



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA
ANTİKOAGÜLAN TEDAVİDE NEREDEYİZ?

Dr. Hasan ATMACA

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2009

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA
ANTİKOAGÜLAN TEDAVİDE NEREDEYİZ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan ATMACA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Orhan ÖNALAN

TOKAT

2009

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimi ve tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Orhan Önalın'a ve değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Köksal Ceyhan'a derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanma aşamasında önemli katkılarından dolayı Doç. Dr. Şule Arslan, Biyoistatistik ABD'dan Yrd. Doç. Dr. Ünal Erkorkmaz'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem Zehra Atmaca'ya, ailem Zeynal, Ata, Atakan, Kağan ATMACA'ya, emeği geçen Dr. Metin Karayakalı, Ali Türkyılmaz, Nilüfer Arslan, Dilek İnce, Perihan Çankaya, Serhat Batırır, Ferda Sakın'a ve diğer tüm mesayi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİDE NEREDEYİZ?

Bu çalışmada, 2/01/2005 ile 2/01/2009 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvurarak atriyal fibrilasyon tanısı alan 353 hastanın tıbbi verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmada; hastaların demografik özelliklerinin belirlenmesi, hastaların risk gruplarına göre sınıflandırılması ve tedavide eksikliklerin ortaya konulması amaçlandı.

Çalışma süresince, atriyal fibrilasyonlu hastalarda ACCP ve ACC/AHA kılavuzlarına göre risk sınıflandırması yapılarak sınıflandırmalar arası farklılıklar belirlendi ve bahse konu farklılıkların tedavi sürecine olan etkisi ortaya konuldu. Ayrıca atriyal fibrilasyon tedavisinde CHADS2 skoruna göre tedavide başarı oranının %78.6 olduğu sonucuna varıldı.

Çalışma kapsamında, tedavide karşılaşılan başarısızlıkların sebepleri araştırıldı. Sebepler doktor, çevresel faktörler, ilaca ve hastaya bağlı olmak üzere 4 ana başlık altında toplandı. En sık sebebin hastanın kendisine bağlı olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: atriyal fibrilasyon, antikoagülan tedavi, retrospektif

ABSTRACT

WHAT IS OUR STATE IN ANTICOAGULANT THERAPY ON PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION?

Medical datas of 353 patients admitted to Gaziosmanpaşa University Hospital Cardiology Clinics between the date 2/01/2005 and 2/01/2009, diagnosed atrial fibrillation, were evaluated retrospectively for this study.

To determine patients demographically, to classify the patients in to risk groups and ascertain the deficiencies on treatment has been aimed in this study.

During this study, risk classification differences between the ACCP and ACC/AHA guideline risk classification in atrial fibrillation patients has been demonstrated and affect of mentioned differences to the therapy has been demonstrated. And also 78.6 percentage therapy success rate according to CHADS2 score in atrial fibrillation has been proved.

The reasons of therapy failure has been investigated. The reasons were picked up in four main titles that can be described as doctor, environmental factors, drug and patient related . The most seen reason has been detected as patients own.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, retrospective

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	ix
GRAFİKLER LİSTESİ.	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1.Giriş	1
1.2. Amaç	2
GENEL BİLGİLER	3
ATRİYAL FİBRİLASYON	3
TEDAVİ	13
KALP HIZI DENETİMİ	13
KALP RİTİM BOZUKLUĞUNUN DÜZELTİLMESİ	15
ATRİYAL FİBRİLASYONDA FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ	19
ANTİKOAGÜLASYON İLE TROMBOEMBOLİNİN ÖNLENMESİ	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	46
SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

- ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF: atriyal fibrilasyon
AFL: atriyal flutter
AK: antikoagülasyon
AKT: antikoagülan tedavi
ARB: anjiyotensin reseptör blokeri
ASD: atriyal septal defect
AVR: aortik valf replasmanı
BMİ: vücut kütle indeksi (body mass index)
DM: diyabetes mellitus
EKG: elektrokardiyografi
EKO: ekokardiyografi
GİA: geçici iskemik atak
GİS: gastrointestinal sistem
GÜS: genitoüriner sistem
HT: hipertansiyon
ICD: hastalıkların uluslararası sınıflandırılması
İKH: intrakraniyal hemoraji
INR: uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio)
KKB: kalsiyum kanal blokeri
KMP: kardiyomiyopati
KY: kalp yetmezliği
KV: kardiyoversiyon
LAA: sol atriyal apendiks
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MD: mitral darlık
MI: miyokard infarktüsü
MY: mitral yetmezlik
MVR: mitral valf replasmanı

NRAF: national registry of atrial fibrillation (ulusal atriyal fibrilasyon kayıtları)

OAK: oral antikoagölan

PFO: patent foramen ovale

RAAS: renin anjiyotensin aldosteron sistemi

SEK: spontan eko kontrast

SVO: serebrovasküler olay

TDP: taze donmuş plazma

TE: tromboemboli

TEE: transözofagiyal ekokardiyografi

TTE: transtorasik ekokardiyografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
1- Hastalara uygulanan kardiyoversiyon türlerinin dağılımı	36
2- Hastalarda kanama türlerinin sınıflandırılması	37
3- Mitral darlığın yaş gruplarına göre sayı ve yüzde dağılımı	39
4- Hasta sayı ve tedavi durumlarının şematik gösterimi	42
5- Hastaların CHADS2 skoruna göre dağılımları	45

TABLolar LİSTESİ

Tablo	sayfa
1- Başlangıç tedavisi olarak hız kontrolü ve ritim kontrolü stratejisinin önerildiği hasta grupları	15
2- INR yüksekliğinde hastalara yaklaşım kılavuzu	22
3- Hastaların demografik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı	28
4- Cinsiyet gruplarına göre boy, kilo, BMİ, LVEF karşılaştırması	29
5- Hastaların demografik özelliklerinin ortalama değerleri	29
6- Hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi	30
7- Yaş gruplarına göre hastaların ortalama takip süresi, INR düzeyleri ve haftalık warfarin dozları	31
8- Hastaların başvuruda kullandıkları ilaçların çeşit ve dağılımları	32
9- ARB kullanım sıklığının gruplara göre dağılımı	32
10- Yaş gruplarına göre SVO ve GİA sıklığı	33
11- Mayor kanaması olan hastalara verilen tedaviler ve kanama esnasındaki INR düzeyleri, kullandığı warfarin dozları	38
12- ACCP ve ACC/AHA kılavuzuna göre risk sınıflarının antikoagülan tedavi pratiği	44
13- CHADS2 skoruna göre risk sınıflarının antikoagülan tedavi pratiği	45

