

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Hasan GÖK

**Warfarin Kullanan Hastalarda Etkin INR Monitörizasyonu ve Etkin
INR Düzeyini Etkileyen Faktörler**

DR. Oğuzhan YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ

KONYA 2013

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük katkıları olan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan GÖK'e ve nezdinde tüm Kardiyoloji öğretim üyelerimize, birlikte çalıştığım değerli tüm asistan, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma bana olan katkılarından, yakın dostluk ve arkadaşlıklarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde her türlü fedakarlık ve hoşgörü gösteren anneme, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteklerini, sabırlarını ve sevgilerini hissettiğim eşim, ve canım oğluma sonsuz teşekkürler ederim.

KASIM 2013

Dr. Oğuzhan YILDIRIM

ÖZET

Warfarin Kullanan Hastalarda Etkin INR Monitörizasyonu ve Etkin INR Düzeyini Etkileyen Faktörler

Amaç: Bu çalışmada warfarin kullanan hastaların ne kadarında etkin INR düzeyini gösteren hedef TTR'ye (Time in Therapeutic Range) ulaşıldığını ve TTR düzeyini etkileyen faktörlerin tespitini amaçladık.

Yöntem: Haziran 2012- Temmuz 2013 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, herhangi bir nedenle warfarin ile antikoagülasyon tedavisi alan ve polikliniğimizde düzenli takiplerini yaptıran hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri alınarak etkin INR düzeyini gösteren TTR (Time in Therapeutic Range) (Etkin INR düzeyi sayısı/toplam kontrol sayısı X 100) düzeyiyle olan ilişkileri araştırıldı.

Bulgular: Protez kapağı olup warfarin tedavisi alan hastalarda TTR düzeyi %49.9, AF nedeniyle warfarin tedavisi alan hastalarda TTR düzeyi %43.9 anlamlı düzeyde daha etkili bulundu($p=0.027$). Protez kapak hastalarının warfarin tedavisi nedeniyle yıllık poliklinik kontrol sayısı 14 ± 6.1 olarak tespit edilirken AF si olan hastalarda yıllık poliklinik kontrol sayısı 11 ± 5.6 olarak tespit edildi($p<0.001$). Protez kapak hastalarının yıllık poliklinik maliyeti 791 lira, AF hastalarının yıllık poliklinik maliyeti 616 lira olarak anlamlı farklı tespit edildi($p<0.001$). Yaşın, TTR düzeyi ile negatif yönde anlamlı ölçüde farklılık olduğu tespit edildi($p=0.003$ $r=-0.190$). Hastalar eğitim düzeyine göre gruplara ayrıldığında ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahiplerin TTR düzeyi ortalaması 45.6 ± 20 , ortaokul ve üstü eğitim düzeyine sahiplerin TTR düzeyi ortalaması 54 ± 19.8 olarak tespit edildi ($p=0.05$).

Tartışma: Oral antikoagulan(OAK) tedavi alan hastaların etkili inme korunması sağlanabilmesi için yeterli INR kontrolünün sağlanması ve terapötik aralıkta (INR=2-3) geçen zaman oranının (TTR) en az %60-65 olması gerektiği bilinmektedir. Çalışmamızda OAK tedavi alan hastaların etkin TTR düzeyine ulaşamadığı tespit edildi. Protez kapağı olan hastalarda ise yüksek tromboemboli riskinden dolayı istenilen düzeyde olmayan ancak AF hastalarına göre daha etkili TTR düzeyi tespit edilmiştir. Yaş ve eğitim düzeyi etkili TTR düzeyine ulaşmada önemli unsur olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: AF nedeniyle OAK tedavi alan hastaların etkin TTR düzeylerine getirilmesi için hastaların daha çok bilgilendirilmesi, takiplerinin daha düzenli yapılması gereklidir. Takibi

zor, sosyokültürel yönden yetersiz ve uyumsuz hastalarda istenilen TTR düzeyi sağlanamıyorsa yeni antikoagulan tedaviye başlanması planlanmalıdır.

ABSTRACT

Effective INR monitorization at patients who are using warfarin and factors affecting effective INR levels

Aim: In this study we aimed to find how many patients who were using warfarin had TTR which indicates effective INR levels and factors affecting TTR levels

Method: Patient using warfarin for any reason and admitted to our clinic between June 2012 and July 2013 and followed regularly for INR monitorisation in our clinic were included in this study. The relationship between demographical characteristics of patient and TTR (Time in TherapeuticRange) (effectiveINR levels/total control numberx100)which indicates effective INR levels were investigated.

Findings: TTR of patient using warfarin because of prostheticvalvewas 49,9%, the TTR of patient using warfarin because of AF was 43,9% and the difference was statistically significant($p= 0.027$). The number of annual polyclinic control of patients who were using warfarin because of prosthetic valve was 14 ± 6.1 and the number of annual polyclinic control of patients who were using warfarin because AF was 11 ± 5.6 ($p<0.001$). Annual outpatient clinic cost of prosthetic valve patients was 791 liras and annual outpatient cost of AF patients was 616 liras and the difference was statistically significant ($p<0.001$). Age was negatively correlated with TTR and it was statistically significant($p=0.003$ $r -0.190$) when patients were divided into groups according to education level, mean TTR of patients with level of education of primary school and lower was 45.6 ± 20 , mean TTR of patient with education level secondary school and higher was found to be 54 ± 19.8 $p=(0.05)$.

Discussion: It is known that for effective stroke protection adequate INR control must be ensured and time ratio (TTR) at therapeuticrange(INR:2-3) should be between %60-65. In our study we found effective TTR levels can not be reached at patients who are using OAC. More effective but not at desired range TTR levels were detected in patients with prosthetic valve due to high risk of thromboembolism according to AF patients. Age and education levels are found as important factors affecting TTR levels.

Results: Patients receiving OAC because of AF should be more informed and followed up more regularly for effective TTR levels. If desired TTR levels can not be achieved because

of difficult follow up, sociocultural factors to start a new anticoagulation therapy should be planned.

KISALTMALAR

AF:	Atriyal fibrilasyon
AVR:	Aort valve replasmanı
KV:	Kardiyoversiyon
DM:	Diabetes Mellitus
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT:	Derin Ven Trombozu
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EHRA:	Avrupa Kalp Ritmi Birliği
EKG:	Elektrokardiyografi (EKG)
HKMP:	Hipertrofik kardiyomiyopati
HT:	Hipertansiyon
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KY:	Kalp yetmezliği
ME:	Myokard enfarktüsü
MVR:	mitral valve replasmanı
OAK:	Oral antikoagulan
PAH:	Periferik arter hastalığı
PE:	Pulmoner emboli
RAAS:	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
SA:	Sol atriyum
SAA:	Sol atriyal apendiks
SEK:	Spontan eko kontrast
SVO:	Serebrovasküler olay

TÖE: Transösefagial ekokardiyografi
TTR : Time in Therapeutic Range
UFH : Unfraksiyone Heparin
VTE : Venöz tromboemboli
WPWS : Wolff Parkinson White sendrom

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
<u>No</u>	
Tablo 1 EHRA skoru.....	8
Tablo 2 Atriyal Fibrilasyon Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler.....	9
Tablo 3 Yakın zamanda başlayan AF'nin farmakolojik konversiyonu için ilaçlar ve dozları.....	18
Tablo 4 CHA2DS2-VASc skoru ve öneriler	21
Tablo 5 HASBLED risk skoru.....	22
Tablo 6.Mekanik protezler için hedef INR değerleri	26
Tablo 7. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar.....	31
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 9. Protez Kapağı veya Atriyal Fibrilasyonu Olan Hastaların Demografik Özellikleri.....	35
Tablo 10. TTR düzeyini etkilediği düşünülen faktörler	37
Tablo 11. Yaşın Etkin TTR Ulaşımına Etkisi	38
Şekil 1 Farklı AF tipleri	4
Şekil 2 TTR düzeyini etkileyen faktörler.....	39

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Atriyal fibrilasyonda Temel Bilgiler.....	3
2.1.1 Atriyal fibrilasyon Tanımı.....	3
2.1.2 Atriyal fibrilasyon sınıflaması.....	3
2.1.3 Atriyal fibrilasyon epidemiyolojisi ve prognozu.....	5
2.1.4 Patofizyolojik mekanizma.....	8
2.1.5 Atriyal fibrilasyon tedavisi.....	14
2.2 Protez kapak hastalarında antikoagulasyon.....	25
2.3 Pulmoner embolide antikoagulasyon.....	27
2.4 Warfarin ve Yeni Nesil Tedavi.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
4.BULGULAR	33
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	33
4.2 Protez kapak veya AF nedeniyle OAK tedavi alan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	34
4.3 TTR düzeyini etkilediği düşünülen faktörlerin karşılaştırılması.....	36
5. TARTIŞMA	39
6. KISITLILIKLAR	42
7. SONUÇLAR	43

8. KAYNAKLAR.....	43
--------------------------	-----------

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) rutin klinikte en sık karşılaşılan ve sıklığı yaşla artan supraventriküler bir taşiaritmidir. AF'de 2 temel tedavi prensibi vardır. Bunlar; 1) Tromboembolik olayların önlenmesi 2) Sinüs ritminin sağlanması ve devam ettirilmesi veya ventrikül hızının kontrolüdür. AF ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını tromboembolik olaylar oluşturmaktadır. Bu tromboembolik olayların başında iskemik inme gelmektedir(1). Bu hastalarda yıllık iskemik inme riski %3 ile %8 arasında değişmektedir(2).

AF'nin neden olduğu bu denli önemli bir komplikasyonu önlemenin en etkin tedavisiyle ilgili olarak şimdiye kadar yapılmış çalışmaların sonuçlarına ve yayımlanmış olan kılavuzların tavsiyelerine bakıldığında, warfarin ile etkin antikoagülasyon sağlandığı görülmektedir(3). Pek çok randomize kontrollü çalışma, herhangi bir seçime tabi tutulmamış AF'li hastalarda hedef düzeye ulaşmış oral antikoagulan (OAK) tedavinin iskemik inme riskini %68 oranında azalttığını göstermiştir(4).

Warfarin kullanımı üzerine yapılan bir meta-analizde, warfarin tedavisi ile tüm inmelerde %2.7 oranında bir mutlak yıllık risk azalmasına karşılık gelecek şekilde yüksek derecede anlamlı bulunmuştur(5). Aspirinin plasebo veya hiçbir tedavi uygulanmaması ile karşılaştırıldığı yedi çalışmanın meta-analizinde ise aspirin tedavisi inme insidansında %19 oranında anlamlı olmayan bir azalma ile ilişkilendirilmiştir(3). Aspirin ile warfarinin karşılaştırıldığı BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) çalışmasında, warfarin ve aspirin arasında majör kanama riskinde hiçbir fark olmadığı ve warfarinin (hedef INR 2-3) ölümcül veya özürlülüğe neden olan inme, kafa içi kanama veya klinik açıdan anlamlı arteriyel embolizmi içeren birincil sonlanım noktasının %52 oranında azaltılmasında günlük 75 mg aspirinden üstün olduğunu göstermiştir(6). Bu bulgu, ciddi kanama da dâhil olmak üzere, warfarine göre aspirin ile (%6'ya %33, p=0.002) anlamlı olarak daha fazla olumsuz olayın gözlemlendiği WASPO (Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with atrial fibrillation) çalışmasından elde edilen sonuçlarla uyumludur.

Warfarin ile antikoagulasyon AF hastalarının yanı sıra protez kapak ameliyatı olan hastalarda ve pulmoner embolili hastalarda yaygın olarak uygulanmaktadır. Warfarin yaygın kullanılmasına karşın, birçok ilaç ve gıda ile etkileşme potansiyeline sahiptir(7-8). Ayrıca, warfarin tedavisi sırasında terapötik dozun ayarlanması kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Ayrıca günlük pratiğimizde warfarin tedavisi sonucu kanama komplikasyonu ile acil servise gelen hasta sayımız azımsanacak düzeyde değildir. Bununla beraber etkili warfarin tedavisi almayıp embolik komplikasyonlarla başvuran hasta sayımızda oldukça önemlidir. AF tedavisinde antikoagulasyonun bu denli önemli olması kanama ve embolik komplikasyonların oluşturduğu mortalite ve morbitide yüksekliğidir. Bundan dolayı profesyonel sağlık çalışanları bu hastaların klinik tedavi ve takiplerinde zorluklar yaşamaktadırlar. Warfarin tedavisindeki zorluklara bağlı olarak warfarin yerine geçebilecek yeni nesil ilaçlar günümüzde kullanıma girmiştir.

