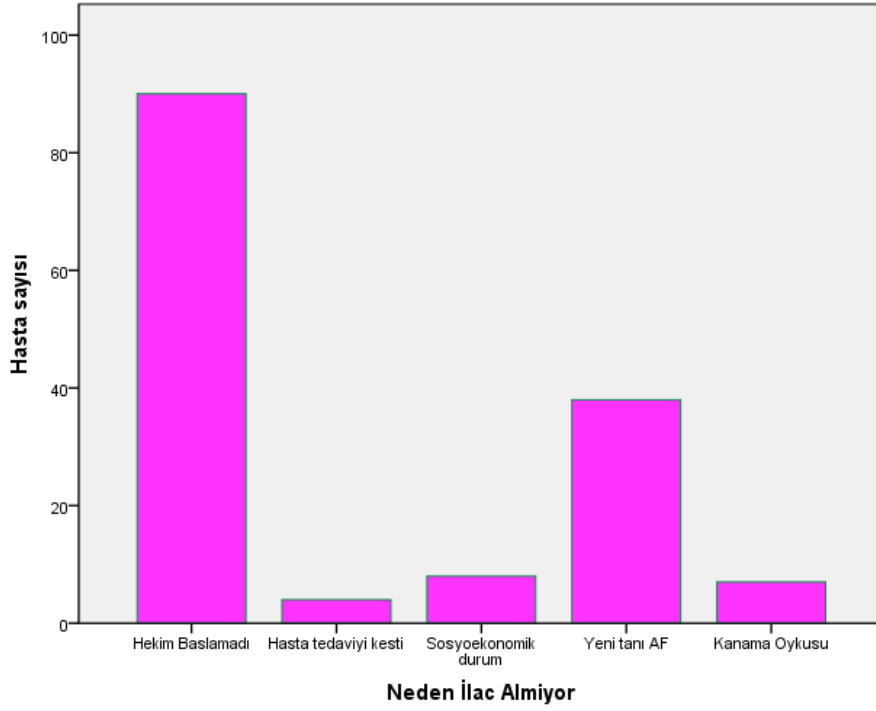
			PAF	PPAF	Toplam
	Sadece Warfarin alanlar		4	24	28
			14,3%	85,7%	100,0%
	Warfarin ve ASA alanlar		3	22	25
			12,0%	88,0%	100,0%
	Sadece ASA alanlar		21	51	72
			29,2%	70,8%	100,0%
	Hiçbirini almayanlar		28	47	75
			37,3%	62,7%	100,0%
Toplam (n,%)		56	144	200	
		28,0%	72,0%	100,0%	

Hastaların endikasyon olduğu halde neden ilaç (warfarin) almadığı sorgulandığında; birinci sıra olarak %61,2 sıklıkla hekim tarafından başlanmadığı görüldü. Diğer nedenler %25,9 sıklıkla yeni tanı AF olması, %5,4 sıklıkla sosyoekonomik nedenler, %4,8 sıklıkla kanama öyküsü olması, %2,7 sıklıkla hastanın tedaviyi kestiği görüldü. (tablo 26, şekil 11.)

Tablo 27. Oral antikoagulan (OAK) almama nedenleri.

(OAK olarak warfarin ifade edilmiştir.)

OAK almama nedenleri		Hasta Sayısı	Hasta %
	Hekim Baslamadı	90	61,2
	Hasta tedaviyi kesti	4	2,7
	Sosyoekonomik	8	5,4
	Yeni tanı AF	38	25,9
	Kanama Öyküsü	7	4,8
	Total	147	100,0



Şekil 11. Oral anti-koagulan(OAK) almama nedenleri. (NOT: OAK olarak warfarin ifade edilmiştir.)

Tablo 28. PAF ve PPAF’ li gruplarda önerilerin karşılaştırılması.
(Gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu. *P<0,05)

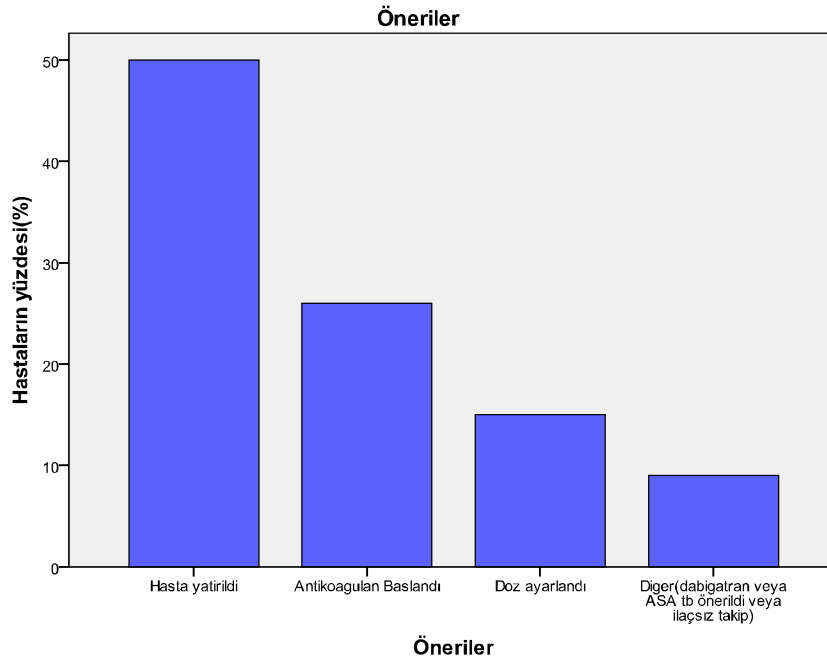
					Toplam
			PAF	PPAF	
Öneriler	Hasta yatırıldı		30	70	100
			30,0%	70,0%	100,0%
	Antikoagulan Baslandı		19	33	52
			36,5%	63,5%	100,0%
	Doz ayarlandı		3	27	30
			10,0%	90,0%	100,0%
	Diğer		4	14	18
			22,2%	77,8%	100,0%
Toplam (n, %)			56	144	200
			28,0%	72,0%	100,0%

PPAF’ li grupta hastaneye yatış, yeni antikoagulan tedavi başlama, doz ayarlaması anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). (tablo 27.)