Tablo	sayfa
14- AF'li hastalarda inme riski, mortalite ve kanama riskini belirlemede kullanılan risk skorlamaları	50
14.1- CHADS2 skorlaması ve inme için görece risk oranları	50
14.2- Hastaların CHADS2 skoruna göre düzeltilmiş inme oranları	51
14.3- Risk kategorilerine göre önerilen tedaviler	51
14.4- ACCP'ye (American Collage of Chest Physicians) göre inme için risk faktörleri (2002)	51
14.5-AFİ risk skorlaması (1994)	52
14.6- SPAF risk skorlaması	52
14.7- Framingham inme ve ölüm için 5 yıllık risk skorlaması (2003)	52
14.8- ACC/AHA kılavuzuna göre AF'li hastaların risk faktörlerinin sınıflandırılması	52
14.9- Warfarin reçetelenen NRAF katılımcılarının mayor kanama riskinin HEMORR2HAGES skorlamasına göre şeması	53

GRAFİKLER LİSTESİ

Tablo	Sayfa
1- Hastaların eğitim düzeylerine göre cinsiyet gruplarının dağılımı	34
2- Hastaların eğitim düzeylerine göre ortalama INR değerleri	34
3- Hastaların cinsiyete göre meslek gruplarının dağılımı	35
4- AF türlerinin cinsiyet gruplarına göre dağılımı	35
5- AF türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	36
6- AF hastalarının AKT pratiği	41
7- Hastaların ACC/AHA kılavuzu ve ACCP'ye göre risk sınıflamaları	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Giriş:

AF genel popülasyonda en sık karşılaşılan sürekli aritmi biçimidir. AF'nin prevalansı yaşla beraber belirgin artış gösterir ve 80 yaşın üzerinde %8-10 rakamlarına çıkar. (1).

AF olan hastalarda inme ve sistemik embolizasyon riski AF olmayan bireylere göre belirgin derecede daha yüksektir.

Günümüzde AF hastalarında inme riskini belirlemek için birçok risk hesaplama yöntemi kullanılmaktadır. Genel olarak inme riski yüksek olan hastalara antikoagülan tedavi önerilmektedir. İnme riski yüksek olup antikoagülan tedavi başlanan hastalarda inme riski belirgin derecede azalmaktadır.

Bu nedenle AF'lu hastalarda inme bakımından yüksek risk altında olan bireylerin belirlenmesi ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda antikoagülan tedavinin başlanması gerekmektedir. Ancak günlük uygulamada inme riski yüksek olan birçok AF'lu hastanın antikoagüle edilmediği, antikoagüle edilen hastaların da önemli kısmının yetersiz antikoagüle edildiği bilinmektedir. Hastaların bir kısmı hastaneden çıktıktan sonra ilaç tedavisine devam etmemektedir. (2).

AF'li hastalarda antikoagülasyon pratiği tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bölgesel ve yöresel büyük farklılık göstermektedir. Muhtemelen sağlık sisteminden, hekimin bizzat kendisinden, hastadan ve uygulanan ilaçtan kaynaklanan birçok kısıtlayıcı faktör bu hastalarda eksik veya yetersiz antikoagülan tedavi uygulanmasına neden olmaktadır. Yetersiz ve eksik antikoagülasyon bu hastalarda inme, inmeye bağlı mortalite, hastanede yatış oranları ve ekonomik maliyetleri belirgin derecede artırmaktadır. Daha önemli olarak inme hastanın yaşam kalitesini belirgin derecede düşürmektedir. Bu nedenle AF'lu hastalarda inme riskinin belirlenmesi, inme riski yüksek olan hastaların antikoagüle edilmesi ve antikoagülan tedavinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir.

Amaç:

1-Atriyal fibrilasyon tanısı konmuş hastaların antikoagölan (AK) tedavi sıklığını tespit etmek

2-AK tedavinin kılavuzlara uygun olarak ve doğru endikasyonla başlanıp takibinin yapılıp yapılmadığını tespit etmek

3-Alması gerektiği halde AK tedavi almayan hastalarda bunun sebebini tespit etmek

4-Hastaların risk sınıflamasını yaparak surveyini, inme risklerini belirlemek

5-Daha önce yapılan çalışmalardaki AF'lu hasta verileri ile kliniğimize başvuran hastaların verilerini karşılaştırmak

6-Hastaların tedavisinde başarı düzeyimizi belirlemek

7-Tedavide aksaklıkları, sebeplerini tespit edilerek çözüm yolları bulmak

8-Hastaların cinsiyet, yaşadığı bölge, hastanemize uzaklığının, eğitim düzeyi ve mesleğinin tedavi başlanmasına ve hedef INR değerlerine ulaşmasına olan etkisini tespit etmek

9-Hastaların demografik özelliklerini tespit etmek

10-AF'a eşlik eden hastalıkların sıklık ve çeşitlerini belirlemek

GENEL BİLGİLER

ATRİYAL FİBRİLASYON

Tanım:

Atriyal fibrilasyon (AF) kordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile ayırt edilen supraventriküler bir taşiaritmidir. (3). EKG’de atımlar arası düzensizlik olması değerlidir.

Atriyal fibrilasyon yaşla prevelansı artan, uzun süreli en yaygın kalp ritim bozukluğudur. Kalp ritmi bozukluğu sebebiyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur. (3).

Sınıflandırma:

AF için EKG paternini (4), epikardiyal (5) ya da endokaviter kayıtları, atriyal elektriksel aktivite dağılımını yada klinik özellikleri temel alan çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir.