AF Avrupa kılavuzunun 2012 güncellemesinde OAK tedavi alan hastaların etkili inme korunması sağlanabilmesi için yeterli INR kontrolünün sağlanması ve terapötik aralıkta (INR=2-3) kalma zamanı TTR (Time in Therapeutic Range) (Etkin INR düzeyi sayısı/toplam kontrol sayısı X 100) oranının en az %60-65 olması gerektiği vurgulanmaktadır. AF'nin tanısı ve tedavisinde sürekli gelişmeler ve yenilikler olmasına rağmen hastalığın toplumumuzdaki prevalansı, risk faktörlerinin sıklığı, uygulanan antikoagulan tedavinin uygunluğu üzerine yeterli veri yoktur. Ülkemizde en son 2013 yılında 2262 AF'li hasta üzerinde yapılan AFTER çalışmasında TTR etkin hasta yüzdesi %41.3 hastaların ortalama TTR düzeyi %37 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada, üçüncül tek bir merkez olan hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran AF, protez kapak hastalığı, pulmoner emboli tanısı konmuş hastalarda OAK tedavinin uygulanma sıklığı, OAK tedavi görenlerin etkili INR değerlerine ulaşım ve ulaşmadığı ve OAK tedavinin maliyeti, araştırıldı. Ayrıca protez kapak ve AF nedeniyle antikoagulasyon tedavi alan hastaların demografik özellikleri ile TTR düzeyleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atrial Fibrilasyonda Temel Bilgiler

2.1.1. Atrial Fibrilasyon Tanımı

AF, EKG'de düzenli P dalgaları yerine düşük amplitüdü ve düzensiz, 350-600/dak olan fibrilasyon dalgaları ile beraber, düzensiz R-R mesafelerinin izlendiği, ventriküler hızın genelde 120-180/dak olduğu ve genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın rastlanan sürekli kardiyak aritmidir. AF ile ilgili klinik ve deneysel araştırmalar ancak 19. Yüzyılda başlayabilmiş ve ilk kez 1909'da Lewis tarafından elektrokardiyografi(EKG) ile gösterilmiştir. AF'de ventriküler yanıt atriyoventriküler düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine ve ilaçların etkisine bağlı olarak değişir. Atriyoventriküler blokla birlikte idioventriküler veya idiyonodal ritm varlığında veya ilaç etkisi ile bazen düzenli RR aralıkları da görülebilir. Hızlı, düzensiz, sürekli ve geniş QRS'li bir taşikardi, dal bloğu ile birlikte AF'yi veya aksesuar yol üzerinden iletimli bir AF'yi akla getirmelidir(9). Framingham çalışması ile AF'nin selim bir aritmi olmadığı, sinüs ritmindeki hastalara göre mortalite ve morbiditesinin daha yüksek olduğu ortaya çıkmış ve böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır(10-11).

AF gelişen kişiler genellikle yaşlı olup, beraberinde sıklıkla diabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi, ekokardiyografik bozukluklar, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, kalp yetmezliği (KY) ve inme bulunmaktadır.

2.1.2 Atrial Fibrilasyon Sınıflaması

Klinik Sınıflama

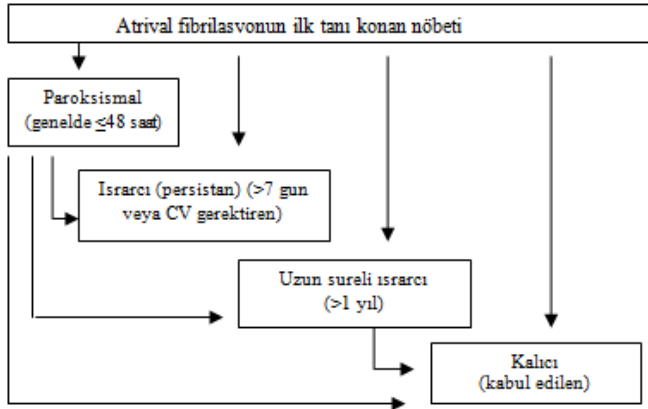
Klinik olarak, aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak AF beş tipe ayrılabilir: İlk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF (*Şekil 1*).

- (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 sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir .

- (3) **Israrcı (persistan) AF**; Bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğü veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırma gerekliliği olan AF tipidir.
- (4) **Uzun süreli ısrarcı AF**; En az 1 yıl süren AF'yi tanımlar.
- (5) **Kalıcı AF**; Aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde söz konusudur. Bu nedenle, ritm kontrolü girişimleri, tanım itibarıyla, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi "uzun süreli ısrarcı AF" olarak yeniden adlandırılmaktadır.

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır(**Şekil 1**). Birçok terapötik karar ilave bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Sessiz AF (asemptomatik); AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilen (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanımlanabilen durumdur. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir(12).



Şekil 1 Farklı 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.

Etiyolojiye göre sınıflama

a. Birincil (lone) AF: Lone AF terimi 60 yaşından genç ve kardiyopulmoner hastalıkların klinik yada ekokardiyografik kanıtının olmadığı bireylerdeki AF'dir. Bu hastalar tromboembolizm ve mortalite açısından iyi bir prognoza sahiptirler. Zaman geçtikçe lone AF'li hastalar yaşlanma yada sol atriyum genişlemesi gibi kardiyak bozuklukların gelişmesi nedeniyle bu tanımın dışına çıkarlar, tromboembolizm ve mortalite riskleri artar (13).

b. İkincil AF: Akut miyokart enfarktüsü (ME), kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertroidizm, akut akciğer ödemi, pulmoner emboli gibi hastalıklarla birlikte alkol ve çeşitli ilaç kullanımı sonucu oluşan AF'dir. Bu gibi durumlarda AF, primer problem değildir ve altta yatan sorunun giderilmesi genellikle aritmiyi sonlandırır (13).

Atriyal fibrilasyon'un ortaya çıkması kalp kapak hastalıkları, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati (HKMP ve DKMP), iskemik kalp hastalıkları gibi kronik sebeplerle de ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklar atriyumda inflamasyon ve genişleme gibi yapısal değişikliklere yol açarlar(14). AF ile ilişkili ilginç bir durum Wolf Parkinson White sendromudur (WPWS). Çoğu olguda aksesuar yolun ortadan kaldırılması aritminde düzelmesine neden olur(15).

Hasta sinüs sendromlu hastalarda AF gelişimine sıklıkla rastlanır. Uzun sinüs duraklamalarına ve sinüs bradikardisine eşlik eden atriyal refrakterlikteki düzensizlik aritmi başlamasının nedeni olarak kabul edilmiştir(16). İlginç olarak lone AF olarak adlandırılan çoğu hasta ataklarını sinüs bradikardisi sırasında gece yaşar, bu durum da benzer mekanizmaları akla getirir. Genç sağlıklı atletlerde görülen AF de benzer şekilde vagal tonusda artışa bağlı olarak meydana gelir(17).

2.1.3 Atrial Fibrilasyon Epidemiyoloji ve Prognoz

AF genel popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artış gösterecektir(18-19). Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografik (EKG) kayıtları ile saptanmış olandan çok daha büyük bir oranda AF hastası mevcuttur. Akut inme hastalarında günlük EKG takibiyle ve EKG holter takipleriyle bile 20 hastadan 1'inde AF tanımlanmaktadır. AF hastaları uzun süre tanı konmadan kalabilmekte ve AF'si olan birçok hasta hastaneye başvurmamaktadır (sessiz AF) (20). Bu nedenle, AF'nin

gerçek prevalansı popülasyonun %2'sine yakındır (20). Amerika'da 2.2 milyon, Avrupa'da 4.5 milyon AF'lı hasta olduğu tahmin edilmektedir.

AF prevalansı 40-50 yaşlarında <0.5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır(18-19)(21-23). Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir(24). Son yıllarda popülasyonun yaş ortalamasının artması, kronik kalp hastalığı prevalansının artması, gelişmiş tanı yöntemleriyle daha sık tanı konulması gibi nedenlerden dolayı AF ile hastaneye başvuru oranında yaklaşık %66 oranında artış olduğu tespit edilmiştir(25). Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 2000 yılı verilerine göre erişkinlerde AF sıklığı 1990 yılında binde 3.5 iken 1998 yılında binde 7.1 olarak saptanmıştır. Altmış yaş üzerindeki bireylerde ise oran 1990'da binde 12.2 iken 1998'da binde 21.6 olarak bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde, hipertansif kalp hastalığı, AF'u olan hastalarda altta yatan en sık nedendir. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. Beyaz olmayan popülasyonlarda AF prevalansı ve insidansı daha az çalışılmıştır.

Prognoz

AF; ölüm, inme, diğer tromboembolik olaylar, kalp yetersizliği ve tekrarlayan hastaneye yatışlar, bozulmuş yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Ölüm oranları diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile iki katına çıkmaktadır. Diğer medikal tedaviler hasta semptomlarını ve yaşam kalitesini düzeltirken yalnızca antitrombotik tedavinin AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir(26). Atriyal fibrilasyon, inme, KY ve tüm nedenlere bağlı mortalitede uzun dönemde özellikle kadınlarda artmış risk ile ilişkilidir(27). Atriyal fibrilasyon'lu hastalarda mortalite hızı, normal sinüs ritmindeki hastalara göre ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak 2 kat artmıştır(28). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) gibi büyük çalışmalarda AF'nin mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(29-30). Kalp yetmezliği, AF'yi indüklerken, AF'de KY'yi kötüleştirir ve bu iki durumun birlikte olduğu bireyler kötü prognoza sahiptirler(31). Non-valvüler AF'li hastalarda iskemik inme hızı her yıl için % 5'dir, bu durum AF'si olmayan kişilere göre 2-7 kat daha fazladır(12). Framingham Kalp Çalışmasında, Romatizmal Kalp Hastalığı ve AF'nin birlikte olduğu hastalarda inme riski, yaşları eşleştirilmiş kontrol grubuna göre 17 kat daha fazla iken, non-romatizmal hastalara göre ise risk 5 kat fazladır.

İnme riski yaşla birlikte artmaktadır, 50-59 yaşları arasında yıllık risk AF'li hastalarda % 1.5 ken, 80-89 yaşları arasında bu oran % 23.5'lere çıkmaktadır(32).

AF'de inme çoğunlukla ağırdır ve uzun vadeli özürülük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmiye atfedilmektedir. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağkalan hastalar inme nedeniyle özürülü kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüks yaşama olasılığı daha fazladır. Sonuç olarak, AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır.

Ayrıca tanı koyulmamış "sessiz AF" bazı "kriptojenik" inmelerin nedeni olabilir(33). Geçici iskemik atak ve kranial görüntüleme yöntemleriyle saptanmış klinik olarak sessiz inmeler de değerlendirildiğinde non-valvüler AF'a bağlı serebral iskemi sıklığı, yıllık %7 seviyelerine ulaşmaktadır(34). Paroksizmal AF, kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır(35). Diğer yandan AF'ye bağlı hastaneye yatışlar kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların üçte birinden sorumludur. Akut koroner sendrom, kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi bu yatışların ana nedenlerdir. AF vasküler demans da dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğuna yol açabilir. Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir(33). Dolayısıyla yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi AF'si olan hastalarda bozulmaktadır. AF'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere, genel popülasyona veya sinüs ritminde koroner kalp hastalığı olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir(36). Sol ventrikül (LV) fonksiyonu çoğunlukla düzensiz yüksek ventrikül hızı, atriyal kontraktıl fonksiyon kaybı ve artmış diyastol sonu LV dolum basıncı ile bozulmaktadır. Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması AF hastalarında LV fonksiyonunu iyileştirebilir.

Yakın zamanda önerilen bir semptom skoru (EHRA skoru **Tablo1**) AF sırasında gözlenen semptomların değerlendirilmesinde basit bir yol sağlamaktadır. EHRA skoru yalnızca AF'ye atfedilebilen ve sinüs ritminin yeniden sağlanması veya etkili hız kontrolü ile düzelen veya azalan semptomları değerlendirmektedir.

Tablo 1 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 III	“Özürüllüğe yol açan semptomlar”; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.
AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.	