Tüm hastaların ilk değerlendirilmeleri sonrasında olguların %50' si ileri tetkik tedavi amaçlı yatırıldı, olguların %26' sına antikoagulan tedavi (warfarin) başlandı, olguların %30' unda doz ayarlaması yapıldı. Olguların %9' una ise kanama riski çok yüksek olup, INR takibi yapamayacak ve dabigatran alma imkanı olmayan hastalara ilaçsız takip önerildi ve diğer bir kısım hastaya ise dabigatran önerildi. (tablo 28, şekil 12)

Tablo 29. Tüm hastalarda ilk değerlendirme sonrası hastaya yapılan uygulamalar.

	Hasta sayısı	%
Hasta yatırıldı	100	50,0
Antikoagulan Başlandı	52	26,0
Doz ayarlandı	30	15,0
Diğer	18	9,0
Total	200	100,0



Şekil 12. Tüm hastaların ilk değerlendirme sonrası yapılan uygulamaları

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma:

AF genel popülasyonda en sık karşılaşılan sürekli aritmi biçimidir. AF' nin prevalansı yaşla belirgin artış gösterir ve 80 yaşın üzerinde %8-10' a ulaşmaktadır. Günümüzde AF hastalarında inme riskini belirlemek için bir çok risk hesaplama yöntemi kullanılmaktadır. Genel olarak inme riski yüksek hastalarda antikoagülasyon tedavi önerilmektedir. İnme riski yüksek olup antikoagülan tedavi başlanan hastalarda inme riski belirgin derecede azalmaktadır. AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri AF' ye isnad edilmektedir. AF ile ilgili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağ kalan hastalar inme nedeniyle daha özürlü kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüks yaşama olasılığı daha fazladır. Valvüler olmayan AF hastalarında ortalama iskemik inme sıklığı yılda %5' i bularak, AF olmayan kişilerdeki görülme sıklığı 2-7 katına çıkmaktadır (146). Geçici iskemik atak ve beyin görüntüleme yöntemleri ile saptanan klinik açıdan sessiz inmeler de göz önüne alındığında, valvüler olmayan AF' ye eşlik eden beyin iskemisi yılda %7' nin üzerindedir (147). Framingham Kalp Çalışması' nda romatizmal kalp hastalığı ve AF bulunan hastalarda inme riski, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerin 17 katı (148), isnad edilen risk ise romatizmal olmayan AF hastalarında 5 kat daha yüksektir (146). Hem otörlerin değerlendirmeleri (149) hem de olgu çalışmaları (150) AF' nin kendisi, diğer risk faktörleri göz önüne alınıp dışlandığında bile artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran veya kardiyoloji kliniğinde yatarılarak takip edilen AF' li hastaları, 2010 Atrial Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu önerilerine göre; Atrial Fibrilasyon tipine göre sınıflandırılmış, AF tipine göre sınıflandırılmış olan hasta gruplarının Ejeksiyon Fraksiyonu, Sol Atriyum çapı, hematolojik ve biokimyasal parametreleri, kullandıkları ilaçları, eşlik eden hastalıkları karşılaştırılmış, hastalar iskemik inme gelişim riski CHADS2 ve CHA2DS2-VASc Skoruna göre belirlenmiş ve iskemik inme gelişim riskine göre gruplara ayrılmış, hastaların kanama riski HASBLED skoruna göre belirlenmiş ve hastalar gruplara ayrılmış, hastaların oral antikoagulan tedavi endikasyonu olmasına rağmen oral antikoagülan tedavi almama nedeni sorgulanmış, oral antikoagülan tedavi alan hastaların efektif INR değerine (INR:2-3) ulaşp ulaşmadığı belirlenmiştir.

Bugüne kadar yayınlanmış olan geniş çaplı pek çok AF çalışmasında, tromboembolizm kaynaklı inme ve ölümleri önlemede oral antikoagulan tedavinin çok

etkili olduğu gösterilmiştir (119-126). Bu çalışmalara dayanılarak, inme riski olan (orta ve yüksek risk kategorisindeki) AF' li hastalara oral antikoagulan tedavi kullanımı ile ilgili kılavuzlar yayınlanmış ve geniş çapta kabul görmüştür (127,128). Geniş coğrafik bir bölgeye ve heterojen bir hasta popülasyonuna hizmet veren bir hastanede yürütülen bu çalışma, AF tipleri arasında eşlik eden komorbiditeler, iskemik inme riski, kanama riski, ekokardiyografik bulgular, hematolojik-biyokimyasal değerler ve oral antikoagulan tedavinin kullanımı ile ilgili verileri göstermiş ve bu da AF' nin neden olduğu (başta iskemik inme olmak üzere) komorbiditelerin primer ve sekonder korunmasında karşılaşılan engelleri anlamamıza yardımcı olacaktır.