Klinik sınıflama:

İlk saptanan:

1-Paroksismal (kendiliğinden sona eren): genellikle 7 gün ya da daha kısa süren ataklar, çoğu 24 saatten kısa sürmekte

2-Persistan (direngen): 7 günden daha uzun süren ataklar, fakat 7 günden daha önce sinüs ritmine dışardan müdahale ile döndürülen vakalar da bu grupta yer alır

3-Permanent (kalıcı): tekrarlayan müdahaleler ile sinüs ritmine döndürülemeyen vakalar veya herhangi bir müdahalede bulunmaksızın AF ritminde bırakılan hastalar

İdiyopatik: yaş ve altta yatan kardiyovasküler hastalık göz önünde tutulmadan, AF orijininin belirsiz olduğu durumlara karşılık gelir

Lone (Tek başına): kalp hastalığı olmayan ya da tromboemboli açısından herhangi bir risk faktörü taşımayan, 60 yaş altındaki hastalar

Tekrarlayan: iki veya daha fazla AF atağı tespit edilmiş ise, tekrarlayan AF sona ererse paroksismal olarak adlandırılır.

Akut MI, kardiyak cerrahi, perikardit, hipertiroidi yada akut pulmoner hastalık durumlarında gelişen ikincil AF ayrı olarak ele alınır. (3).

Bir ailede tek başına AF görülmesine ailesel atriyal fibrilasyon denir ve günümüzde geçmişte bildirilenden daha yaygındır. Bazı ailelerde AF ile bağlantılı özgül kromozom bölgeleri saptanması (6) tek gen mutasyonlarını düşündürmektedir. (7).

Vagal yollu paroksizmal AF sıklıkla erkeklerde, 30-50 yaş arası nadiren permanent AF'ye ilerleyen, normal kalplerde görülen sıklıkla gece oluşup sabah sinus ritmine dönen aritmi çeşididir. Bu hastaların tedavisinde β blokerler ve digoksin önerilmez.

Adrenerjik yollu paroksizmal AF daha nadir görülür stres ve egzersizle oluşur.

Prevalans:

AF prevalansı genel nüfusta %0.4-1 arasında değiştiği (8) ve yaşla artarak 80 yaşın üzerinde %8'e çıktığı bilinmektedir. (1). AF hastalarında medyan yaş yaklaşık 75'dir. AF gelişen kadın ve erkek sayısının yaklaşık olarak birbirine eşit olmasına karşılık, 75 yaşın üzerindekiilerin %60'a yakını kadındır. Lone AF tüm AF'lerin yaklaşık %12'sini oluşturur.

İnsidans:

İleriye dönük çalışmalarda, 40 yaşın altında AF insidansı yılda %0.1'den azken, 80 yaşın üzerinde kadınlarda yılda %1.5'in, erkeklerde ise %2'nin üzerine çıkmaktadır. Kalp yetmezliği nedeniyle tedavi edilmiş hastalarda, 3 yıllık AF insidansı yaklaşık %10'dur. (9). Kalp yetmezliği (10) ve hipertansiyon (11) bulunan hastalarda anjiyotensin inhibisyonu AF insidansının azalmasıyla ilişkili olabilir. Paroksizmal AF vakalarının yaklaşık %30-45'i, persistan AF vakalarının da %20-25'i ve tek başına AF vakalarının çoğunluğu genç hastalardan oluşmaktadır. (12).

Histopatoloji:

En sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyal dokuda fibrozis ve atriyal kaslarda kitle kaybıdır; ancak AF'ye bağlı kalp dokusunda gelişen değişiklikleri yapısal kalp hastalığına bağlı olanlar değişikliklerden ayırt etmek güçtür. Bu süreçte renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktive olmasının katkısı büyüktür.

AF'de fokal bir kaynak saptanabileceği ve bu kaynağın ablasyonu yoluyla AF'nin yok edilebileceği gözlemlenmiş (13), bu da fokal köken görüşünü güçlendirmiştir. Bu hızlı impulslar en yaygın olarak pulmoner venlerden kaynaklanmaktadır. Lone AF'li hastaların atriyumlarından alınan biyopsiler %66 oranında miyokarditle uyumlu bulunmuştur.

Tanımlanmış kalp hastalığı olmayan paroksizmal AF'li hastalarda miyozin ağır zincirine karşı oluşmuş yüksek serum antikorlarının varlığı gösterilmiştir.

Prognoz:

AF masum gibi görünmesine rağmen belirgin morbidite ve mortalite artışı ile beraberdir.

Buna üç yolla sebep olmaktadır:

1-Düzensiz olarak düzensiz kalp atımı hastada rahatsızlık ve anksiyete oluşturmakta

2-AV kasılmasındaki senkronizasyonun kaybıyla kalp hemodinamiğinin değişimi konjestif kalp yetmezliğiyle sonuçlanmakta

3-Sol atriyum içinde kan akımı stazı tromboemboliye (TE) eğilimi artırmakta

AF hastalarında mortalite normal sinüs ritmi olan hastaların yaklaşık olarak iki katıdır ve bu alttta yatan hastalığın şiddet derecesiyle bağlantılıdır. (14). COMET (carvedilol or metoprolol European trial), Val-HeFT (valsartan heart failure trial) çalışmaları, AF'nin mortalite ve morbidite açısından güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir. (15, 16).

Valvüler olmayan AF hastalarında ortalama iskemik inme sıklığı yılda %5'i bularak, AF olmayan kişilerdeki görülme sıklığı 2-7 katına çıkmaktadır. (17). Her 6 inmeden 1'i AF hastasında gelişmektedir. Geçici iskemik ataklar (GİA) ve beyin görüntüle yöntemleriyle saptanan klinik açıdan sessiz inmeler de göz önüne alındığında, valvüler olmayan AF'ye eşlik eden beyin iskemisi sıklığı yılda %7'nin üzerindedir. (18). Framingham Kalp Çalışması'nda romatizmal kalp hastalığı ve AF bulunan hastalarda inme riski, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerin 17 katı (19), atfedilen risk ise romatizmal olmayan AF hastalarından 5 kat daha yüksektir. (17).

Daha önce inme yada GİA geçiren ve aspirin tedavisi uygulanan kişilerde sonraki inme riski yılda %10-12 arası değişmektedir ve bu hastalar dozu ayarlanmış oral antikoagülyasyondan büyük yarar görmektedir. (19).