2.1.4 Patofizyolojik Mekanizma ve Etiyoloji

A. Atriyal Faktörler

a. Atriyal Fibrilasyon Nedeni Olarak Atriyal Patoloji

AF’de meydana gelen en sık histopatolojik değişiklik atriyal fibrozis ve atriyal kas kalınlığında kayıptır. Fakat bu durumu eşlik eden kalp hastalığına bağlı olan değişikliklerden ayırt etmek zordur. Atriyal fibrozis, AF başlangıcını tetikleyebilir ve fibröz bantların normal atriyal liflerle yer değiştirmesi iletimdeki homojenite kaybından sorumlu olabilir(37). Daha hafif fibrozisi olan kapak hastalarında kardiyoversiyon daha başarılı olmaktadır ve bu fibrozisin persistant AF gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir(13). İnterstisyel fibrozis, atriyal miyositlerin apoptozisine, miyofibrillerin, glikojen granüllerinin ve hücreleri bir arada tutan ve iletişimi sağlayan elektriksel bağlantılarının kaybına bağlıdır. Bu durum AF’ye eşlik eden KY’deki atriyal dilatasyonu tetikleyen neden olabilir(38). Atriyumun dilatasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) dahil birçok moleküler yolu aktive etmektedir. Gerilmeye bağlı olarak Anjiyotensin-2 salınımı artmakta ve atriyal dokudan anjiyotensin converting enzim (ACE) salınımı artmaktadır(39). Dolayısıyla Anjiyotensin inhibisyonu fibrozisi azaltarak

AF'yi önleyebilir(40). Kalp yetmezliğinde görülen elektriksel sessiz bölgeler (skar dokusu), voltaj azalması, iletim yavaşlaması yaşa bağlı atriyum değişiklikleriyle benzerdir(41). Atriyal fibrilasyon etiyojisi ve predispozan faktörler **Tablo2**'de belirtilmiştir.

Tablo 2 Atriyal Fibrilasyon Etiyojisi ve Predispozan Faktörler

Elektrofizyolojik bozukluklar

Artmış otomatisite ve iletim bozuklukları

Atriyal basınç artışı

Kapak hastalıkları

Miyokardiyal hastalıklar

Sistemik veya pulmoner hipertansiyon

İntrakardiyak kitleler

Atriyal iskemi

Koroner arter hastalığı

İnflamatuvar ve infiltratif atriyal hastalıklar

Perikardit, amiloidoz, miyokardit

Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler

İlaçlar

Alkol, kafein

Endokrin bozukluklar

Hipertiroidi, feokromasitoma

Otonomik değişiklikler

Parasempatik aktivite artışı

Sempatik aktivite artışı

Atriyum duvarının primer veya metastatik hastalıkları

Postoperatif

Kalp, akciğer ve özofagus operasyonları

Konjenital kalp hastalıkları

Nörojenik

Subaraknoid kanama, hemorajik olmayan inme

İdiyopatik (lone AF)

Ailesel AF

b. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları

Eldeki veriler otomatisite ya da çoğul reentran dalgacıkların söz konusu olduğu “fokal” tetikleyici mekanizmaları desteklemektedir; ancak bu mekanizmalar birbirini dışlamaz ve bir arada bulunabilir. AF için kaynak olabilecek bir odağın tanımlanabileceğini ve bu kaynağın ablasyonunun AF’yi durdurabileceğini gösteren gözlemler fokal bir odağın olduğunu desteklemektedir(42). Bu hızlı atriyal vuruların en sık kaynağı pulmoner venler olmakla beraber bu odak Marshall ligamenti, superior vena cava, crista terminalis, sol posterior serbest duvar, koroner sinüsde de bulunabilir(43). Histolojik çalışmalarda elektriksel özellikleri koruyan kardiyak hücrelerin pulmoner venlerin içine doğru uzandığı ve AF’nin primer olarak bu pulmoner venler tarafından tetiklendiği tespit edilmiştir(44). AF hastalarında PV’lerdeki atriyal dokunun refrakter dönemi, kontrol hastalarındakine ya da AF hastalarında atriyumun diğer bölgelerindekine göre daha kısadır. Bu iletimdeki heterojenite reentran ve devamlı AF’yi doğurabilir(45). Çoklu dalga hipotezinde herhangi bir zamandaki dalgaların sayısı refraktör periyoda, kitleye ve atriyumun farklı yerlerindeki ileti hızına bağlıdır. Kısa refraktör periyodlu ve gecikmiş iletimi olan büyük bir atriyal doku dalgaların sayısını artırır ve sürekli AF’ye neden olabilir(13).

c. Atriyal Elektrisel Yeniden Yapılanma

AF süresi 24 saatten kısa ise farmakolojik ve elektriki kardiyoversiyon, daha başarılıdır, bununla beraber daha uzun süreli AF’de sinüs ritminin sağlanması daha az olasıdır(46). Bu gözlemler “atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonun yolunu açar” özdeyişini doğrulamıştır. AF’ye eğilimdeki artış, etkili refrakter dönemlerin giderek kısalması ve atak süresinin uzamasıyla ilişkilidir ve bu vaka elektrofizyolojik yeniden biçimlenme olarak adlandırılmıştır.

Yeniden biçimlenme ve elektrisel refrakterlikteki değişiklikler yanında, uzun süreli AF atriyal kasılma işlevinde bozulmaya neden olmaktadır. Dirençli AF periyodu sonrası sinüs ritmi sağlansa bile atriyal kontraksiyonun düzelmesi günler ve haftalar sürebilmektedir ve bu kardiyoversiyon sonrası antikoagülasyon süresi hakkında önemli ipuçları vermektedir(13).

d. Genetik yatkınlık

AF, özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir(47). 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(48). 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.

e. Atriyal Fibrilasyon’u Destekleyen Diğer Faktörler

Atriyal fibrilasyon gelişmesinde RAAS’ın önemi ile ilgili veriler çoğalmaktadır (49). Kardiyoversiyon sonrası tekrarlayan AF gelişimi açısından amiodaronla birlikte irbesartan, yalnızca amiodorona göre daha düşük insidansa sahiptir(50). RAAS inhibisyonu yalnız başına veya diğer tedavilerle kombine olarak AF oluşumunu veya devamını birkaç mekanizmayla önleyebilmektedir(51). Bunlar daha atriyal basınç ve duvar geriliminde azalma, sol atriyum (SA) ve sol ventrikülde yapısal yeniden biçimlenmenin (fibrozis, dilatasyon, hipertrofi) önlenmesi, nörohormonal aktivasyonun inhibisyonu, kan basıncının düşürme, KY’nin önlenmesi, hipopotaseminin önlenmesi gibi etkileri sayılabilir(13).

B.Atriyal fibrilasyon ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar

AF çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir. 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 için de belirteçlerdir.

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

-**Hipertansiyon** insidansı (ilk tanı konan) AF için ve inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

-**Semptomatik kalp yetersizliği** [New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II-IV] AF hastalarının %30'unda bulunmakta, ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanseasyon) hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüler disfonksiyon veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda LV işlev bozukluğu gözlemlendiğinde taşikardiyomiyopatiden 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. Sol atriyal (SA) gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. AF aort kapak hastalıklarının geç evrelerinde de meydana gelmektedir. Bununla birlikte "Romatizmal AF" geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken, günümüzde Avrupa'da nispeten seyrekdir.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere, kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan **kardiyomiyopatiler** AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır. "Tek başına(lone)" AF'si olan hastaların küçük bir kısmı "elektriksel" kardiyomiyopatiler 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 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. Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir.

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

-Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır, ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir AF çalışma kaydında 27.5 kg/m^2 olarak belirlenmiştir (orta düzeyde obeze eşdeğer).

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

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

-Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, DM 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.

-Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir(12).

2.1.5. Atrial Fibrilasyon Tedavisi

AF hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu tedavi hedefleri özellikle yeni saptanan AF'nin ilk başvurusuyla birlikte paralel olarak izlenmelidir. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler hâlihazırda semptomları hafifletebilir ancak semptomların ortadan kalkması kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritim kontrolü tedavisi gerektirebilir.

AF'nin kendiliğinden sonlanması sık rastlanan bir durumdur. İlk kez AF atağı gelişen hastaların %70'inde ritim kendiliğinden sinüs ritmine döner. Spontan dönüşlerin sıklığı atriyal remodeling nedeni ile sonraki ataklarda giderek azalır.

AF'nin kardiyak hemodinami üzerinde çeşitli etkileri vardır; ventrikül doluşuna atriyal katkının ortadan kalkması, sol ve sağ ventrikülde diyastol sonu basıncının ve hacmin düşmesi, atriyumlarda ortalama diyastolik basıncın artması, pasif diyastolik doluş süresinin kısalması ve muhtemelen atriyoventriküler kapaklarda yetersizlik gelişmesidir. R-R intervalinin düzensizleşmesi kalp debisini belirgin derecede azaltarak, pulmoner kapiller wedge basıncını ve sağ atriyum basıncını artırıp kalp hızından bağımsız, olarak hemodinamik sonuçları olumsuz etkiler. Bu nedenle sinüs ritminin sağlanması özellikle geçmiş yıllarda yaygın şekilde desteklenmiştir. Ancak AF kronik bir hastalık olduğundan, ister paroksizmal ister persistan AF olsun hastaların çoğunda tekrarlama riski yüksektir. Sinüs ritminin sağlanması ve korunmasına karar verilen hastalarda antiaritmik ilaçların başlanması yakın takip ve hastaneye yatış gerektirir. Bunun nedeni torsades de pointes gibi proaritmilerin riskinin farklı ilaçlar arasında değişmesi, özellikle yapısal kalp hastalığı olan hastalarda antiaritmik ilaçlardan kaynaklanan proaritmik ve ani kardiyak ölüm riskinin göz önünde bulundurulması gerektirir.

A.Hız ve ritim tedavisi:

a.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 duymaktadırlar. Stabil

hastalarda, hız kontrolü beta-blokerlerin veya nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin oral yolla uygulanması ile sağlanabilir. Ciddi bozukluk bulunan hastalarda, atriyoventriküler düğüm iletiminin hızlıca yavaşlatılmasında i.v. verapamil veya metoprolol çok kullanışlı olabilir. Akut koşullarda, hedef ventrikül hızı genellikle 80-100 bpm olmalıdır. Seçilmiş hastalarda ve özellikle ileri derecede bozulmuş LV fonksiyonu olan hastalarda, amiodaron kullanılabilir. Yavaş ventrikül hızlarının gözlendiği AF atropine (0.5-2 mg i.v.) yanıt verebilir ancak semptomatik bradikardisi olan birçok hasta acil kardiyoversiyon veya sağ ventriküle geçici bir kalp pili elektrodu yerleştirilmesine ihtiyaç duyabilir. Hız kontrol tedavisine akut olarak başlanmasının ardından genelde bir uzun vadeli hız kontrol stratejisi uygulanmalıdır.

b. Farmakolojik kardiyoversiyon

Birçok AF nöbeti ilk saatler veya günler için kendiliğinden sonlanmaktadır. Eğer tıbbi açıdan gerekliyse, (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 geçiren çoğu hasta ventriküler proaritmik, sinüs düğümü arresti veya atriyoventriküler blok gibi proaritmik olayların saptanması için ilaç infüzyonu sırasında ve ardından bir süre boyunca (çoğunlukla ilaç eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar) sürekli tıbbi gözetim ve EKG takibi gerektirmektedir. Tekrarlanan oral farmakolojik kardiyoversiyon (“hap cepte” tedavisi) bu tip bir girişimin güvenilirliğinin belirlenmesinden sonra seçilmiş ambulator hastalarda uygun olabilir(52). 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. Hastaların çoğunluğu intravenöz uygulamadan sonraki ilk saat içinde sinüs ritmine dönmektedir. Flekainid atriyal flutter’ın veya ısrarcı AF’ nin sonlandırılmasında nadiren etkilidir. Diğer yandan oral flekainid uygulaması yeni başlayan AF için etkili olabilir. Önerilen dozlar 200-400 mg’dir (ayrıca, bkz. “hap cepte”

yaklaşımı). Flekainid anormal LV fonksiyonunu ve iskemiye içeren altta yatan kalp hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Çeşitli plasebo kontrollü randomize çalışmalar yeni başlayan AF'nin sinüs ritmine dönüşümünde propafenonun etkinliğini göstermiştir. Birkaç saat içinde, beklenen dönüşüm oranı intravenöz kullanımdan sonra %41 ile 91 arasında bulunmuştur (10-20 dakika boyunca 2 mg/kg). Plasebo ile tedavi edilen hastalarda karşılık gelen erken dönüşüm oranları %10-29 olarak belirlenmiştir. Propafenon ısrarcı AF'nin konversiyonu ve atriyal flutter için yalnızca sınırlı bir etkinliğe sahiptir. Flekainid ile benzer olarak, propafenon anormal LV fonksiyonunu ve iskemiye içeren altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Buna ilave olarak, zayıf b-bloke edici özelliklerine bağlı olarak, propafenon ağır obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmamalıdır. Konversiyona kadar geçen zaman 30 dakika ile 2 saat arasında değişmektedir. Propafenon oral yolla uygulanması halinde de etkilidir (2 ile 6 saat arasında konversiyon).

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. Kısa ve orta dönemde, amiodaron kardiyoversiyon sağlamamaktadır. Yirmi dört saatte, tümünde olmasa da bazı randomize çalışmalarda amiodaron kontrole göre daha iyi etki göstermiştir.

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 kontrollü 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.