AFFIRM Çalışması ortalama yaşı $69,7 \pm 9,0$ yıl olan 4060 hastayla yapılmış ve inme oranları açısından sinüs ritmi sağlanan hastalarla AF' si devam eden hastalar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Olguların %36' sı ilk AF episodunu yaşamış olmakla birlikte geri kalan %64 olgu ise tekrarlayan/kalıcı AF olan hastalardı. Hastaların %39,3' ü kadın olup hastaların %70,8' inde hipertansiyon, %38,2' sinde KAH, %32,1' inde KKY ve %20' sinde Diabetüs mellitüs eşlik etmektedir. Takipte olguların %6,3' ünde İnme/TİA görülmüştür. Ritim kontrol grubunda %7,1 inme/TİA görülürken hız kontrol grubunda %5,5 görülmüş olup anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p:0,79$).

J-RHYTMM Çalışmasında 7937 AF' li hasta mevcut olup %68,9 erkek, %31,1 kadın hastaydı. Olguların %34,2' si 75 yaş üstü olup %59,1' inde hipertansiyon, %10,1' inde KAH, %8,3' ünde kardiyomyopati, %18,2' sinde diabetüs mellitüs, %14,1' inde inme/TİA mevcut olduğu tespit edilmiş. %37,1' inde PAF, %63,4' ünde PPAF tespit edilmiş.

F. ERTAŞ ve ark. yaptığı AFTER Çalışmasında 17 ayrı 3.basamak sağlık merkezinden 1745 non-valvüler AF hastası değerlendirilmiş. Çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların %60' ı kadındı, hastaların ortalama yaşı $66,8 \pm 12,3$ yıl olarak saptanmış. %14,6' sında PAF, %81,3' ünde kronik AF tespit edilmiş. AF olgularında eşlik eden komorbiditeler %66,9' unda hipertansiyon, %28,6' sında kalp yetmezliği, %22' sinde diabetüs mellitüs, %25,2' sinde vasküler hastalık, %15,3' ünde inme/TİA, %12,5' inde sigara içme öyküsü olduğu saptanmış.

AFNET çalışmasında 9582 hasta değerlendirilmiş olup hastaların %30,2' si PAF, %52,3' ünde PPAF tespit edilmiş. Ortalama yaş $67 \pm 12,3$ yıl. PAF' lı olguların ortalama yaşı $65,5 \pm 11,3$ yıl persitant AF olgularının ortalama yaşı $67,6 \pm 11,2$ yıl ve permanent AF' li olguların ortalama yaşı $71,7 \pm 9,2$ yıl tespit edilmiş. PAF' lı olgularda %40,1' inde kadın cinsiyet, persistant AF' de %35,2 permanent AF' de %38,7' sinde mevcuttu. Yaş>75 tüm

olguların %27,7' sinde mevcutken PAF' lı olgularda %19,9 persistant AF'de %26,3 ve permanent AF' de %39,0 bulunmuştur. Atrial fibrilasyona eşlik eden komorbiditeler içerisinde en sık hipertansiyon %68,9 tespit edilmiş olup PAF' lı olgularda %65,9'unda, permanent AF' li olguların %70,1' inde, persistant AF' li olguların %71,1' inde tespit edilmiştir.

ATRIA Çalışmasında 1,89 milyonluk popülasyonda 17974 AF hastası tespit edilmiş olup AF prevalansı %0,95 olarak bulunmuştur. AF' li olguların %45' i yaş $\geq$ 75 yıl , %31,9' u 65-74 yaş arası olarak bulunmuş olup erkeklerde anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (%1,1 vs %0,8 p<0,001). AF' li hastaların ortalama yaşı 71,2 $\pm$ 12,2 yıl bulunmuştur. AF' ye en sık eşlik eden komorbidite %49,3 ile hipertansiyon tespit edilmiş olup diğerleri sırasıyla %34,6 KAH, %29,2 kalp yetmezliği, %17,1 diabetüs mellitüs, %8,9 inme/TİA bulunmuştur.

REALISE-AF Çalışması 2009-2010 yıllarında çok uluslu bir çalışma olup 10523 hasta değerlendirilmiş. AF' li hastaların ortalama yaşı 66,6 $\pm$ 12,2 yıl olarak bulunmuştur. %56,4 ile erkeklerde daha sık bulunmuştur. AF' li olguların %24,8' i PAF ve %68,7 PPAF olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama BMI 28,3 $\pm$ 5,3 kg/m² bulunmuştur. AF' li olgulara en sık eşlik eden komorbidite %72,2 ile hipertansiyon bulunmuş olup diğerleri sırasıyla %46,3 dislipidemi, %21,3 diabetüs mellitüs, %10,2 sigara içme öyküsü bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama yaşları 68,72 yıl. Bu sonuç AFNET çalışmasındaki 67 $\pm$ 12,3 yıl, AFTER çalışmasındaki 66,8 $\pm$ 12,3 yıl, AFFIRM çalışmasındaki 69,7 $\pm$ 9,0 yıl, TEKHARF çalışmasında 69,1 $\pm$ 10,4 yıl ile uyumluydu. Çalışmamızda PAF' lı olguların ortalama yaşı 63,94 $\pm$ 12,39 yıl PPAF' li olguların ortalama yaşı 70,57 $\pm$ 10,86 yıl her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. Bu sonuçlar AFNET çalışması ile uyumluydu. Yaşın ilerlemesi ile kalıcı AF tiplerinin oranının artması AF fizyopatolojisinde yaşlanmaya bağlı değişikliklerin etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda yaş>75 tüm olguların %30,5' inde görülürken PPAF' li olgularda anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta olduğu görüldü (p:0,006). Bu veri AFTER çalışmasında %29,8 AFNET çalışmasında %27,7 J-RHYTHM çalışmasında %34,2 ile uyumluydu. Ancak ATRIA çalışmasında 75 yaş üstü hasta sayısı %45 olduğundan bu çalışmaya göre belirgin fark mevcuttu.