Daha önce tromboemboli geçirmiş olmak yanında KY, hipertansiyon, ileri yaş ve diyabetes mellitus, valvüler olmayan AF ile bağlantılı iskemik inme için tutarlı bir biçimde bağımsız risk faktörü olduğu gözlemlenmektedir. Kadın olmak, 160 mmhg'nin üzerinde sistolik kan basıncı ve sol ventrikül işlev bozukluğu gibi diğer faktörler de inmeyle ilişkilendirilmiştir. (20).

Hem otörlerin değerlendirmeleri (21) hem de olgu çalışmaları (22) AF'nin kendisi, diğer risk faktörleri göz önüne alınıp dışlandığında bile artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

AF'de iskemik inme ve sistemik arteriyel tıkanma genellikle sol atriyum kökenli trombüse bağlı emboli ile açıklanmakla birlikte, TE patogenezi karmaşıktır. (23). AF hastalarında gelişen inmelerin %25'e yakın bölümü intrensek serebrovasküler hastalığa, diğer kardiyak emboli kaynaklarına ya da proksimal aorttaki ateromatöz patolojiye bağlı olabilir. (24, 25).

Lone AF'de 15 yıllık kümülatif inme sıklığı %1.3'tür. (26). Birincil inme korunması olarak K vitamini antagonistleriyle uzun süreli antikoagülasyon önerilmemektedir. (3).

Bir çalışmada yaşları 17-49 arası olan 97 lone AF hastası ortalama 15.3 yıl takip edilmiş. Hastaların takip süresi sonunda %20'si ölmüş ve bunların 3 tanesi (%3) tromboembolik olaya bağlı ölmüş. Takip süresince %1.5'i inme geçirmiştir. (27).

426 hastalık retrospektif bir çalışmada TE komplikasyon insidansı paroksizmal AF'de %2 ve kronik AF'de %5 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 34 aylık takipte paroksizmal AF'lerin %33'ü kronik AF'ye dönmüştür. (28).

103 hastayla yapılan transözofageyal ekokardiyografinin kullanıldığı bir çalışmada %23 hastada spontan eko kontrast (SEK) ve %6.8'inde trombüs tespit edilmiştir. Sistemik TE hikayesi SEK tespit edilen hastalarda belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (sırayla %84'e karşı %18, P=0.001). Aynı çalışmaya göre sol atriyumda SEK bulunması trombüs oluşumunun değerli göstergesi olduğu kabul edilmiştir. (29).

AF ve inme riski yaşla beraber artmaktadır (50-59 yaş arası %1.5, 70-79 arası %9.9 ve 80-89 yaş arası %23.5). (30-34).

Onbin inmeyi inceleyen çalışmaların analizinde AF'si olan hastalarda gelişen inme sinüs ritminde olan hastalara göre daha kötü gidişatlı olarak tespit edilmiş ve ölüm oranı 2 kat daha fazla bulunmuştur. (35-37). İnmeden 6 ay (38) ve 12 ay (39),

40) sonraki takiplerinde AF'si olan hastalarda tekrar riski, AF olmayanlara göre 2 kat daha fazladır. 5 yıllık mortalite oranları AF olan hastalarda daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %78'e karşı %52). (41).

AF türleri arasında mortalite açısından karşılaştırıldığında paroksizmal AF'nin persistan AF'den daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. Paroksizmal AF hastaları warfarin kullandığı durumda mortalite oranı genel popülasyondan farklı bulunmamıştır. Bu sonuç paroksizmal AF'de warfarinin inmeyi önleyici etkisinin ötesinde yaşamı uzatıcı etkisinin de olduğunu düşündürmüştür. Bununla beraber aspirin tedavisi paroksizmal AF'de mortaliteyi azaltmamaktadır (42).

Paroksizmal AF hastalarında miyokard infarktüsü (MI) ve kalp yetmezliği (KY) kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. (43). KY, AF başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra oluşmaktadır ve AF oluşumu için prediktif faktördür. Bu nedenle hangisinin sebepsel durum oluşturduğu net değildir. (44).

Renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAAS):

Atriyumların dilatasyonu RAAS'ın da aralarında bulunduğu bazı moleküler yolları aktive eder. Gerilime yanıt olarak anjiyotensin II üretiminin arttığı (45) ve direngen AF hastalarına ait atriyum dokusunda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ekspresyonunun yükseldiği gözlemlenmektedir. (46). Anjiyotensin inhibisyonu ile fibroz oluşumu azaltılarak AF'yi önlemek mümkün olabilir. (47).

Kardiyoversiyondan sonra irbesartanla beraber amiodaron kullanılması durumunda, yineleyen AF insidansı tek başına amiodaron tedavisine göre daha düşüktür (10) ve atriyal flattırda (AFL) kateterle ablasyonun ardından anjiyotensin inhibitörleri ve diüretik tedavisi AF insidansını azalttığı gösterilmiştir. (48). Akut MI sonrası sol ventrikül işlev bozukluğu gelişen hastalarda trandolapril tedavisi AF insidansını düşürmektedir. (49). LİFE (losartan intervention for end point reduction in hypertension) (11) ve CHARM (candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity) (50) çalışmalarında anjiyotensin reseptör antagonistleri losartan ve kandesartanla, sırasıyla sol ventrikül hipertrofisi ve semptomatik KY bulunan hipertansif hastalarda AF insidansı azaltmıştır. (15, 50).

AF'nin Hemodinamik etkileri:

Atriyal fibrilasyon kalbin aktivitesini birçok yolla etkilemektedir. Düzensiz ve sıklıkla da hızlı olan kalp hızı ventriküllerin doluşunu etkilemektedir. Bazı diyastolik

aralıkların çok kısa olması sebebiyle ventriküller tam olarak dolamaz, takibindeki atımda miyokardiyumun fazla gerilmesi ve bir sonraki atım volümünün daha fazla olmasına sebep olur. Arteryel yatağın dolumundaki değişiklikler dolayısıyla beyin dolaşımını etkilemekte ve tipik başdönmesi semptomuna sebep olmaktadır. Ventrikül hızının optimal düzenlenmesi sonrası kardiyak atım hacminin sinüs ritminde olandan daha düşük olduğu bilinmektedir. (51). Hastaların fiziksel kapasiteleri AF hastalarında azalmaktadır. (52).