Flekainid ve propafenon arasında çeşitli karşılaştırmalar yapılmış ancak yalnızca bir çalışma flekainid için daha iyi konversiyon (sinüs ritminin sağlanması) oranları göstermiştir (sırasıyla, %90 ve 64). Diğer yandan İbutilid, hastaların %71'inde

konversiyon gösterirken, propafenon hastaların %49'unda konversiyon göstermiş, ancak ibutilid grubunun %10'unda sürekli olmayan ventriküler taşikardi görülmüştür (Tablo3).

Özet olarak, yeni başlayan AF'si olan uygun hastalarda (genelde 48 saatten kısa süren), sinüs ritmine farmakolojik kardiyoversiyon için intravenöz flekainid veya propafenon (ciddi yapısal kalp hastalığı olmayanlarda) veya amiodaron (yapısal kalp hastalığı olanlarda) denenebilir. Beklenen konversiyon oranı ~15-120 dakika içinde \geq %50'dir. İbutilid etkilidir ancak ciddi proarritmi riski ihmal edilemez.

Diğer ilaçlar :

İki farklı sotalol dozajına karşı plasebo etkisini karşılaştıran bir çalışmada %14 (2/14 hasta), %11 (2/11 hasta) ve %13 (2/16 hasta) konversiyon oranları bulunmuştur. Bu farklar anlamlı olmamıştır.

AF'si olan 79 hastada yapılan bir çalışmada (kontrol grubu olmayan), hastaların %13'ü intravenöz b-bloker (metoprolol) tedavisinden sonra sinüs ritmine konversiyon göstermiştir. Atenolol karvedilol, bisoprolol, propranolol, timolol veya esmolol için hiçbir önemli rapor yayınlanmamıştır.

Plasebo ile verapamili karşılaştıran yeterli büyüklüğe sahip hiçbir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. Verapamili flekainid, esmolol veya propafenon ile karşılaştıran çalışmalarda, verapamil verilen 17, 24 ve 29 hastada sırasıyla %6, %12 ve %14 oranında sinüs ritmine dönüşüm olmuştur. Dolayısıyla kanıtlar verapamil için az olmasına karşın, bildirilen konversiyon oranları ihmal edilebilir bir etkiye işaret etmektedir

Digoksin AF'nin sonlandırılması için etkili değildir. Yedi günden daha kısa süren AF'si olan 239 hastada yapılan bir çalışmada, 16 saatteki konversiyon oranı plasebo ile tedavi edilen hastalarda %46 ve digoksin verilen hastalarda %51 olmuş; 40 ve 82 hastada yapılan diğer iki çalışma ise, sırasıyla %47'ye karşı %40 ve %32'ye karşı %14 (digoksine karşı plasebo) konversiyon oranları saptamıştır. Sonuç olarak, digoksinin hiçbir etkisi olmadığına dair iyi kanıtlar bulunmaktadır.

Tablo 3 Yakın zamanda başlayan AF'nin farmakolojik konversiyonu için ilaçlar ve dozları

İlaç	Doz	İzlem dozu	Riskler
Amiodaron	1 saat boyunca 5 mg/kg i.v.	50 mg/h	Hipotansiyon,Bradikardi, Sinus ritmine gecikmiş AF konversiyonu
Flekainid		Uygulanabilir değil	Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS suresini ve dolayısıyla QT aralığını uzatabilir ve atriyal fluttera konversiyona ve ventrikullere 1:1 iletme bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
İbutilid	10 dakika boyunca 1 mg i.v.	10 dakika beklemeden sonra 10 dakika boyunca 1 mg i.v.	QT aralığının uzamasına ve torsades de pointes'a neden olabilir; anormal T-U dalgaları veya QT uzaması izlenmelidir.
Propafenon	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 450–600 mg p.o.		Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS suresini uzatabilir; ventrikül hızını biraz yavaşlatacaktır ancak atriyal fluttera konversiyona ve ventrikullere 1:1 iletme bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
Vernakalant	10 dakika boyunca 3 mg/kg i.v.	15 dakikalık istirahatten sonra 10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v.'lik ikinci infuzyon	Bu zamana kadar yalnızca klinik çalışmalarda kullanılmıştır(53-55).

‘Hap cepte’ yaklaşımı

Ayda bir kez ila yılda birkez AF nüksleri olan seçilmiş, yüksek derecede semptomatik hastalarda kullanılan tedavi şeklidir. Hastane içinde uygulanan oral propafenon 3.saatte plasebo alan 121 hastanın 22’sine (%18) karşı 119 hastanın 55’inde (%45) konversiyon sağlamıştır. Daha küçük çalışmalarda, hem propafenon hem de flekainid benzer bir etki göstermiştir.

Orta ölçekli bir çalışmaya göre, oral propafenon (450-600 mg) veya flekainid (200-300 mg) hasta tarafından hastane dışında güvenli (hızlı iletili atriyal fluttera yol açan 1/569 nöbet) ve etkili şekilde (%94, 534/569 nöbet) uygulanabilir(52). Bu yaklaşım sık olmayan (örn., ayda bir kez ila yılda bir kez) AF nüksleri olan seçilmiş, yüksek derecede semptomatik hastalarda kullanılabilir. “Hap cepte” tekniğinin hayata geçirilmesi amacıyla, hastalar endikasyonlar ve kontrendikasyonlar için taranmalıdırlar ve oral tedavi etkinliği ve güvenliliği hastanede test edilmelidir. Hastalara AF semptomları meydana geldiğinde flekainid veya propafenon almaları söylenmelidir.

Doğru akım kardiyoversiyon

Doğru akım kardiyoversiyon AF’nin sinüs ritmine konversiyonu için etkili bir yöntemdir. İşlem Üç hafta boyunca yeterli antikoagülasyonun veya AF’nin kesin bir başlangıçtan itibaren <48 saat sürdüğünün belgelenememesi durumunda, atriyal trombusların dışlanması için Transözefagial ekokardiyografi (TÖE) yapılmalıdır. Eğer asistoli veya bradikardi meydana gelirse, bir kalp pili kateteri veya harici pil petlerine ihtiyaç duyulabilir.

Başarılı DCC genellikle şok uygulamasından sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Kanıtlar monofazik defibrilatörlere göre daha düşük enerji gereksinimleri ve daha büyük etkinlikleri nedeniyle bifazik harici defibrilatörlerin kullanımını desteklemektedir. Çalışmalar bifazik dalga formları kullanıldığında AF için DCC’nin ilk şok başarı oranında anlamlı bir artış göstermiştir.

B-Antitrombotik tedavi

Genellikle inmeyle sonuçlanan emboliler nedeniyle AF'nin en çok korkulan komplikasyonudur. Klinik çalışmaların warfarin verilmeyen kolları AF'de artmış inme riski ile ilgili olabilecek klinik ve ekokardiyografik risk faktörlerini tanımlamıştır (56-57). AF'de inme risk faktörlerini analiz eden iki yeni sistematik derleme; geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır(57). 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 trombus varlığı (göreceli risk (RR) 2.5; p=0.04), kompleks aortik plaklar (RR 2.1; P < 0.001), spontan ekokontrast (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 veya kalıcı AF ile benzer bir inme riskine sahip olarak kabul edilmelidirler. "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. Tek başına AF'si olan genç hastalarda inme olasılığı, zaman içinde inme risk faktörlerinin yeniden değerlendirilmesinin önemini vurgulayacak şekilde, ilerleyen yaş veya hipertansiyon gelişimi ile artıyor gibi görünmektedir.

Valvüler olmayan AF'si olan hastalar için bu risk faktörüne dayalı yaklaşım bir kısaltma ile de ifade edilebilir: **(Tablo 4)** CHA₂DS₂-VASc [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)]

Bu şema 2 puanın inme 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 ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır.

Tablo 4 CHA2DS2-VASc skoru ve öneriler

CHA2DS2-VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skorlama	
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 (kadın cinsiyeti)	1
Maksimum skor	9
CHA2DS2-VASc SKORU	ÖNERİ
≥ 2	Oral antikoagulan
1	Oral antikoagulanveya aspirin (75-325 mg) İlk Tercih: Oral antikoagulan
0	Aspirin (75-325 mg) veya antritrombotik tedavi verilmemesi İlk Tercih: Antritrombotik tedavi verilmemesi
ESC Atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzundan uyarlanmıştır (58). MI - miyokart enfarktüsü, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, TIA - geçici iskemik atak	

AF’de “etkili inme önleyici tedavi” olarak iyi-kontrollü vitamin K antagonistleri (OAK) veya yeni oral antikoagulan ajanlar önerilmektedir. İyi inme korunması sağlanabilmesi için OAK kullanan olgularda yeterli INR kontrolünün sağlanması ve terapötik aralıkta (INR=2-3) geçen zaman oranının en az %60-65 olması gerektiği vurgulanmaktadır.

CHA2DS2VASc skoru=0 ise, antitrombotik tedavi önerilmemektedir. CHA2DS2VASc skoru=1 ise, doz ayarlı OAK veya yeni oral antikoagulanların (dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban) kullanılması düşünülmeli, karar verirken kanama riski ve hasta tercihi değerlendirmeye alınmalıdır (sınıf IIa, kanıt düzeyi A). Sırf

kadın cinsiyet nedeniyle alınan 1 puanlık skor istisna tutulmuş ve böyle bir durumda antitrombotik tedaviye gerek olmadığı ifade edilmiştir (sınıf IIa, kanıt düzeyi B).

CHA2DS2VASc skoru 2 ve üzerinde ise, kontrendikasyon yoksa, doz ayarlı OAK veya yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban) kullanılması önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi A). Yeni oral antikoagülanlar herhangi bir ayırım yapılmaksızın OAK ile aynı düzeyde önerilmektedir.

Kanama riski değerlendirmesi antikoagülyasyona 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 antikoagülyasyon şiddetini, daha dikkatli doz düzenlemesini veya daha iyi hipertansiyon kontrolünü yansıtabilir. İntrakraniyal kanama >3.5-4.0'lık INR değerleri ile artmaktadır daha düşük INR düzeyleri ile kıyaslandığında karşı 2.0 ila 3.0 arasında INR değerlerinde kanama riskinde hiçbir artış gözlenmemektedir

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) geliştirilmiştir (**Tablo 5**) .

Tablo 5 HASBLED risk skoru

Kısaltma	Klinik özellikler	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal renal/KC fonksiyonu	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama öyküsü/yatkınlık	1
L	Labil INR	1
E	Yaş >65	1

D	İlaç/alkol(her biri 1 puan)	1 veya 2
		En fazla 9 puan

HT:Sistolik TA>160 mmHg, anormal renal ve KC fonksiyonu:kronik diyaliz/renal transpantasyon/serum kreatinin≥200 mmol/L, anormal KC fonksiyonu:kronik hepatik hastalık(örn.siroz)/önemli hepatik hastalığın biyokimyasal kanıtı (bilirubin>2 kat, ALT/AST/ALP>3kat), inme, önceki kanama öyküsü/kanama diyatezi, anemi, Labil INR: unstabil/yüksek INR birlikte ilaç kullanımı(antiplatelet,NSAİD,alkol)

Verilecek tedavi ne olursa olsun (oral OAK, yeni oral antikoagülanlar, aspirin veya aspirin-klopidogrel), kanama riski tedavi öncesinde değerlendirilmeli (sınıf I, kanıt düzeyi A), bunun için HAS-BLED skoru kullanılmalı ve skor 3 ve üzerinde ise hastalar tedavi süresince belirli aralıklarla takip edilmelidir (sınıf IIa, kanıt düzeyi A). Sadece HAS-BLED skorunun 3 ve üzerinde olması nedeniyle oral antikoagülan tedaviden vazgeçilmemeli; OAK veya aspirin olmasına bakılmaksızın, antitrombotik tedaviye başladıktan sonra hastanın dikkatlice ve düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. Antitrombotik tedavi (aspirin-klopidogrel ikilisi veya özellikle yaşlılarda sadece aspirin) ile majör kanama riskinin oral antikoagülan tedaviye benzer olabileceği de hatırlanmalıdır (sınıf IIa, kanıt düzeyi B).

Optimal uluslararası normalleştirilmiş oranı

Güncel olarak, antikoagülan düzeyi gerçek protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum değeri 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. OAK ile antikoagülasyonda yaşanan birçok sorundan biri INR'deki yüksek birey içi ve bireyler arası değişkenliktir. OAK'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 OAK'nın yararı tamamen ortadan kalkabilir. 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 düşürdüğü için < 2.0 olan bir INR önerilmemektedir.

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, OAK 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 OAK tedavisine başlayan yüksek hemoraji riski taşıyan hastalarda maliyet etkili olabilir.

Kardiyoversiyon ve Tromboembolizm:

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 OAK tedavisi (INR 2.0-3.0) verilmelidir. 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 OAK'a devam edilmelidir. İnme veya AF nüksü için risk faktörleri bulunan hastalarda, kardiyoversiyonun ardından sinüs ritminin görünür idamesinden bağımsız olarak OAK tedavisine yaşam boyu devam edilmelidir.