Çalışmamızda kadın/erkek>1 hasta oranı (%58-%42), AFTER (%59,9-%40,1), TEKHARF (%62,7-%37,2) çalışmasındaki oranlar ile uyumluyken AFFIRM, J-RYHTHM, AFNET, REALİSE-AF, ATRIA çalışmaları ile belirgin olarak farklıydı. Sözü edilen

çalışmalarda kadın/erkek oranı<1 olarak tespit edilmiş. Bu sonuç yapılan çalışmalar üzerinde coğrafi etkilerin ve etnisitenin farklılığından kaynaklanıyor olabileceğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda PAF %28, PPAF %72 oranında saptanırken bu oran ,en çok REALİSE-AF çalışmasındaki PAF-PPAF oranları %24,8-%68,7 ile uyumlu olarak saptanırken, J-RHYTHM çalışmasında %37-%63 , AFTER çalışmasında %14,6-%81,3 , AFNET çalışmasında %30,1-%52,3 ile de daha zayıf olmakla birlikte uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda AF' ye en sık eşlik eden komorbidite %67 ile hipertansiyon olarak tespit edilmiş olup PAF ile PPAF' li grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Bu durum AFTER çalışmasında %66,9 , AFNET çalışmasında %68,9 , REALİSE-AF çalışmasında %72,2 ile belirgin olarak uyumluyken J-RHYTM çalışmasında %59,1 , ATRIA çalışmasında %49,3 ile yine hipertansiyon en sık eşlik eden komorbidite olarak bulunmaktaydı ancak J-RHYTM ve ATRIA çalışmasında oransal olarak daha düşük seviyelerde seyretmekteydi. Çalışmamızda PAF kadınlarda daha sık görülürken PPAF erkeklerde daha sık olarak görüldü, ancak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ancak AFNET çalışmasında hem PAF hem de PPAF erkeklerde daha sık oranda görüldüğü belirtilmiştir.

Çalışmamızda hastaların ortalama BMI $28,19\pm5,91$, PAF' lı olguların ortalama BMI $27,3\pm6,39$ PPAF' li olguların ortalama BMI $28,3\pm5,73$ her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p:0,692$). İki grupta da BMI yüksek bulundu. REALISE-AF çalışmasında BMI $28,3\pm5,2$ kg/m², AFTER çalışmasında ortalama BMI $27,8\pm5,3$ kg/m², TEKHARF çalışmasında BMI $29,9\pm5,6$ kg/m² bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan REALISE-AF, AFTER, TEKHARF çalışmaları ile belirgin olarak uyumlu bulundu. Yapılan çalışmalarda klinik risk faktörlerinden bağımsız olarak, obezite AF riskini arttırmaktadır. Bu durumdan, beden kütle indeksindeki artışla beraber sol atriyum hacminin artmasının sorumlu olduğu belirtilmektedir (142, 143, 144).

Çalışmamızda ortalama CHADS2 skoru $1,79\pm1,24$. PPAF' lı olguların ortalama CHADS2 skoru anlamlı olarak PAF' lı olguların ortalama CHADS2 değerinden yüksekti. Bu sonuç AFNET, J-RHYTHM çalışmaları ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda PAF' lı olguların ortalama CHA2DS2-VASc skoru $2,67\pm1,68$ bulundu ve PAF' lı olgularda inme/TİA görülme sıklığının %3,6 olduğu görüldü. Çalışmamızda PPAF' li olguların ortalama CHA2DS2 VASc skoru $3,85\pm1,63$ bulundu ve PPAF' lı olgularda inme/TİA görülme sıklığının %14,6 olduğu görüldü. Bu değerler PAF' lı olgular için ESC 2010 Atrial Fibrilasyon Tedavi Kılavuzunda belirtilen CHA2DS-

VASc skoru değerine göre yıllık inme/TİA riski değerine göre uyumlu bulundu. Ancak alışmamızdaki PPAF' lı olgularda inme/TİA oranları belirtilen klavuz değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Friberg L. Ve ark. Yaptığı alışmada Paroksizmal AF, kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşıdığını belirtmektedir (145). Ancak alışmamızda inme/TİA' nın PPAF' lı olgularda anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldüğü. AFNET çalışmasında da yeni tanı AF, PAF, PPAF' lı olgular arasında inme/TİA, anlamlı olarak PPAF' lı olgularda daha yüksek oranda görülerek çalışmamız ile uyumluydu.