Klinik belirtiler:

Benzer hastalarda AF semptomatik veya asemptomatik olabilir. Hastalar çarpıntı, göğüs ağrısı, dispne, yorgunluk, baş dönmesi veya senkop şikayetleriyle başvurabilir. AF hastaların az bir kısmında ilk semptom olarak embolik komplikasyon veya kalp yetmezliğinin alevlenme döneminde saptanabilir. Senkop sık görülmez fakat ciddi bir komplikasyondur. Genellikle sinüs nodu disfonksiyonu veya hemodinamik obstrüksiyon (aort darlığı, hipertrofik kardiyomiopati gibi) varlığında görülür. Atriyal fibrilasyon esnasındaki semptomlar, ventriküler hıza, kalbin fonksiyonel durumuna ve atriyal fibrilasyonun süresine bağlı olarak değişir.

Atriyal Fibrilasyon Nedenleri:

A-Kardiyovaskuler Nedenler
<ul style="list-style-type: none">•İskemik kalp hastalığı *•Hipertansiyon *•Mitral kapak hastalığı, Mitral regurjitasyon•Mitral stenoz *•Mitral kapak prolapsusu•Romatizmal kalp hastalığı•Kalp yetmezliği•Kardiyomiopati•Perikardit (özellikle konstriktif tip)•Endokardit•Miyokardit•Konjenital kalp hastalığı•Sinus nodu disfonksiyonu

<ul style="list-style-type: none"> •Kardiyak tümörler •Kardiyak cerrahi sonrası •Supraventriküler aritmi •Wolf-Parkinson-White Sendromu •AV Nod Re-entry taşikardi
B-Nonkardiyovasküler Nedenler
1-)Metabolik nedenler
<ul style="list-style-type: none"> •Tirotoksikoz * •Düşük potasyum, magnezyum ya da kalsiyum; asidoz •Feokromasitoma •İlaçlar (Sempatomimetikler) •Alkol •Nonkardiyak cerrahi sonrası •Hipotermi
2-) Solunumla ilgili nedenler
<ul style="list-style-type: none"> •Pnömoni •Akciğer kanseri •Pulmoner embolizm •Travma-Torasik cerrahi
3-)Diğer nedenler
<ul style="list-style-type: none"> •Vagal atriyal fibrilasyon •Adrenerjik atriyal fibrilasyon • İntrakraniyal hemoraji •‘Lone’ atriyal fibrilasyon

*En sık nedenler.

Akut sebepleri arasında akut alkol alımı, MI, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli, hipertiroidi ve pulmoner hastalıklar sayılabilir. (53).

Mitral yetmezliğin (MY) eşlik ettiği yada etmediği mitral kapak prolapsusu, mitral annulus kalsifikasyonu, korpulmonale ve idiyopatik sağ atriyum dilatasyonu gibi diğer kalp hastalıkları da yüksek AF insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

Obezite AF gelişmesi açısından önemli risk faktörü olabilir. (54). BMİ, normalden fazla kilolu ve obez kategorilerine doğru ilerledikçe sol atriyum

boyutlarında kademeli bir artış olmuştur. (55). Bu bulgular, obezite, AF ve inme arasında fizyolojik bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Hipertiroidi hastalarının yaklaşık %2'sinde AF bulunmaktadır (56), bu sebeble AF ile başvuran hastalarda rutin olarak tiroid fonksiyon testleri bakılması önerilmektedir. Hipertiroidi ve AF bulunan hastalarda ventrikül hızını denetim altına almada β bloker kullanılması önerilmekte, kullanılamıyorsa non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri (diltiazem yada verapamil) uygulanması önerilmektedir. Tirotoksikozla bağlantılı AF hastalarında tromboemboliyi önlemek için inme açısından diğer risk faktörleri bulunan AF hastalarında olduğu gibi oral antikoagülasyon (INR 2.0-3.0) önerilmektedir. Ötiroidi durumu yeniden sağlandıktan sonra, antirombotik profilaksi önerileri hipertiroidi bulunmayan hastalardaki gibidir. (3). AF'yi başlatan fizyopatolojinin geri dönüşlü olduğu bazı vakalarda, örneğin tirotoksikozda yada kalp cerrahisi ardından uzun süreli tedavi uygulaması gerekli olmayabilir.

Saptanan trombüslerin %95'inden fazlası sol atriyal apendiks (LAA) kökenli olduğu için postoperatif AF gelişme riski bulunan hastalarda kalp cerrahisi sırasında genellikle bu yapı dolaşım dışına çıkarılır; ancak bu işlemle inmenin önlenmediği kanıtlanamamıştır. (57).

Atriyal fibrilasyon AFL'ye ve AFL de AF'ye dönüşebilir. AFL ile ilişkili toplam tromboemboli riski AF'den biraz daha düşük olabilir. (58).

AF'nin diğer nadir sebepleri arasında kardiyak amiloidoz, hemokromatoz ve endomiyokardiyal fibrozis sayılabilir.

Kapak hastalıkları ile ilişkili AF'lu hastaların %70'inde mitral stenoz, mitral yetmezlik ve triküspit kapak yetmezliği bulunmaktadır ve mitral kapak hastalarının yaklaşık %50'si ilerde AF olmaktadır. (56).

Cerrahi, özellikle kalp cerrahisi, cerrahinin tipine bağlı olarak %35-50'ye varan AF riski ile ilişkilidir. AF kalıcılığı CRP (C reaktif protein) yüksekliği ile ilişkilidir. Operasyondan sonra sıklıkla 1 ile 5. günlerde ve kısa süreli olmaktadır. Kardiyak cerrahiye takiben AF gelişenlerde daha önceden atriyal aritmi hikayesi olmayanlar operasyon sonrası 6 ile 8 hafta sonra sinüs ritmine dönerler. Bu hastalarda ventrikül hızını kontrol etmek kullanışlı ve güvenli bir tedavi stratejisidir. (59). β blokerler ile medikasyonun CABG hastalarında %40'dan ve kapak cerrahisi hastalarında %60'dan %20-39'lara düşürdüğü gösterilmiştir. (60).