AF başlangıç süresi kesin olarak < 48 saat olan hastalarda, kardiyoversiyon i.v UFH altında uygun bir şekilde yapılabilir ve tedaviye infüzyon şeklinde veya subkutan DMAH ile devam edilebilir. İnme için risk faktörleri bulunan hastalarda OAK'a kardiyoversiyondan sonra başlanmalı ve OAK yaşam boyu devam edilmelidir. INR terapötik düzeyde olana kadar (2.0-3.0) UFH'e 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 yaşamboyu) inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olacaktır.

Kardiyoversiyondan önceki zorunlu 3 haftalık OAK dönemi, TÖE ile LA veya LAA'de 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(59). 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 OAK (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.

2.2. Protez kapak hastalarında antikoagülasyon:

Oral antikoagülan tedavi operasyon sonrasındaki ilk günlerde başlanmalıdır. İntravenöz heparin ile INR yeterli düzeye gelmeden önce etkili bir antikoagülasyon sağlanması olanaklı hale gelir. Operasyon sonrasındaki ilk bir ay içinde tromboemboli riski özellikle yüksektir ve bu dönemde antikoagülasyon derecesinin hedef değerden daha düşük olmasına izin verilmemelidir. Ayrıca antikoagülan tedavi bu dönemde daha sık izlenmelidir.

Hedef INR değeri

Optimum INR değerinin seğiminde hastanın risk faktörleri ve kullanılan protezin trombojenisitesi (özgül INR değerlerinde bu kapakta saptanan tromboz oranına ilişkin bildirimlere göre belirlenen) dikkate alınmalıdır. Bildirilen tromboemboli oranları belirli bir protez trombojenisitesi konusunda yeterli düzeyde rehberlik sağlamaz; çünkü hastayla ilişkili çok fazla faktörden ve veri toplama yöntemlerinden etkilenir. Ne yazık ki günümüzde farklı INR değerlerini karşılaştıran klinik çalışmalar, seğme ölçütlerinin sınırlamaları, az sayıda hastanın kısa sürelerle izlenmesi ve farklı yöntemler kullanılmasına bağlı olarak meta analize uygun olmama gibi nedenlerle genel anlamda çok düşük düzeyde rehberlik sağlayabilmektedir. **Tablo 6** Hastalayla ilişkili ve mekanik kapakla ilişkili risk faktörlerine göre hedef INR düzeyleri belirtilmiştir.

Tablo 6 Mekanik protezler için hedef INR değerleri

Protezin trombojenisitesi(a)	Hastayla ilişkili risk faktörleri(b)	
	Risk faktörü yok	≥1 risk faktörü
Düşük	2.5	3
Orta	3	3.5
Yüksek	3.5	4

(a)Protez trombojenisitesi: Düşük=Carbomedics (aort pozisyonu), MedtronicHall, St. Jude Medical (Silzone'suz); Orta=Bjork-Shiley, diğer iki yaprakçıklı kapaklar; Yüksek=Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards.(b) Hastayla ilifkili risk faktörleri: mitral, triküspid veya pulmoner kapak replasman>; önceden tromboemboli öyküsü; atriyal fibrilasyon, sol atrium çapı >50 mm; sol atriumda yoğun spontan kontrast; herhangi bir derecede MD;solVEF <%35, pıhtılaşma emiliminin artması

Mitral pozisyonadaki kapaklarda aortik pozisyondakilere göre tromboemboli riski çok daha fazladır. Aortik pozisyonadaki mekanik protezler için INR 2-3 arasında tutulmalı iken, bileaflet kapaklar ve Medtronic Hall kapaklar için INR 2.5-3.5 arasında olmalıdır. Mitral pozisyonadaki tüm mekanik protezler için ise INR 2.5-3.5 arası tutulmalıdır (60) .

INR değerinin 4.5'in üzerinde olması durumunda majör kanama riski dikkate değer düzeyde, 6.0'nın üzerinde olması durumunda ise üssel olarak artmaktadır. Bu nedenle INR değerinin ≥6.0 olması antikoagülasyonun tersine çevrilmesini gerektirir. Ancak kanaması olmayan protez kapaklı hastalarda intravenöz K vitamini kullanılmamalıdır; çünkü

INR'nin hızlı düşmesi durumunda kapak trombozu oluşması riski vardır. Hasta hastaneye yatırılmalı, oral antikoagülan ilaç kesilmeli ve INR'nin kademeli olarak azalmasına izin verilmelidir. İleri yaştaki bireylerde ve kalp yetersizliği varlığında antikoagülan ilacın kesilmesinden sonra INR'nin kendiliğinden azalması daha yavaştır. INR değerinin >10.0 olması halinde, taze donmuş plazma kullanılması düşünülmelidir. Bölgesel kontrole uygun olmayan aktif kanama varsa, antikoagülasyonun tersine çevrilmesi konusunda daha agresif davranılmalı, taze donmuş plazma ve uyarlanmış intravenöz K vitamini dozları kullanılmalıdır. Terapötik INR düzeyleriyle birlikte kanama meydana gelmesi sıklıkla, altta yatan patolojik bir nedene bağlıdır ve bunun tanımlanması ve tedavisi önemlidir.

INR değerinin yüksek oranda değişkenlik göstermesi kapak replasmanından sonra sağ kalımda azalmanın en güçlü tahmin göstergesidir. Kendi kendine antikoagülasyon tedavisinin INR değişkenliğinde azalma sağladığı gösterilmiş olduğundan, gerekli eğitim ve pratik sağlandıktan sonra kendi kendine antikoagülasyon uygulaması bu yetiye sahip olan tüm hastalara tavsiye edilmektedir.

2.3.Pulmoner embolide(PE) antikoagülasyon:

Antikoagülan tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. PE'li hastalarda antikoagülasyona hemen başlamanın gerekli olduğu, 1960'lı yıllarda yapılan ve plaseboya karşı fraksiyonlanmamış heparin uygulamasının sağladığı faydaları gösteren, büyük bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır.

Pulmoner emboli'de başlangıçta uygulanan antikoagülasyonun amacı; kabul edilebilir kanama komplikasyonları oranıyla, ölümü ve tekrarlayan olayları önlemektir. Parenteral antikoagülanlarla tedaviyi takiben genellikle oral K vitamini antagonistlerine (OAK) başlanır. Randomize kontrollü bir çalışmada, yalnızca OAK ile tedaviye başlama, heparini takiben OAK uygulanmasıyla karşılaştırılmış ve yalnızca OAK uygulanan hastalarda yineleyen venöz tromboemboli (VTE)'nin üç kat daha yüksek olduğunun gösterilmesiyle, OAK'lara ek olarak, başlangıçta heparin uygulanmasının gerekli olduğu ortaya konmuştur. Standart heparin, DMAH ya da fondaparinux ile antikoagülasyona en az 5 gün süreyle devam edilmelidir. Proksimal (Derin Ven Trombozu) DVT'si olan hastalarda yapılmış iki klinik çalışmada, 5-7 gün süreyle uygulanan standart heparinin, sonrasında yeterince uzun süre oral antikoagülan tedavi uygulanması koşuluyla, 10-14 gün süreyle verilen fraksiyonlanmamış heparin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Warfarin tedavisine olabildiğince erken dönemde ve mümkünse, başlangıç parenteral antikoagülanı

ile aynı günde başlanmalıdır. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) peş peşe en az 2 gün 2.0-3.0 bulunduğunda, parenteral antikoagülanlar kesilmelidir. Hastaların uzun dönem antikoagulan tedavi süresi hastaların risk faktörlerine ve etiyolojiye göre ayarlanmaktadır. Uyarılmamış PE'li hastalara en az 3 ay süreyle warfarin tedavisi uygulanmalıdır. Daha sonra bütün hastalar, süresi belirsiz tedavinin risklerine karşı yararları açısından değerlendirilirler. Süresi belirsiz antikoagülan tedavi, uyarılmamış ilk proksimal DVT ya da PE atağını geçiren ve kanama riski düşük olan hastalarda, hastanın tercihiyle de uyumluysa tavsiye edilir. İkinci uyarılmamış DVT ya da PE geçiren hastaların çoğunda yine süresi belirsiz tedavi tavsiye edilir.

2.4. Warfarin ve Yeni nesil tedavi

Warfarin, K vitamininin olağan yapım yıkımını bozmaktadır. K vitamini, pıhtılaşma etmenlerinin amino-ucunda yer alan özgül glutamik asit rezidülerine bir karboksil grubu ekleyen gama karboksilazın yardımcı etkenidir. Fosfolipitlerin zarlara bağlanabilmeleri için, bu etmenlerin gama karboksilasyonu gereklidir. Warfarin, gama karboksilaz için gerekli bir yardımcı etken olan K vitamininin indirgenmiş biçimini oluşturmaktan sorumlu bir enzim olan K vitamini epoksid indirgeyiciyi engellemektedir. Warfarin varlığında, pıhtılaşma etmenleri olan Faktör VII, IX, X protein C protein S üretilmekte; ancak gama karboksilaz ile işlevsel biçimlerine dönüşmeleri engellenmekte bu da pıhtılaşmayı engelleyici bir etki oluşturmaktadır. Warfarin tedavisinin dezavantajları; antikoagülan yanıtın çok değişken olması, ilaç metabolizmasında etkili enzimin genetik polimorfizmi, diyet ile alınan K vitamini miktarı, çeşitli ilaç, gıda ve bitkisel tedavilerden etkilenmesidir. Yapılan klinik çalışmalarda, hedef INR değerlerine ulaşmada, Tip 2 CYP2C9 aleli taşıyanlarda %17, Tip 3 CYP2C9 alelinde, homozigot Tip 1 aleli taşıyanlara oranla %37 daha az miktarda warfarin gereksinimi olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, Vitamin-K epoksi redüktaz (VKOR) enziminin Tipl polimorfizmi olanlarda da hedef INR değerine ulaşmada, daha az warfarin dozunun gerektiği saptanmıştır. Buna göre, Asya kökenli hastalarda ve CYP2C9 genetik varyasyonu olan hastalarda warfarinin başlangıç ve idame dozunun azaltılması gerekebilir. Parasetamol, amiodaron, eritromisin, digoksin, flukonazol, floksetin, metronidazol, salisilatlar, sulfametoksazol, tamoksifen ve tiroid hormonu warfarinin antikoagülan etkisini arttırırlar; antitiroid ilaçlar, barbituratlar ve karbamazepin ise azaltır (61). Bununla birlikte warfarinle bildirilmiş daha birçok ilaç etkileşimi bulunmaktadır. Warfarin etkisini değiştirebilecek bitkisel ilaçlar; Ginkgo biloba, ginseng, bromelainler,

sarımsak, danshen (*Salvia miltiorrhiza* kökü) , dong quai (*Angelica sinensis*-Çin melekotu) ve kıvılcık benzeri bir meyve (cranberry) warfarin'in etkisini artırabilir. Koenzim Q-10 ve St. John's wort (Sarı kantaron otu) kullanımı ile genellikle Warfarin'in etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Sınırlı sayıda bulgular greyfurt suyunun, warfarin alan bazı hastaların INR yanıtlarını tutarlı olarak yükseltebileceğini gösterir. Ciğer, brokoli, brüksel lahanası ve yeşil yapraklı sebzeler gibi bazı yiyecekler çok miktarda K vitamini içerdiklerinden dolayı PT/INR yanıtında azalmaya neden olabilirler. Fazla miktarda alkolün akut kullanımı, warfarinin metabolizmasını engelleyebilir ve INR yanıtlarında artışa neden olabilir. Tam aksine, çok miktarda kronik alkol alımı warfarinin metabolizmasını uyarabilir. Warfarin kullanımında oluşan bu zorluklara bağlı olarak yeni antikoagulan ilaç ihtiyacı doğmuştur.

2.4.1 YENİ ANTİKOAGULAN İLAÇLAR

AF'de inmenin önlenmesi için çeşitli yeni antikoagulan 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(12).

A.Dabigatran

Dabigatran etexilate oral bir ön ilaçtır, bir serum esterazı tarafından reversible, direkt, kompetitif bir trombin inhibitörü olan dabigatrana dönüştürülür(62-63). Verilen dozun %80'i böbreklerden atılır, yarılanma ömrü 11-15 saattir, diyet ve ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür. RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) AF hastalarında inme ve sistemik emboli açısından dabigatran ve warfarinin etkinlik ve güvenliliklerinin kıyaslandığı prospektif ve randomize bir çalışmadır. Dabigatran günde 2 kez 110mg veya 150mg verilmiş, warfarin dozu ise INR 2-3 arası tutulacak şekilde ayarlanmıştır. Çalışmaya CHADS2 skoru ortalama 2.1 olan 18.113 hasta dahil edilerek 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Primer sonlanımlarda inme ve sistemik emboli açısından dabigatran 110mg dozunun (%1.54/yıl) warfarinden (%1.71/yıl) aşağı olmadığı, dabigatran 150 mg dozunun (%1.11/yıl) ise warfarinden daha üstün olduğu bulunmuştur(63). Major ve ölümcül kanamalar açısından düşük doz dabigatran warfarine göre daha az riskli iken yüksek doz dabigatran warfarinle benzer riskli saptanmıştır. İntrakraniyal kanamalar ise her iki dozda da warfarinden daha düşük oranda gözlenmiştir.