Çalışmamızda olguların %81,5' inin CHA2DS2-VASc skoru yüksek riskli klinik grup, %18,5' inin düşük-orta riskli klinik grup tespit edildi. Olgularımızın çoğunda oral antikoagulasyon tedavi endikasyonu olmasına rağmen hastalarımızın %26,5' i oral antikoagülan tedavi (warfarin) almaktaydı. AFTER çalışmasında hastaların %86,9' nun CHA2DS2-VASc skoru yüksek riskli klinik grup, %13,1' inin düşük-orta riskli klinik grup tespit edilmiş olup olgularının %49,7' si oral antikoagülan tedavi almakta %41,3' ünün INR değeri efektif (INR:2-3) düzeydeydi. Çalışmamızdaki oral antikoagülan tedavi kullanımının AFTER çalışmasına göre daha düşük düzeylerde olmasının nedeni, lkemizde Güneydoğu Anadolu Bölgemiz, Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, diğer bölgelerimizi sosyoekonomik açıdan geriden takip ediyor olması çalışmamızın lkemiz Güneydoğu Anadolu bölgesi ile sınırlı olması AFTER çalışmasının ise ülkemizin 7 ayrı coğrafi bölgesini kapsayacak şekilde daha geniş olmasından kaynaklandığı ön planda düşünülen neden olmuştur. J-RHYTHM çalışmasında hastaların %87' si oral antikoagülan tedavi almasına rağmen efektif INR değeri (2-3) ancak hastaların %34,7' sinde sağlandığı tespit edilmiş. PPAF' lı olgularda oral antikoagülan tedavi anlamlı olarak PAF' lı olgulara göre daha sık oranda kullanıldığı görüldü. Ancak oral antikoagülan tedavi almasına rağmen yaklaşık olarak hastaların yarısında INR efektif seyretmekteydi. Bu veri J-RHYTHM verileri ile uyumluydu ancak AFTER çalışmasında oral antikoagülan kullanan hastaların daha büyük kısmı efektif INR değerine sahipti.

Çalışmamızda PAF' lı olgular ile PPAF' lı olgular arasında oral antikoagulan tedavi alımı arasında anlamlı fark mevcuttu. Bu durum her iki grup arasındaki anlamlı fark gösteren CHA2DS2-VASc skoru ve CHADS2 skoru ile uyumluydu.

Çalışmamızda ASA tedavisi açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tüm olguların %56' sı ASA almaktaydı. Bu oran AFTER çalışmasındaki %52,7 ile uyumlu bulundu. Ancak AFNET alışmasında %30, J-RHYTHM alışmasında %22,3 ASA tedavi yoğunluğu daha az olarak tespit edilmiş.

Çalışmamızda tüm olguların %36,5' inde kalp yetmezliği mevcut olup PPAF li olgularda anlamlı olarak daha yüksek görülmekteydi (p:0,002). Bu sonuç itibariyle yaklaşık olarak 9582 hasta ile yapılmış olan AFNET çalışmasındaki veriler ile uyumlu bulundu. ATRIA çalışmasında %29,2 AFTER çalışmasında bu oran %28,6 olarak görülürken AFFIRM çalışmasında %23,1 olarak daha düşük oranlarda görülmüş olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların ortalama EF değeri %48. En düşük EF %15 saptanırken en yüksek EF %65 saptandı. PPAF' li olguların ortalama EF değeri PAF' lı olguların ortalama EF değerinden anlamlı olarak daha düşüktü. Bu sonuç AFNET çalışması ile uyumluydu.

Çalışmamızda tüm hastaların ortalama LA çapları 4,75 cm. bulunurken AFTER çalışmasında ortalama LA çapı 4,70 cm ile uyumluyken J-RHYTHM çalışmasındaki ortalama LA çapı 3,84 cm ile benzer bulunmuş. Olgularımızın %81' inde LA çapı normalden büyüktü. AFFIRM çalışmasında ise bu oran %64,7' ydi. Çalışmamızda PPAF' lı olguların ortalama LA çapı PAF' lı olguların ortalama LA çapından anlamlı olarak daha yüksek görüldü. Jianhui Zhuang ve ark. yaptığı 3750 katılımcısı olan 22 çalışmanın metanalizinde normalden geniş LA' un AF rekürrensi ile ilişkili olduğu gösterilmiş.

Çalışmamızda digoxin kullanım sıklığı PPAF' li olgularda PAF' lı olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. Bu veri PPAF' li olgularda kalp yetmezliğinin de anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulunmasına ile uyumluydu. Çalışmamızda tüm olguların %19,5' inde digoxin kullanım öyküsü mevcuttu. Ancak digoxin kullanım oranı AFNET çalışmasında %28,6, AFTER çalışmasında %27,7 daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Hipertansiyon, AF hastaları için inme risk faktörü olarak kabul edilen risk faktörleri arasında en sık görüleni (%67) olmakla birlikte PAF ve PPAF'li grup arasında görülme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi. AFTER çalışmasında %66,9 AFNET çalışmasında %68,9 ile uyumlu bulunurken AFFIRM çalışmasında %70,8 REALISE-AF çalışmasında %72,2 olması ile daha yüksek oranda bulunurken J-RHYTHM çalışmasında %59,1 ATRIA çalışmasında %49,3 olması itibariyle daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Ancak mezkür çalışmaların tamamında hipertansiyonun atriyal fibrilasyona eşlik eden en sık komorbidite olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Koroner arter hastalığı tüm hastaların %45,5' inde izlendi ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalışmamızın aksine AFFIRM çalışmasında %38,2 , ATRIA çalışmasında %34,6 AFNET çalışmasında bu oran %26,8, AFTER çalışmasında %25,2 J-RHYTHM çalışmasında %10,1 izlenmiştir. Çalışmamızda KAH nın bu yüksek

oranda saptanması hastanemizin bölgemizde 3.basamak hastane olması ve daha çok komorbiditesi olan hastaların ileri tetkik tedavi amaçlı sevk edilmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda olguların kanama riskini belirlemek için değerlendirdiğimiz ortalama HASBLED skoru $1,95 \pm 1,17$ olup PPAF' lı olguların ortalama HASBLED skoru anlamlı olarak PAF' lı olguların ortalama değerinden yüksekti. PAF' lı olgularda kanama öyküsü yokken PPAF' li olguların %7,6' sında kanama öyküsü mevcuttu. Her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi.