Atriyal aritmilerde perikardit, atriyal hasar, akut atriyal genişleme, atriyal infarkt, hiperadrenerjik durum suçlanmaktadır. Açık kalp ameliyatı sonrası perikarditin düzelmesi ile AF ve AFL bir daha görülmemektedir. (61). Çok sayıda prospektif çalışma ve retrospektif analizlerde CABG sonrası postoperatif AF olanlar artmış inme hızı, komorbid faktörler düzeltildikten sonra dahi TE riski ile bağlantılıdır. (62). Tromboembolik olayların sonuçları düşünüldüğünde intravenöz heparin ile antikoagülasyon ve sonrasında warfarin postoperatif AF için akıllı bir seçimdir. Tedavide atriyal epikardiyal elektrod yerleştirilmesi tanı ve tedavide sık kullanılan ve tedavide yeri olan güvenli ve doğru bir yöntemdir. (61, 63). Kalp hızı denetimi dijital, kalsiyum kanal blokeri veya β bloker ile yapılabilir. Operasyon öncesi sinüs ritminde olan ve operasyon sonrası AF gelişen ve kendiliğinden dönmeyen hastalarda tip IA, IC veya tip III antiaritmikler kullanılabilir. Taburcu olmadan 1-2 gün öncesine kadar devam eden AF'de elektriksel kardiyoversiyon denenebilir. 1 yıldan uzun süren kronik AF hastalarında elektriksel KV kullanımı ve yararı için net veriler yoktur.

Wolff-Parkinson-White sendromu ve Atriyal Fibrilasyon:

Wolff-Parkinson-White (WPW) nedeniyle cerrahiye gidecek hastalarda haritalama çalışmasında, 3 tip AF tanımlanmıştır:

Tip1 AF: sağ atriyumda çarpazlama yayılan tek dalga formu içerir

Tip 2 AF: 1 veya 2 dalga formu içerir

Tip 3 AF: multipl aktivasyon dalgaları şeklinde yayılır

AF gelişen hastalarda hızlı ventrikül cevabıyla birlikte hemodinamik bozukluk da oluşmuşsa acil KV uygulanmalıdır. KKB, β bloker ve dijitaler gibi hız kısıtlayıcı ajanlar önerilmemektedir. Hemodinamik bozukluk veya preeksite bir ventrikül cevabı yoksa, intravenöz prokainamid ve ibutilid gibi ilaçlar ile farmakolojik KV veya aksesuar yol iletiminde blok oluşturulabilir.

AF hastalarının klinik değerlendirilmesinde yapılması gerekenler:

Minimum değerlendirme:

- 1- Öykü ve fizik muayene
- AF ile birlikte olan semptomların özellikleri ve varlığı
- AF'nin klinik tipi
- İlk semptomatik atağın başlangıç tarihi

- Alınmış olan farmakolojik ajanlara cevabı
- Altta yatan kalp hastalığı ve diğer düzeltilebilir durumların varlığı
- 2- Elektrokardiyografi (EKG)
 - Ritim (AF'nin doğrulanması)
 - Sol ventrikül hipertrofisi
 - Preeksitasyon
 - Dal bloğu, geçirilmiş Mİ, diğer atriyal ritimler
 - Antiaritmik tedavi alanlarda RR, QRS ve QT interval takibi
- 3- Transtorasik ekokardiyografi
 - Valvüler kalp hastalığı
 - Atriyal boyutlar
 - Sol ventrikül boyut ve fonksiyonu
 - Sol ventrikül hipertrofisi
 - Pik sağ ventrikül basıncı
- 4- Tiroid, böbrek ve karaciğer işlevlerine yönelik kan testleri
- 5- Göğüs radyografisi
- Klinik bulgular varlığında akciğer vaskülaritesinin ve parankiminin değerlendirilmesi
 - Ek testler (bir veya birkaç test gerekebilir)
 - 1-Altı dakikalık yürüyüş
 - 2-Egzersiz testi
 - Hız kontrolünün yeterliliğinin belirlenmesi
 - Egzersizin indüklediği AF olabilir
 - Tip 1C antiaritmik tedavi öncesi miyokard iskemisinin araştırılması
 - 3-Holter EKG
 - Aritmi tipinin belirlenmesi
 - Hız kontrolünün değerlendirilmesi
 - 4-Transözofageyal ekokardiyografi
 - LA ve LAA trombus ayrımında
 - KV'a kılavuzluk
 - 5-Elektrofizyolojik çalışma
 - Geniş QRS'li taşikardinin mekanizmasının aydınlatılması

- AFL ve paroksizmal supraventriküler taşikardi gibi aritmiye predispozisyon varlığının araştırılması
- AV iletim bloğu/modifikasyonu veya küratif ablasyonu için yerin bulunmasında

TEDAVİ

Tedavide hedefler:

- 1-Kalp hızı denetimi
- 2-Kalp ritim bozukluğunun düzeltilmesi
- 3-Tromboembolinin (TE) önlenmesi

İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi stratejisi benimsensin, TE'nin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi üzerinde durulmalıdır. (3).

AFFIRM (atrial fibrillation follow-up investigation of rhytm management) (64), RACE (rate control vs. electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) (65), PİAF (pharmacologic intervention in atrial fibrillation) (66) ve STAF (strategies of treatment of atrial fibrillation) (67) çalışmalarında yaşam kalitesi açısından kalp ritim kontrolüyle kalp hızı kontrolü arasında fark saptanamamıştır. PİAF ve HOT CAFÉ (how to treat chronic atrial fibrillation) (68) çalışmalarında kalp ritmi kontrolüyle sağlanan egzersiz toleransı kalp hızı kontrolüne göre daha yüksektir , ancak bu fark yaşam kalitesinde düzelmeye yansımamıştır.

KALP HIZI DENETİMİ

Kalp hızı kontrolünün amaçları aşırı kalp hızına bağlı semptomları ez az seviyeye çekmek ve taşikardi ilişkili kardiyomiyopatiyi önlemektir. (69). Mevcut kılavuzlar uygun ventriküler hızı istirahatte 60-80 /dk ve orta derece egzersizle 90-115 /dk olarak tanımlamışlardır. (70). Hedef kalp hızının istirahatte <90 ve egzersizle <180 /dk olduğuna dair görüş birliği vardır. (71). Atriyal kontraksiyon tüm atım volümünün %20-40'ına katkıda bulunmaktadır. Atriyal fibrilasyonda atriyal kontraksiyon özellikle diyastolik doluşu bozuk, hipertansif, yaşlı ve sol

ventrikül hipertrofisi olan hastalarda önem kazanmaktadır. Atım volümüne atriyal katkı AF'de azalmaktadır böylece kalp hızı artışı ile sinüs ritmindekine eşit atım volümü sağlanmaya çalışılmaktadır. (72). Bir çalışmada hız kontrolü ile LVEF'de %25'den %52'ye varan artışlar sağlanmıştır.