Dabigatran düşük dozda gözlenmeyen ancak yüksek dozda gözlenen bir yan etki ise warfarine kıyasla artmış gastrointestinal kanamalardır. Dabigatran çalışmalarında myokard enfarktüsü veya akut koroner sendromlar primer sonlanım olarak değerlendirilmemiştir. RE-LY çalışmasının orijinal sonuçlarına bakıldığında dabigatran kullanan hastalarda her iki dozda da myokard enfarktüsü warfarin kullanan gruba göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Sonuçlar tekrar değerlendirilip revize edildiğinde ise MI sıklığında anlamlı olmayan bir artış olmakla birlikte diğer myokardiyal iskemik olaylarda benzer bulunmuştur. İki tedaviyi karşılaştıran tüm çalışmaların meta-analizinde ise dabigatran ile artmış MI ve akut koroner sendrom riski gözlenmiştir(64). Dabigatranın kardiyak riski henüz net aydınlatılamamış olup daha ayrıntılı incelenmesi gerekli görünmektedir. Herhangi bir nedenden ölüm oranı warfarinde %4.13/yıl; dabigatran 110mg'da %3.75/yıl (RR 0.91; 95% CI 0.80-1.03; p=0.13); dabigatran 150mg'da %3.64/yıldır (RR 0.88; 95% CI, 0.77 to 1.00; p = 0.051) olarak tespit edilmiştir.

B.Apixaban

Apixaban oral yolla alınan, hızlı emilimli, yarı ömrü 12 saat olan, dörtte biri böbreklerden atılan, direkt ve kompetitif faktör Xa inhibitörüdür(65). Aspirin ve apixabanın kıyaslandığı AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) çalışmasına vitamin K antagonisti kullanmaya uygun olmayan 5.599 AF hastası dahil edilmiştir. Çalışma çift-kör, randomize şekilde yapılmış, iki farklı gruba apixaban 2x5mg veya aspirin 81-324mg/gün verilmiş, hastalar ortalama 1,1 yıl izlenmiştir. Ara analizde primer sonlanımlar açısından apixabanın üstünlüğü görülerek çalışma erken sonlandırılmıştır.

Apixabanın AF hastalarında warfarin ile kıyaslandığı ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) çalışması; 18.201 hastanın dahil edildiği, ortalama CHADS2 skorları 2,1 olan hastaların ortalama 1,8 yıl boyunca takip edildiği randomize, çift-kör bir çalışmadır. İki gruba ayrılan hastalara apixaban 2x5mg veya INR 2-3 arası tutulacak şekilde doz ayarlı warfarin tedavisi verilmiştir. İnme ve sistemik emboliyi içeren primer sonlanımlarda apixabanın (%1.27/yıl) warfarinden (%1.60) üstün olduğu ortaya çıkmıştır. Majör kanama warfarin grubunda (%3.09/yıl), apixaban grubuna (%2.13/yıl) kıyasla daha sık gelişmiştir. Ayrıca apixaban

daha az intrakraniyal kanamaya ve mortaliteye neden olmuştur. Apixabanın primer sonlanımdaki üstünlüğü alt grup analizinde de görülmüştür.

C.Rivaroxaban

Rivaroxaban hızlı etki başlangıçlı, oral, direkt aktive faktör X inhibitörüdür(62). Rivaroxabanın üçte biri değişmeden böbrekler yoluyla atılırken kalanı karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar ve gayta yoluyla atılır(21). ROCKET-AF çalışması (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) kapak hastalığı olmayan AF hastalarında warfarin ile Rivaroxabanı kıyaslayan yapılan çift kör, randomize çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya CHADS2 skor ortalamaları 3.5 olan 14.264 hasta dahil edilmiş hastalar ortalama 590 gün boyunca izlenmiştir. Rivaroxaban grubunda hastalara günde tek doz 20mg veya 15mg (kreatin klerensi 30-49mL/dak olan hastalara) rivaroxaban , warfarin grubuna INR 2-3 arası tutulacak şekilde warfarin verilmiştir. Her iki gruba körlüğü korumak amacıyla bir plasebo tablet de verilmiştir. ROCKET-AF verilerinde primer sonlanımda inme ve sistemik emboli açısından rivaroxabanın (%1.,7/yıl) warfarinden (%2.2/yıl) aşağı olmadığı gösterilmiştir, ancak üstünlük saptanmamıştır. Majör kanamalar açısından rivaroxaban ve warfarin grupları arasında belirgin fark gözlenmemiş (sırasıyla %3.6 ve %3.4; p=0.58), ancak gastrointestinal sistem majör kanamaları rivaroxaban grubunda (%3.2) warfarin grubuna (%2.2) kıyasla daha sık gelişmiştir (p<0.001). İntrakraniyal ve ölümcül kanamalar ise rivaroxaban ile anlamlı şekilde daha az sıklıkta ortaya çıkmıştır.Bununla birlikte RE-LY, ARISTOTLE ve AVERROES çalışmalarına kıyasla çalışmaya dahil edilen hastaların CHADS2 skorları daha yüksektir.

Tablo 7 Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)
Etki inhibitörü	Direkt trombin inhibitörü	Direkt faktör Xa inhibitörü	Direkt faktör Xa
Etki başlangıcı	0,5-2saat	3-4 saat	3-4 saat
Doz	2x110mg veya 2x150mg	1x20mg	2x5mg

Yarı ömür	11-15saat	5-13 saat	9-14 saat
Atılım	Renal (%80)	2/3'ü karaciğer, 1/3'ü renal	%25'i renal, %75 gayta
Antidot	Diyaliz	Yok	Yok
CHADS2 skoru	2.1	3,5	2,1
İnme veya sistemik emboli	Dabigatran 110mgRR 0.90; %95 CI 0.74-1.10; non-inferiorite için p<0.001 Dabigatran 150mg RR 0.65; %95 CI 0.52-0.81; üstünlük için p<0.001	non-inferiorite için p<0.001, üstünlük için p=0.12	non-inferiorite için p<0.001, üstünlük için p=0.01
Majör kanama	Dabigatran 110mgp=0.003 Dabigatran 150mg p=0.32	p=0.58	p<0.001
İntrakraniyal kanama	Dabigatran 110mg p<0.001 Dabigatran 150mg p<0.001	p=0.02	p<0.001

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2012- Temmuz 2013 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, herhangi bir nedenle OAK tedavi alan ve polikliniğimizde düzenli takiplerini yaptıran 235 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma ölçütleri, hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve 15 yaşından büyük olmasıydı. Çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan ve düzenli olarak poliklinik kontrolüne gelmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya Necmettin Erbakan üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan onay

alındıktan sonra başlandı. Hastalar çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onamları alındı. Bilgiler hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi.

Demografik ve klinik verilerin çıkarılması için, yaş, cinsiyet, bilinen arteryel hipertansiyon, DM, KAH, tirotoksikoz, KY, romatizmal mitral kapak tanısı, kalp kapak protezi, daha önce geçirilmiş iskemik inme veya geçici iskemik atak veya sistemik emboli öyküsü, kanama öyküsü, kanama, periferik emboli, coumadin over doz nedeniyle klinik yatışı ve klinik yatışlarda hastaların taze donmuş plazma ,eritrosit süspansiyonu alıp almadığı sorgulandı. Ayrıca hastaların poliklinik kontrollerine ne kadar sıklıkla geldiği araştırılıp maliyet analizi yapıldı. Eğitim düzeyi, HT, DM, AF, koroner arter hastalığı, hastanın yaşadığı yer araştırılarak etkin INR düzeyini gösteren TTR (Time in Therapeutic Range) (Etkin INR düzeyi sayısı/toplam kontrol sayısı X 100) düzeyiyle olan ilişkileri araştırıldı. AF ve AVR nedeniyle antikoagülasyon tedavi alan hastaların etkin INR düzeyleri 2-3 arası olarak kabul edildi. Trombojenitesi daha yüksek olan mitral kapak için etkin INR düzeyi 2.5-3.5 olarak kabul edildi. Ayrıca klinik çalışmaya alınan hastaların prospektif olarak takiplerinde stroke, kanama gibi komplikasyonları araştırıldı.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, kayıt ve istatistiksel analiz için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenler ortanca ve sıklıkla n (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı, Normal dağılıma uyan parametrelerin karşılaştırılmasında student-t testi normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile test edildi

4.BULGULAR

4.1 Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya uygunluk ve dışlama kriterlerine göre 235 hasta alındı. Hastaların ortalama takip süreleri 12.9 ± 6 ay olarak tespit edildi. Hastaların 152'si (%64.7) kadın ve 83'ü (%35.3) ise erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 60 olarak saptandı (Tablo 8). Hastaların 130'u (%55.3) AF, 105'i (%44.7) protez kapak nedeniyle warfarin tedavisi almaktaydı. Protez mitral kapağı olan hasta sayısı (83-%35.3), protez aort kapağı olan hasta sayısından(72-%11.5) fazlaydı. Hastaların terapötik aralıkta geçen INR zaman oranı

(TTR) 46.5 ± 20.8 , TTR etkin hasta sayısı 72(%30.6) olarak tespit edildi. AF nedeniyle Warfarin tedavi alan hastaların Chads2vasc skoru 2.06 ± 2 olarak tespit edildi.

Tablo 8 Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı
	235
Atrial fibrilasyon n(%)	130 (55.3)
Protez kapak n(%)	105 (44.7)
Aort protez kapak n(%)	27 (11.5)
Mitral protez kapak n(%)	83(35.3)
Takip süresi	12.9 ± 6
Kadın sayı(%)	152 (64.7)
Yaş	60 ± 14
TTR	46.5 ± 20.8
TTR etkin hasta sayısı n(%)	72 (30.6)

4.2. Protez Kapak veya AF nedeniyle OAK tedavi alan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması:

Warfarin tedavisi alan hastalar, protez kapağı olan ve atriyal fibrilasyonu olan hastalar olarak ikiye ayrılarak demografik özellikleri incelendi (Tablo 9). AF olan hastaların yaş ortalaması 67 ± 10 , protez kapağı olan hastaların yaş ortalaması 53 ± 13 ($p:0.006$) anlamlı farklı olarak idi. AF'nin özellikle yaşlı hastalarda daha sık görülmesi bu anlamlı farklılığın ortaya çıkmasında etkili olmuştur. AF si olan da risk faktörlerinin varlığına ve sayısına göre warfarin tedavisi başlandığından AF nedeniyle warfarin tedavisi alan hastaların protez kapak nedeniyle warfarin tedavisi alan hastalara göre kronik hastalıkları anlamlı olarak daha fazla olarak tespit edildi.

Protez kapağı olup warfarin tedavisi alan hastalarda TTR düzeyi(%49.9), AF nedeniyle warfarin tedavisi alan hastalardan(%43.9) anlamlı olarak daha etkili bulundu($p=0.027$). Bununla uyumlu olarak etkin düzeyde TTR ye sahip hasta sayısı protez kapağı olan hastalarda AF'li hastalara göre daha fazla tespit edildi. (41-%39; 31-%23 sırasıyla, $p:0.012$). Protez kapak hastalarının warfarin tedavisi nedeniyle yıllık poliklinik kontrol sayısı 14 ± 6 olarak bulunurken, AF'si olan hastalarda yıllık poliklinik kontrol sayısı $11 \pm$

5idi (p<0.001). Dolayısıyla protez kapak hastalarının yıllık poliklinik maliyet 791 Türk lirası, AF hastalarının yıllık poliklinik maliyeti 616 Türk lirası olarak hesaplandı (p<0.001).