Bu sonuç AFNET çalışması ile uyumluydu. Çalışmamızda hastalarımızı HASBLED skoruna göre düşük-orta riskli klinik grup ve yüksek riskli klinik grup olarak ayırdık. Yüksek riskli klinik grupta PPAF anlamlı olarak daha yüksek görüldü. Bu sonuç yüksek riskli CHA2DS2 VASc klinik grubunda PPAF'nin daha yüksek oranda bulunması ile uyumluydu.

PAF' lı olgularda anormal renal/hepatik işlev %12,5' inde görülürken PPAF' li olguların %32,7' sinde görüldü. Her 2 grup arasında anlamlı fark izlendi. Bu değerler AFNET çalışması ile uyumluydu, ancak AFNET çalışmasında PPAF grubunda bu oran daha düşük seviyede idi.

Çalışmamızda sigara içme öyküsü %15 olup PAF ile PPAF' li grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Bu değerler AFTER, AFNET çalışması ile uyumluyken Renfrew/Paisley çalışmasına göre daha az izlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların %54' ü ACE/ARB, %47,5' i diüretik tedavi almaktaydı. PPAF' li olgularda ACE/ARB ve diüretik tedavi alma sıklığı anlamlı olarak PAF' li olgulardan yüksek bulundu. Her iki grup arasındaki bu anlamlı farklılık AFTER, AFNET çalışmaları ile uyumluydu ancak AFNET çalışmasında diüretik tedavinin daha yüksek sıklıkta kullanıldığı görüldü.

Çalışmamızda tam kan parametrelerinden NLR(nötrofil/lenfosit oranı), platelet, RDW değerleri PPAF' li olgularda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu görüldü. 2013 yılında Acet H. Ve ark. 197 hasta ile yaptığı bir çalışmada NLR değerinin anlamlı olarak PPAF' li olgularda daha yüksek olduğu görülmüş olup çalışmamız ile uyumluydu ancak aynı çalışmada gruplar arasında platelet değerleri arasında anlamlı fark görülmemesiyle çalışmamızdan farklıydı. 2013 yılında Güngör B. Ve ark. 117 hasta ile yaptığı bir çalışmada NLR, RDW değerleri PPAF ve PAF' lı gruplar arasında anlamlı fark olmamasıyla çalışmamız ile uyumlu değildi.

Çalışmamızda biokimya parametrelerinin değerlendirilmesi sonucu; glukoz, üre,

ürük asit, ALT, CRP, İndirekt bilirubin, GGT, trigiliserid, LDL, HDL, total kolesterol düzeyleri PPAF' li grupta anlamlı olarak yüksekti. Bu durum daha önce yapılmış olan bazı çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Konstantinos P. Letsas ve ark. 2010 yılında yaptığı bir çalışmada PPAF' li grupta CRP ve ürik asit düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda CRP ve ürik asit PPAF' nin bağımsız prediktörleri olarakta bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda PPAF' nin bağımsız prediktörleri yapılan logisitit regresyon analizinde; HASBLED skoru, LA çapı ve GGT bulundu. Mina K. Chung ve ark. yaptığı bir çalışmada CRP' nin anlamlı olarak PPAF' li grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur bu da çalışmamız ile uyumluydu. Watanabe H. Ve ark. yaptığı çalışmada dislipidemisinin kardiyovasküler risk faktörü olarak belirlenmesi ile beraber sadece düşük HDL düzeyinin sadece kadın cinsiyette anlamlı olarak AF gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda belirtilen gruplar arasındaki lipid profili farklılığının PPAF' li olguların komorbiditesinin daha fazla olmasıyla değerlendirilmesi ile beraber gruplar arasındaki farklılığın daha ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Michele E. Ve ark nın yaptığı retrospektif bir metaanalizde serum GGT düzeyinin non-fatal myokard infarktüsü ve fatal koroner kalp hastalığının bir prediktörü olduğu belirtilmiştir ancak GGT ile atriyal fibrilasyon ilişkisini ortaya koyan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. GGT hücre membranında bulunan bir enzimdir, glutamil gruplarının glutatyondan transferini sağlar böylece glutatyondan geri hücre içinde kalan sistein, hücre içi oksidatif olaylarda rol oynar. Hücresel düzeyde oksidatif-antioksidatif dengesizliğin atriyal fibrilasyon gelişim patogenezinde rol oynadığı düşünülürse aynı patolojinin kalıcı olması durumunda atriyal fibrilasyonun da kalıcı olmasında da rol alabileceğini düşündürmektedir. Zira çalışmamızda yapılan logistik regresyon analizinde serum GGT değeri PPAF' nin bağımsız prediktörü olarak bulundu.

Çalışmamızda hastaların ilk değerlendirilmeleri sonrasında olguların %50' si ileri tetkik tedavi amaçlı yatırıldı. Her iki grup arasında hastaneye yatırılma noktasında anlamlı fark izlenmedi. Hastaların endikasyon olduğu halde neden oral antikoagülan ilaç (warfarin) almadığı sorgulandığında; birinci sıra olarak %61,2 sıklıkla hekim tarafından başlanmadığı görüldü. Ancak PAF' lı olgularda anti koagülan ilaç almama nedeni olarak en sık yeni tanı atriyal fibrilasyon olması olarak belirlendi. Bu sonuçlar, F. ERTAŞ ve ark. ülkemiz genelinde yaptığı AFTER çalışması ile uyumluydu.