Kalp hızı kontrolü tedavisi atriyoventriküler nod iletisinin farmakolojik olarak depresyonuna dayanmaktadır. Bunun istisnai durumu olan Wolf-Parkinson-White sendromunda aksesuar yolun refrakterliğini artıran ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hız kontrolünde medikal olarak tedavide başarısız olunursa atriyoventriküler nodal ablasyon gibi non-farmakolojik tedavi yöntemleri düşünülebilir. (73). Genellikle rahatsız edici semptomları olan, hız yavaşlatıcı ilaçlarla kontrol edilemeyen %1-2 hastada gerekli olmakta.

Hız kontrolü için öneriler:

- Tüm hastalarda β blokerler ve hız kısıtlayıcı kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmeli
- Digoxin monoterapide özellikle sedanter hastalarda tercih edilmeli

Monoterapi uygun olmayanlar için öneriler:

- Normal aktivitelerdeki kalp hızı kontrolü için β bloker ve hız kısıtlayıcı kalsiyum kanal blokerler ile beraber digoksin verilebilir
- Hem normal aktiviteler hem de egzersizdeki kalp hızı kontrolü için hız kısıtlayıcı kalsiyum kanal blokerleri ile beraber digoksin verilebilir. (74).

Mortalite (67, 75-79) veya yaşam kalitesi açısından (80-83) hız ve ritim kontrolü birbirine üstün olmadığı gösterilmiştir. AFFIRM çalışması mortaliteyi KAH olan 65 yaş üstü KY olmayan hastalarda ritim kontrolünde daha fazla olduğunu bulmuştur. Yan etki ve hastaneye yatış oranları ritim kontrolü yapılanlarda daha fazla bulunmuştur. (75, 67, 79).

Tablo 1: Başlangıç tedavisi olarak hız kontrolü ve ritim kontrolü stratejisinin önerildiği hasta grupları

Hız kontrol stratejisi	Ritim kontrol stratejisi
------------------------	--------------------------

Yaş>65	Semptomatik hastalar
KAH	Daha genç hastalar
Antiaritmik tedavi	İlk başvuruda lone AF olanlar
kontrendikasyonu	Tedavisi yapılmış veya presipitan
Kardiyoversiyona uygun olmaması	faktörün ortadan kalktığı sekonder AF
Kalp yetmezliği olmaması	olanlar
	Kalp yetmezliği olanlar

Digoxin:

AF hastalarında dinlenme halinde kalp hızı denetimi sağlamada oral yoldan uygulanan digoxin etkilidir ve kalp yetmezliği, sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda yada sedanter kişilerde kullanım endikasyonu vardır. (3). Egzersizle vagal tonus (dolayısıyla digoksinin etkisi) kaybolmakta; sinüs ritminden farklı olarak sempatik tonus artışı ile atriyoventriküler ileti artmaktadır. (84). Sedanter hastalar haricinde hız kontrolünde monoterapide tercih edilmesi önerilmemektedir.

Digoxin ve sotalol AF'de farmakolojik kardiyoversiyonda zararlı olabilir ve önerilmemektedir. (3). Dijital toksisitesi vakalarında ortaya çıkabilecek ventriküler taşiaritmiyi sonlandırmak güç olabileceği için kardiyoversiyon kontrendikedir.

Obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde β blokerler, sotalol, propafenon ve adenzin önerilmemektedir. (3).

Uzun dönem genç paroksizmal bradiaritmi olan hastalarda teofilinin faydalı olabileceği ve semptomları geriletmediği gösterilmiştir. (85).

KALP RİTİM BOZUKLUĞUNUN DÜZELTİLMESİ

Kardiyoversiyon klinik TE ile beraber olabilir ve TE en fazla KV sonrası ilk 10 günde tespit edilir (86). En az 2 gün süren AF'li hastalar kardiyoversiyondan önce birkaç hafta warfarin (INR>2) ile tedavi edilirse KV bağlantılı TE görülme sıklığı %5-7'dir 3-4 hafta warfarin kullanımı ile risk %1-2'ye gerilemektedir. Farmakolojik KV, elektrikli KV'dan daha az etkilidir, fakat sedasyon veya anestezi gerektirmemesi bir avantajdır. TE veya inme riski her ikisinde de farklı değildir. Nitekim her iki metotta da antikoagulan tedavi verilmelidir.

Elektriksel kardiyoversiyon:

Sürmekte olan miyokard iskemisi, semptomatik hipotansiyon, angina yada kalp yetmezliği bulunan hastalarda farmakolojik önlemlere hızla ventrikül yanıtı alınamazsa veya preeksitasyon bulunan hastalarda hemodinamik stabilitenin bozulması halinde derhal doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon uygulanmalı. Uzun dönem tedavi stratejisinin bir parçası olarak sinüs ritmini geri getirmede yararlı olabilir. Dijital toksisitesi yada hipopotasemi bulunan hastalarda elektriksel kardiyoversiyon yapılmamalıdır. (3).

AF süresi 48 saatten daha uzun yada süresi bilinmeyen hastalarda, sinüs ritmini geri getirmek için hangi yöntem (elektriksel yada farmakolojik) kullanılırsa kullanılsın, kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca, kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca antikoagülasyon önerilmektedir. (3).

AF süresi 48 saatten uzun olan ve hemodinamik stabilitenin bozulması sebebiyle derhal kardiyoversiyon uygulanması gereken hastalarda eş zamanlı heparin uygulanmalıdır. AF süresi 48 saatten kısa olan ve tabloya hemodinamik bozukluk eşlik eden hastalarda daha önce antikoagülasyon başlatılması için zaman yitirilmeksizin KV uygulanmalıdır. (3).