Tablo 9 Protez Kapağı veya Atrial Fibrilasyonu Olan Hastaların Demografik Özellikleri

	Atrial fibrilasyon n:130	Protez kapak n:105	P
TTR	43.9 ± 21.1	49.9 ±20	0.027
TTR Etkin düzey hasta sayısı n(%)	31 (23)	41 (39)	0.012
Cinsiyet			
Kadın n(%)	84(%64.8)	68(64.6)	0.981
BMI	29.2 ± 2.6	28.3 ± 2.3	0.006
Yaş	67 ± 11	53 ± 13	0.001
Yıllık takip sayısı n(%)	11 ± 6	14 ± 6	<0.0001
Koronar arter hastalığı n(%)	46	10	<0.0001
Diyabet n(%)	43 (33.7)	6 (5.7)	<0.0001
Hipertansiyon n(%)	117 (90.0)	57 (54.3)	<0.0001
Kalp yetersizliği n(%)	7	3	0.346
Stroke n(%)	25	13	0.156
Chads2vasc	2.06±2		
Kullandığı ilaçlar			
Statin n(%)	33 (25.4)	8 (7.6)	0.001
NSAİ n(%)	11 (8.5)	7 (6.7)	0.06
ACEİ n(%)	68 (52.3)	27 (25.7)	<0.001
Dıgoksin n(%)	11 (8.5)	10 (9.5)	0.7
ASA n(%)	18 (13.8)	16 (15.2)	0.7
B Bloker n(%)	108 (83.1)	67 (63.8)	0.001
Kalsiyum Kanal Blokeri	54 (41.5)	52 (49.5)	0.7
Aldaktone n(%)	17 (13.1)	14 (13.3)	0.9

Eğitim			0.008
İlkokul ve altı n(%)	122 (93.8)	87 (82.9)	
Ortaokul ve üstü n(%)	8 (6.2)	18 (17.1)	
Uzaklık			0.148
Konya merkez n(%)	92 (70)	83 (79)	
İlçe ve köy n(%)	38 (29)	22 (21)	
Poliklinik maliyet	616 ± 309	791 ± 338	<0.001
Kanama n(%)	25(19)	28(26.7)	0.175
Kranial kanama n(%)	0 (0)	3(2.9)	0.05
GIS kanama n(%)	4 (3.1)	2 (1.9)	0.5
Takipte stroke n(%)	6 (5.7)	6 (4.6)	0.7
Periferik emboli n(%)	5 (3.8)	6 (5.7)	0.5
Yüksek doz n(%)	21(16.2)	25(23.8)	0.3

Her iki grupta da ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahip hasta sayısı çoğunlukta ydı. AF grubunda ilkokul ve altı okuma sayısı 122(%93), protez kapak hastalarında ilkokul ve altı okuma sayısı 87 (%82.9) olarak tespit edildi. Buna karşın protez kapak hastalarında ortaokul ve üzeri okuma yazma oranı AF hastalarına göre anlamlı farklı olarak tespit edildi (p:0.008).

Her iki grup da benzer kanama oranları görüldü. AF nedeniyle warfarin tedavisi alan 25 hastada (%19) ve protez kapak nedeniyle warfarin alan 28(%26.7) kişide kanama görüldü. AF'li hastalarda hiç kranial kanama görülmezken, protez kapak hastalarında 3(%2.9) hastada kranial kanama tespit edildi(p=0.05). Takipte stroke gelişen hasta sayısı AF'si olan hastalarda 6 (%5.7), protez kapak hastalarında ise 6 (%4.6) olarak tespit edildi (p=0.3). Warfarin over dozlu (yüksek doz) hasta sayısı AF'li hastalarda 21(%16.2), protez kapak hastalarında 25 (%23.8) olarak bulundu (p=0.3).

4.3. TTR düzeyini etkilediğini düşünölen faktörlerin karşılaştırılması(Tablo 10)

Hastaların 209'u (%88.9) ilkokul ve altı eğitim düzeyi, 26'sı (%11) ortaokul ve üzeri eğitim düzeyine sahipti. Hastalar eğitim düzeyine göre gruplara ayrıldığında ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahip hastaların TTR düzeyi ortalaması 45.6 ±20, ortaokul ve üstü eğitim düzeyine sahip hastaların TTR düzeyi ortalaması 54 ±19.8 olarak tespit edildi

p=(0.05). Takip edilen hastaların 175'i (%74.5) Konya merkezden, 60'ı (%25.5) ise ilçe ve köylerden kontrol için gelmekteydi. Konya merkezden gelen hastaların TTR değeri ortalaması ve ilçe ve köylerden gelen hastaların TTR değeri ortalaması benzerdi ($47.4 \pm 21.2 \pm 20$; 44.2 ± 20 sırasıyla, $p=0.3$). Buna karşın protez kapak hastalarının TTR düzeyi ortalaması (49.9 ± 20), AF hastalarının TTR düzeyi ortalamasından (43.9 ± 21.1) anlamlı olarak farklı tespit edildi ($p=0.027$). Cinsiyetin TTR düzeyi ortalaması üzerinde etkisi görülmedi. Kadın hastaların TTR düzeyi ortalaması 46.4 ± 20 ve erkek hastaların TTR düzeyi ortalaması 46.4 ± 20 olarak hesaplandı ($p=0.8$).

Tablo 10 TTR düzeyini etkilediği düşünülen faktörler

Değişken Grup	TTR Değeri	P
Eğitim düzeyi		0.05
İlkokul ve altı	45.6 ± 20	
Ortaokul ve üstü	54 ± 19.8	
Uzaklık		0.3
Konya merkez	47.4 ± 21	
İlçe ve köy	44.2 ± 20	
AF	43.9 ± 21.1	0.027
Protez kapak	49.9 ± 20	
Cinsiyet		0.8
Kadın	46.4 ± 20	
Erkek	46.8 ± 22	
Yaş		0.012
65 yaş altı	49 ± 19.6	
65 yaş üstü	42 ± 21	
Hipertansiyon		0.002
Var	44 ± 20	
Yok	53 ± 19	
Diyabet		0.3
Var	43 ± 19	
Yok	47 ± 21	
Protez aort	62.3 ± 17	0.01
Protez mitral	47.2 ± 20	

SVO		0.13
Var	51±21	
Yok	45±20	

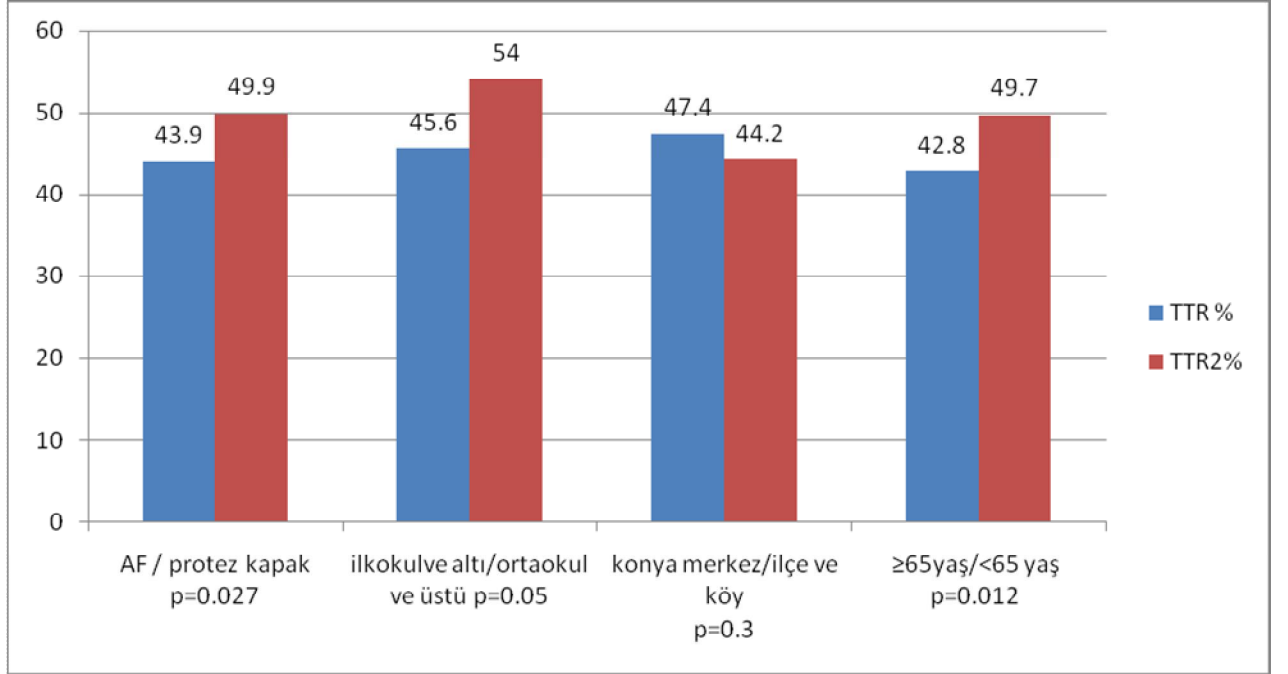
Hipertansiyonu olan hastaların TTR düzeyi ortalaması (44±20), hipertansiyonu olmayan hastaların TTR düzeyi ortalamasından(53±19) anlamlı olarak farklı bulundu (p=0.002). Protez aort kapağı olan hastaların TTR düzeyi ortalaması 62,3±17, protez mitral kapağı olan hastaların TTR düzeyi ortalaması 47.2±20 anlamlı düzeyde farklı olarak tespit edildi (0.01). Serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastaların TTR düzeyi ortalaması ile (51±21), SVO olay geçirmeyen hastaların TTR düzeyi ortalaması (45±20) arasında anlamlı fark yoktu (p=0.13).

Tablo 11 Yaşın Etkin TTR Ulaşımına Etkisi

Yaş	TTR	P
60 ± 14	46.5 ± 20.8	0.003(r -0.190)
65 yaş üstü	42.8±21	p=0.012
65 yaş altı	49.7±19.6	

Yaşın TTR düzeyi ortalamasına etkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi(**Tablo 11**). Yaşın, TTR düzeyi ile negatif yönde anlamlı ölçüde farklılık olduğu tespit edildi(p=0.003 r -0.190). 65 yaş ve üstü hastaların TTR düzeyi ortalaması 42.8±21olarak tespit edilirken, 65 yaş altı hastaların TTR düzeyi ortalaması 49.7±19.6 olarak tespit edildi (p=0.012). Şekil 2 de TTR düzeyini etkileyen faktörlerin karşılaştırılması verilmiştir.

Şekil 2 TTR düzeyini etkileyen faktörler



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada warfarin kullanan hastaların büyük kısmında etkin tedavi düzeyine ulaşamadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte protez kapaklı hastalarda AF hastalarına göre daha etkin tedavi düzeyi tespit edilmiştir. Ayrıca hipertansif hastalarda ve artan yaşla ulaşılan etkin INR düzeyi daha düşüktü. Hastaların eğitim düzeyi arttıkça ulaşılan etkin INR düzey oranı da artmış olarak tespit edildi. Hastaların ulaşım özelliklerine göre geldikleri yerler ile etkin INR düzeyleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi.

AF'li hastalarda tromboembolizm kaynaklı inme ve ölümleri önlemede oral antikoagulan tedavinin çok etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir(66). Bu çalışmalara dayanılarak AF'si ve beraberinde risk faktörü olan hastalara antikoagülasyon

kullanımına dair geniş çaplı kılavuzlar yayınlanmıştır(2, 66). Diğer yandan protez kapak hastaları da ömür boyu antikoagulasyon tedavisini almak zorundadır. Pulmoner emboli geçirmiş ve rekürren pulmoner emboli geçirme riski olan hastalarda da uzun dönem antikoagulasyon tedavi uygulamak gerekir.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda oral antikoagulan tedavi kullanımıyla ilgili Stafford ve Singer(67) tarafından yapılan çalışmalarda AF'li hastalarda 1980-81 yılları arasında %7 olan oral antikoagulan tedavi oranının, 1992-93 yılları arasında %32'ye yükseldiği gösterilmiştir. Aynı zamanda, hiç tedavi görmeyen hasta oranı da %90'dan %48'e gerilemiştir. Bu dönemde AF hastalarında oral antikoagulan kullanımını destekleyen {SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)(68), BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation)(69), CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation)(70) ve SPINAF (Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation)}gibi büyük çalışmaların yapılmış olması tedavi kullanımının artmasını sağlamıştır. Günümüzde yeni yapılan çalışmalara bağlı olarak oral antikoagulasyon kullanımı AF hastalarında giderek artmaktadır. Antikoagulasyon tedaviyle beraber hastaların bu tedaviyi ne kadar etkin kullandığıda önem arz etmektedir. Avrupa kılavuzunun 2012 güncellemesinde oral antikoagulan tedavi alan hastaların etkili inme korunması sağlanabilmesi için yeterli INR kontrolünün sağlanması ve terapötik aralıkta (INR=2-3) geçen zaman oranının TTR (Time in Therapeutic Range) (Etkin INR düzeyi sayısı/toplam kontrol sayısı X 100) en az %60-65 olması gerektiği vurgulanmaktadır(71).