5. 2. Sonuç:

Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran ve/veya kardiyoloji kliniğinde yatarak tedavi alan AF hastalarının büyük çoğunluğunu iskemik inme yönünden yüksek riske sahiptir. Çalışmamızda PAF' lı olguların kılavuzların belirttiği CHA2DS2-VASc skoruna göre benzer inme riskine sahip olduğu ancak PPAF' li olguların ise kılavuzların belirttiği CHA2DS2-VASc skoruna göre belirtilen inme riskinden daha yüksek riski sahip olduğu görüldü. Çalışmamızda PPAF' li olguların eşlik eden komorbiditeler açısından PAF' lı olgulara göre klinik durumu daha ağır hastalar olduğu görüldü. Hematolojik ve biokimyasal değerlendirmelerde PPAF' li olguların daha iyi olmayan sonuçlara sahip olduğu izlendi. Oral antikoagülan tedavinin inmeyi önlemedeki faydalarını gösteren önemli çalışmalara rağmen; yüksek inme riskine sahip AF hastalarının sadece dörtte birinin (%26,5) oral antikoagülan tedavi aldığı bunların da ancak yarısına yakını (%45,2) efektif INR değerine sahip olduğu görüldü. Günlük klinik pratiğini yansıtan bu çalışmada yetersiz oral antikoagülan tedavi alımının tıbbi kontrendikasyonlardan ziyade önemli bir nedeni olarak hekimlerin yetersiz reçetelemesi bulunmuştur. Bunun olası sebepleri; hastanın primer takbini yapan hekimin kardiyolog olmaması, hekimlerin çoğunun AF ve riskleri konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması, oral antikoagülan tedavi kullanım ve takibine karşı çekince ve bunun sonucu olarak kar-zarar hesabının oral antikoagülan tedavi aleyhine olması.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. N Eng J Med, 1982;306:1018-22
2. ACC/AHA/ESC guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Circulation 2006;49:2118-2150
3. Atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. Circulation 1999;99:3028-35
4. Türk Atrial Fibrilasyon (TAF) çalışması. Z. Yiğit (TAF araştırmacıları adına) Türk Kardiyoloji Derneği arşivi 2000;28:8-19
5. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Peterson P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2001;119:194s-206s
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications of rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation(ATRIA) study. JAMA 2001;285:2370-5
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham Study Stroke 1993;22:983-95
8. Stroke Treatment and Prevention Act.108th Congress. November 20,2003;S1909 IS:1-19
9. Candelise L, Pinardi G, Morabito A. Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. The Italian acute stroke study group. Stroke . 1991;22: 169-174
10. Chaim M. Bell, MD, PhD, FRCP(C), Parisa Rahimi-Darabad, MD, Avi I. Orner, MD. Discontinuity of chronic medications in Patients Discharged from the Intensive Care Unit J GEN INTERN MED 2006;21:937-941
11. Moe G et al. Atrial Fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959;58(1):59-70
12. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. AM J Cardiol 2009;104:1534-1539
13. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Eng J Med 1997;336:905-11
14. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516-521.

15. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-2747 doi: 10.1093 /eurheartj / ehs253.
16. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke prevention in Atrial fibrillation investigators. Stroke* 1997; 1101-6.
17. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NET-work (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
18. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47:285–289.
19. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-72.
20. Emelia J. Benjamin, MD, ScM; Philip A. Wolf, MD; Ralph B. D’Agostino, PhD; Halit Silbershatz, PhD; William B. Kannel, MD; Daniel Levy, Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death : the Framingham Heart Study *Circulation*. 1998; 98:946- 952
21. Furberg CD, Psaty PM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236 41.
22. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35.
23. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter study AFTER. Ertas F, Kaya H, Kaya Z, Fındık S, Kose N, Rose M, Butler Eren N, Çağlayan CE, Koroğlu B, Country B, et al. *Turk ESC*. March 2013, 41 (2) :99-104.
24. Uyarel H, Onat A, Yuksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008;36:214-22.

25. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study.
26. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
27. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
28. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.
29. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
30. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in Stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-95.
31. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-
32. Turk Atrial Fibrilasyon (TAF) çalışması. Z.Yiğit (TAF araştırmacıları adına) *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi* 2000;28:8-19
33. Kannel WB, Wolf PA, Bebjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N
34. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;106:2118-2150.
35. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;155:2118-2150.
36. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;154:2118-2150
37. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European

- Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. Aug 15 2006;48(4):854-906.
38. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 104:2118-2150
 39. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;**113**:1807–1816.
 40. Valentin F, Wayne RA, Rober A. Atrial fibrillation , the Heart, 2007
 41. Crijns HJ, Tjeldsma G, De kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure . *Eur Heart J* 2000;21:1238-45
 42. Prytowssky EN, Katz AM,. Atrial fibrillation . In : Textbook of cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.
 43. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. Aug 15 2006;48(4):854-906.
 44. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njolstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kahlenbaumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Lochen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;**41**: 876–878.

45. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;**57**:563–570.
46. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;**373**:155–166.
47. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;**115**:3050–3056
48. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;**26**:2422–2434.
49. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;**11**:423–434.
50. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010;in press.
51. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;**94**:1600–1606.
52. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;**96**:1180–1184.
53. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;**339**:659–666.
54. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;**291**:2851–2855.
55. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S,

- Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;**30**:p2969–2977c.
56. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;**359**:158–165.
 57. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;**293**:447–454.
 58. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;**299**:251–254.
 59. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njolstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbaumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Lochen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;**41**: 876–878.
 60. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;**57**:563–570.
 61. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009;**373**:155–166.
 62. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O’Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:218–224.

63. A J Camm, I Savelieva, G Y H Lip, on behalf of the Guideline Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation Rate control in the medical management of atrial fibrillation *Heart* 2007;93:35-38
64. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:1445-1452
65. Kingma JH, Suttrop MJ: acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter : the role of flecainide , propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992;70:56A-61A
66. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, Gentili C, Pistole S: effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset *Am J Cardiol* 1989;64:335-338.
67. Vita JA; Friedman PL, Cantillon C, Antman EM: efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:1275-1278.
68. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM at al: use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1402
69. Murray KT: ibutilide . *circulation* 1998;97:493
70. Stamler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997;96:4298-4306
71. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696
72. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;**285**:2370–2375.
73. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:652–659.

74. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;**117**:1518–1525.
75. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch GN. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;in press.
76. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombous. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:163-6.
77. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;**99**:295-304.
78. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1411–1420.
79. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–1833.
80. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–1840.
81. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2667–2677.
82. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:1789–1794.

83. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;**362**:1363–1373.
84. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47–59.
85. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;**357**:987–999.
86. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:668–678.
87. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedronone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;**156**:527.e1–527.e9.
88. Suttorp MJ, Kingma H, Peels HOJ et al. :effectiveness of sotalol in preventing supraventricular tachyarrhythmias shortly after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1991;68:1163
89. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1043–1051.
Page 58 of 61 ESC Guidelines
90. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:1445-1452
91. Kingma JH, Suttorp MJ: acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter : the role of flecainide , propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992;70:56A-61A
92. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005049.

93. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;**100**:2025–2034.
94. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T–U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:143–149.
95. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, LUKL J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1385–1394.
96. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1861–1872.
97. Kaab S, Hinterseer M, Naebauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome-a casecontrol pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;**24**:649–657.
98. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;**21**:1216–1231.
99. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:597–605.
100. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:668–678.
101. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;**357**:987–999.
102. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678–2687.

103. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:349–361.
104. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634–2640.
105. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2340–2347.
106. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:626–633.
107. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, Calkins H, Brugada J, Chen SA, Prystowsky EN, Kuck KH, Natale A, Haines DE, Marchlinski FE, Calkins H, Davies DW, Lindsay BD, McCarthy PM, Packer DL, Cappato R, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Haissaguerre M, Jackman WM, Jais P, Iesaka Y, Kottkamp H, Mont L, Morady F, Nademanee K, Pappone C, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter Page 56 of 61 ESC Guidelines and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of

- Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; **9**:335–379.
108. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:473-84
 109. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:2016-21
 110. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:147-57.
 111. Stulak JM, Dearani JA, Sundt TM, Daly RC, McGregor CG, Zehr KJ and Schaff HV, superiority of cut-and-sew technique for the Cox-maze procedure : comparison with radiofrequency ablation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007 Apr;133(4):1022-7
 112. Hurst's the heart ninth edition. McGRAW-HILL Health profession division. s19-80.
 113. Gregory YH Lip a, Eduard Shantsila. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation-Author's reply *The Lancet*, Volume 373, Issue 9668, Pages 1006-1007, 21 March 2009.
 114. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; **373**:155-166.
 115. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;**99**:295–304.
 116. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;**69**:546–554.
 117. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force

- for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**:2388–2442.
118. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;**30**:1038–1045.
 119. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–2870.
 120. Lip GY, Nieuwlaat 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**:263–272.
 121. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867.
 122. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–2870.
 123. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010;in press.
 124. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;**9** Suppl 1:344-351.
 125. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of ‘truly low’ thromboembolic risk in patients initially diagnosed with ‘lone’ atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:319-326.
 126. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2- VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;**107**:1172-1179.

127. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9:39-48.
128. Abu-Assi E, Otero-Ravín F, Allut Vidal G, Coutado Meñdez A, Vaamonde Mosquera L, Sañchez Loureiro M, Caneda Villar MC, Fernáñez Villaverde JM, Maestro Saavedra FJ, González-Juanatey JR; on behalf of Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. Published online ahead of print 19 November 2011.
129. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-1510.
130. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Ricci R, Biffi M, De Santo T, Corbucci G, Lip GY; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768-1770.
131. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. Atrial fibrillation, ESC Textbook, 2006.
132. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-451.
133. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
134. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.

135. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**367**:1903–1912.
136. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
137. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
138. Lawrence J, Pogue J, Synhorst D, Adalet K, Atar D, Avezum A, Budaj A, Commerford PJ, Dans AL, De Caterina R, Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. *Lancet Neurol*.2012 Mar;11(3):225-31. Epub 2012 Feb
139. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
140. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006;**54**:1231–1236.
141. ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, Türk Kardiyol Dern Arş 2010; 38: 1- 65.
142. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
143. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation: is one epidemic feeding the other? *JAMA* 2004;292:2519-20.
144. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489-95.

145. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;**31**:967–975.
146. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983-8
147. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and tromboembolism : a decade of progress in Stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;**131**:688-95
148. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;**348**:633-8.
149. Benjamin et al ; antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;**119**(suppl.1):194-206.
150. Dries DL et al.: atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of left ventricular dysfunction . J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:695.