Özellikle kapak hastalığı olmayan AF hastalarında yeni nesil ilaç tedavilerinin kullanıma girmesiyle, warfarin kullanımının bu hasta gruplarında etkin düzeyde kullanımı ve etkin düzeyde kullanımını etkileyen faktörler ile hastalara ve sosyal güvenlik kurumuna maliyeti daha büyük bir önem kazanmıştır ve bizim araştırmamızın temelini oluşturmuştur. Geniş coğrafik bir bölgeye ve heterojen bir hasta topluluğuna hizmet veren bir hastanede yürütülen bu çalışma, oral antikoagulan tedavinin hastaların büyük kısmında etkili düzeye ulaşmadığını göstermiştir. Bu da inmenin ve kanamanın birincil ve ikincil korunmasında karşılaşılan engelleri anlamamıza yardımcı olacaktır.

Çalışmamıza alınan ve AF nedeniyle veya protez kapak nedeniyle oral antikoagulan tedavi hastaların ortalama TTR düzeyi 47 ± 21 olarak tespit edildi. Bu düzey AF kılavuzunda belirtilen %60-65 düzeyinin oldukça altı olarak tespit edildi. Ülkemizde 2013 yılında 2262 AF'li hasta üzerinde yapılan AFTER çalışmasında TTR etkin hasta yüzdesi

%41.3, hastaların ortalama TTR düzeyi %37 olarak tespit edilmiştir. Türkiye de yapılan 600 kişinin dahil edildiği diğer bir çalışmada AF'si olup antikoagülasyon endikasyonu olan hastaların sadece %30'unda oral antikoagulan tedavi kullanıldığı saptandı. Bunların da sadece yarısına yakını (%47.7) kılavuzların önerdiği hedef INR değerlerine ulaşabilmişti(72). Bizim çalışmamızda TTR etkin hasta sayısı %30.6 olarak tespit edildi. Hasta sayımızın daha az olması ve daha küçük kesitte çalışmanın yapılmış olması bu farkın oluşmasında etkili olmuş olabilir. Çalışmamızda protez kapak hastalarında TTR etkin hasta sayısı ise 41(%39) olarak tespit edilmiş olup AFTER çalışmasına yakın bir değere ulaşılmıştır. Protez kapak hastalarında TTR ortalaması % 49.9 ±20 AF hastalarında 43.9 ± 21.1 p=0.027 anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Protez aort kapak hastalarının ortalama TTR düzeyi 62.3±17, protez mitral kapak hastalarının ortalama TTR düzeyi 47.2±20 anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmiştir(p=0.01). Protez mitral kapak hastalarında tromboz ihtimali daha yüksek olması sebebiyle INR düzeyi 2.5-3.5 arası istenmektedir. Bu değerde kanama ihtimalinin artmasından dolayı hekimler ve hastalar daha korumalı davranıp bu düzeye çıkmak istemediğinden kaynaklanabilir.

AF olan hastaların ortalama yıllık poliklinik kontrol sayısı 11 ± 5.6, protez kapak hastalarının ortalama yıllık poliklinik kontrol sayısı 14 ± 6 (p=<0.0001) anlamlı düzeyde farklı olarak tespit edildi. Kontrol sayısındaki ve TTR ortalamasında ki farkın oluşmasında muhtemel etkileyici faktör protez kapak hastalarında trombüs ve kanama riskinin yüksek olmasından ötürü hastaların ve hekimlerin daha dikkatli olmalarından kaynaklanmaktadır.

Hastaların ortalama yaşı 60 ± 14 olarak tespit edildi. AF'un yaşla beraber artış göstermesi sebebiyle AF hastalarının ortalama yaşı 67 ± 11, protez kapak hastalarının ortalama yaşı 53 ± 13 anlamlı farklı bulundu. Yaşın TTR düzeyi ortalamasına etkisi korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde; yaşın TTR düzeyi ile negatif yönde anlamlı ölçüde farklılık olduğu tespit edildi. Hastaların eğitim durumu gözönüne alındığında AF hastalarının eğitim düzeyi protez kapak hastalarına göre daha düşüktü. AF'lu ve protez kapaklı hastaların yaş ve eğitim düzeyi arasındaki anlamlı fark etkin TTR ortalamasında her iki grup arasında anlamlı farkın oluşmasında önemli iki etken olarak gösterilebilir. Bütün hastalar için bakıldığında TTR düzeyinin ilkökul ve altı grupta 45.6 ±20, ortaokul ve üstü grupta 54 ±19.8(p=0.05) anlamlı düzeyde farklı olması eğitim ve yaş düzeyinin etkin TTR düzeyinde etkili rol oynadığı söylenebilir. Dolayısıyla warfarin tedavisi alan yaşlı ve eğitim düzeyi düşük hastaların daha iyi eğitilmesi ve sıkı takip edilmesi tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini artıracaktır.

AF si olan hastaların risk faktörlerinin olması durumunda warfarin tedavisi almaları gerektiğinden, AF nedeniyle warfarin tedavisi alan hastaların protez kapak nedeniyle warfarin tedavisi alan hastalara göre kronik hastalıkları anlamlı olarak daha fazla olarak tespit edildi. Ayrıca AF’u olan hastaların yaş ortalamasının yüksek olması sebebiyle kronik hastalık sayısı ve ilaç kullanım düzeyi protez kapak hastalarına göre anlamlı oranda daha fazla olarak tespit edildi. AF’lu hastalarda farklı ilaç kullanım düzeyinin fazla olması, oral antikoagülasyon tedavisinin diğer ilaçlarla olan etkileşimi nedeniyle, TTR ortalamasının protez kapak hastalarına göre daha düşük seyretmesinde diğer bir faktör olabilir.

Bu çalışmadaki amaçlardan bir diğeri hastaların hekime ulaşımındaki kısıtlılıklarının, hem protez kapak hastasında hem de AF hastasında TTR düzeyine etkisi araştırmaktı. AF hastaları üzerine yapılan çalışmalarda bu konu yeterince değerlendirilmemiştir. Bir çalışmada uzaklıkla etkin INR düzeyleri arasında fark tespit edilmemiştir(72). Bu çalışmada AF’lu ve protez kapak hastalarının il merkezi ve kırsal bölgede ikamet etmeleri arasında fark yoktu. Konya merkezden gelen hastalar ile kırsal kesimdeki hastaların TTR ortalamaları da benzerdi. Çalışmamızda hekime ulaşımındaki kısıtlılıkların etkin INR düzeyine ulaşmadaki etkisi anlamlı olarak bulunmamış olup bu konuda daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gereklidir.

Hastaların oral antikoagülasyon tedavisi alırken maliyetlerini hesaplamak amacıyla hastaların poliklinik kontrolüne gelme sayıları ve oral antikoagülasyon sebebiyle hastaneye yatış durumları göz önünde bulunduruldu. AF olan hastaların ortalama yıllık poliklinik kontrol sayısı, protez kapak hastalarının ortalama yıllık poliklinik kontrol sayısından daha fazla olması sebebiyle AF hastalarının poliklinik maliyeti , protez kapak hastalarının poliklinik maliyetinden anlamlı olarak fazla bulundu.

SVO geçiren hastaların TTR ortalaması, SVO geçirmeyen hastaların TTR ortalamasında farklı değildi. Her iki grup arasında anlamlı farklılığın olmaması iki grupta da istenilen TTR düzeyinin elde edilmeyişinden kaynaklanabilir. Ayrıca daha yüksek düzeyde TTR sahip protez kapak hastalarında, etkin olmayan TTR düzeyinde SVO geçirme riskinin daha yüksek olması nedeniyle SVO geçiren hastaların TTR ortalaması anlamlı olmayacak şekilde daha yüksek çıkmıştır. Protez kapak hastalarının takiplerinde stroke geçirme sayısı ile AF’li hastaların stroke geçirme sayısı da benzer tespit edildi. Her iki grupta da SVO düzeyinin eşit olmasında etken olarak AF hastalarının TTR

ortalamasının daha düşük ancak SVO açısından protez kapaklara göre daha az riskli olmasından kaynaklanmaktadır.

Kanama sayısı AF hastalarında (%19), protez kapak hastalarından (%26.7) daha az görülmesine rağmen bu anlamlı değildi. Protez kapak hastalarında daha yüksek INR düzeyleri arzu edilmesi bu anlamlı olmayan artıştan sorumlu olabilir. Ayrıca bu çalışma polikliniğimize düzenli kontrollerini yaptıran hastalar üzerinde yapıldığından, kontrol dışı hastaların düzeyini yansıtamamaktadır.

6.KISITLILIKLAR

- Takip edilen 235 hasta polikliniğimize düzenli olarak gelen hasta gruplarından alınmıştır. Poliklinik kontrolüne düzensiz gelen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu nedenle toplumda OAK kullanımını daha az etkin seviyede olacağı düşünülebilir. Ayrıca OAK tedavi alması gerekli olup tedavi almayan hasta grupları hiç azımsanmayacak sayıda olabilir.
- Hasta sayısının az olması hastaların kanama ve stroke komplikasyonlarının karşılaştırmak açısından yeterli istatistiki gücü sağlamamış olabilir.
- Sadece warfarin tedavisi alan hastaların takibi yapıldığı için warfarin tedavisi almayan AF hastalardaki tedavi etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilememiştir.

7.SONUÇ

Protez kapak nedeniyle yada AF nedeniyle warfarin tedavisi alan hastalarda ortalama etkin INR düzeyi yetersiz olarak tespit edilmiştir. Protez kapak hastaları, AF hastalarına göre daha etkin INR düzeyine sahip olmasına rağmen bu istenilen düzeyde değildir. Etkin INR düzeyine ulaşmada hastaların yaşı, eğitim düzeyi anlamlı düzeyde etki oluşturabilir. Dolayısıyla oral antikoagülan alan hastalarda etkili tedavi düzeylerine ulaşmak için hastaların daha çok bilgilendirilmesi ve takiplerinin daha düzenli yapılması sonuçları düzeltebilir. Takibi zor, sosyokültürel yönden yetersiz ve uyumsuz

hastalarda istenilen TTR düzeyi sağlanamıyorsa yeni kuşak oral antikoagulanların kullanılması bir tedavi seçeneği olabilir.

8.KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
2. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 2001 Jan;119(1 Suppl):194S-206S.
3. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet.* 1994 Mar 19;343(8899):687-91.
4. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 17;43(6):929-35.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
6. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. 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 Aug 11;370(9586):493-503.
7. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994 Nov 1;121(9):676-83.
8. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003 Apr 1;107(12):1692-711.
9. Rodney HF. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-1078.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987 Sep;147(9):1561-4.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998 Sep 8;98(10):946-52.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010 Oct;12(10):1360-420.
13. 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* 2006 ;48:854-906.
14. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 18N-28N.
15. Chen PS, Pressley JC, Tang AS, et al. New observations on atrial fibrillation before and after surgical treatment in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 974-981.
16. Centurion OA, Fukatani M, Konoe A, et al. Different distribution of abnormal endocardial electrograms within the right atrium in patients with sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1992; 68: 596-600.
17. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 999-1007.
18. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart.* 2001 Nov;86(5):516-21.
19. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001 May 9;285(18):2370-5.
20. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007 Nov;9(11):1006-23.
21. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006 Jul 11;114(2):119-25.

22. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949-53.
23. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1;104(11):1534-9.
24. 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. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1042-6.
25. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003 Nov;14(6):666-72.
26. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1019-26.
27. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5..
32. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
33. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2125-32.
34. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):840-4.
35. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):967-75.
36. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006 May;119(5):448 e1-19.
37. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
38. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883-91.
39. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129-35.
40. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197-204.
41. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electro-anatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;108:1461—8.
42. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997 ;95: 572-6.
43. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-32.
44. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328-35.
45. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631-5.
46. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815-6.
47. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004 Jun 16;291(23):2851-5.

48. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. 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 Dec;30(24):2969-77c.
49. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219-26.
50. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331-6.
51. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
52. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2384-91.
53. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of ESC Guidelines Page 57 of 61 recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-2391.
54. 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.
55. 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.
56. 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 Feb;99(2):295-304.
57. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007 Aug 7;69(6):546-54.
58. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429.
59. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1411-20.
60. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 23;52(13):e1-142.
61. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Simon SR, Krall M, et al. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med*. 2006 May 8;166(9):1009-15.
62. Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun;8(6):319-28.
63. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
64. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Mar 12;172(5):397-402.
65. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
66. 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*. 2006 Aug 15;48(4):854-906.
67. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1996 Dec 9-23;156(22):2537-41.
68. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):527-39.
69. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1990 Nov 29;323(22):1505-11.
70. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Aug;18(2):349-55.

71. Ozdemir M. [2012 focused update of the European Society of Cardiology Guidelines for the management of atrial fibrillation]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012 Dec;40(8):659-62.
72. Ertas F, Duygu H, Acet H, Eren NK, Nazli C, Ergene AO. [Oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2009 Apr;37(3):161-7.