AF'nin üzerinden 24 saatten daha kısa süre geçmişse farmakolojik yada doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon daha başarılıdır (87), daha uzun süreli AF'de ise sinüs ritmini geri getirme ve sürdürme olasılığı daha düşüktür. Bu gözlemler "atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonu doğurur" sözünü doğrular.

Farmakolojik kardiyoversiyon:

En etkili sonuç AF atağını izleyen 7 gün içinde başlatılması durumunda elde edildiği düşünülmektedir. (88, 89).

Kalp yetmezliğinde amiodaron ve dofetilidin güvenli olduğu gösterilmiştir. (90).

Koroner arter hastalığında ilk seçenek β blokerlerdir. Sotalol, β bloker aktiviteye de sahip olduğu için ilk olarak tercih edilebilir.

MI, KY ve hipertansiyonda sinüs ritmini sürdürmede β blokerler birinci tedavi seçeneği olabilir.

Flekainid ve propafenon yalnız yeni başlayan atriyal fibrilasyon vakalarında etkilidir. Flekainid, propafenon ve verapamilin AF ve AFL'yi düzeltici etkisini

araştıran bir çalışmada sinüs ritmi flekainidle %86, propafenonla %55 oranında sağlanmakla beraber verapamil etkisiz bulunmuştur. (91).

Flekainid:

Plasebo ile karşılaştırıldığında sinüs ritmine döndürmekte daha etkili bulunmuştur (sırayla %14'e karşı %57). Bu çalışma flekainidin sinüs ritmine dönüşü sağlamada ve idame tedavisinde etkili bir ilaç olduğunu göstermiştir. (92).

Propafenon:

İntravenöz 2 mg/kg dozda ortalama 29 dakika içinde sinüs ritmine dönüşü sağladığı bir çalışmada gösterilmiş (93) olup sinüs ritmini idamede plasebodan çok daha başarılı bulunmamıştır. (94). Bununla beraber ventrikül cevabını belirgin olarak düşürmüştür.

Amiodaron:

AF hastalarında diğer önlemlerin başarısız yada kontrendike olması durumunda, kalp hızını denetim altına almada intravenöz amiodaron yararlı olabilir. (3). Yapılan bir meta-analize göre amiodaronun MI sonrası hayatta kalmış yüksek riskli hastaların ve kalp yetersizliği olgularının bazı alt gruplarındaki mortalite üzerinde küçük bir yararlı etkisi olabileceği görülmüştür. Yüksek riskli, MI sonrası yaşayanlara ve kalp yetmezliği olgularına rutin amiodaron uygulaması önerilmemektedir. Kinidin tedavisine dirençli kronik ve paroksizmal AF'li 38 hastaya amiodaron tedavisi ile ortalama 15 aylık takip süresinde paroksizmal AF'de %67 ve persistan AF'de %45 oranında etkili olduğu gösterilmiştir. (95).

Sotalol:

Klas III antiaritmik etkiye ek olarak β bloker etkisi de vardır.

Klas IA ilaçlarla tedavisi başarısız olan 100 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar propafenon ve sotalol tedavi gruplarına ayrılarak tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Kronik AF'li hastalarda sinüs ritmine dönüş propafenonla %18 ve sotalol ile %4 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmemiştir. 3, 6 ve 12. ay takiplerinde her iki grup arasında AF süpresyonu açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. (97). Koroner arter bypass greft operasyonu sonrası supraventriküler taşiaritmileri önlemek için 300 hasta ile yapılan

bir çalışmada; operasyondan sonra 4. saatte sotalol ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmıştır. Supraventriküler taşiaritmiler plaseboyla %33 ve sotalolle %16 oranında tespit edilmiştir (P<0.05). (97). Sotalol açık kalp cerrahisinden sonraki erken dönem haricinde etkili değildir, ancak sinüs ritminin idamesinde etkilidir.

İbutilid:

Sınıf III antiaritmik ajandır. Defibrilasyon için gerekli enerji miktarını azaltmaktadır. Transtorasik KV denemesinin başarısız olduğu olgularda önerilmektedir (98).

Dofetilid:

Potent ve selektif klas III antiaritmik ajandır. Etkinliğini araştıran bir çalışmada paroksizmal AF'de 19 hastanın 10'unda (%53) ve AFL'de 5 hastanın 4'ünde sinüs ritmini ortalama 40 dakika içinde sağlamış ve yan etki gözlenmemiştir (99).

Sinüs ritminin temini ve idamesi olasılığının düşük olduğu durumlar:

- LA> 50 mm
- Kronik AF (>12 ay)
- Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, mitral kapak hastalığı, romatizmal kapak hastalığı, pulmoner hastalık
- İleri yaş
- Sinüs nod disfonksiyonu
- Presipitan faktörlerin devam etmesi (hipertiroidi)
- Multipl ilaç başarısızlığı

**ATRIYAL FİBRİLASYONDA FARMAKOLOJİK OLMAYAN
TEDAVİ**

1- Cerrahi ablasyon:

“Kesme” ve “dikme” tekniğine dayanan ve AF'nin sağ atriyumda kalıcı olmasını önleyen elektriksel engeller oluşturan 3 farklı Maze Prosedürü (Maze I, II ve III) geliştirilmiştir. (100).

Mitral kapak ameliyatı geçiren hastalarda 15 yılı aşkın bir izleme döneminde başarı oranlarının %95 dolaylarında olduğu bildirilmektedir. (101). Diğer bazı çalışmalar başarının %70 olduğunu düşündürmektedir. (102).

Cox-maze prosedüründen en fazla fayda gören hastalar ağır sol ventrikül disfonksiyonu, nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan ve kronik atriyal fibrilasyondan ziyade paroksizmal atriyal fibrilasyonu olanlardır. Sinüs ritminin sağlanması sistolik fonksiyonu ve fonksiyonel durumu anlamlı olarak iyileştirmiştir. (103).

2- Kateterle ablasyon:

Seçilmiş bazı hastalarda AV nodun radyofrekans kateterle ablasyonu ve pacemaker yerleştirilmesi yaklaşımıyla, ilaç tedavisine göre AF semptomları azalmış ve yaşam kalitesi skorları düzelmiştir. (104-109).

1989 ve 1998 yılları arasında yayımlanan ve toplam 1181 hastayı kapsayan 21 çalışmanın meta-analizinde, ilaç tedavisine yanıt vermeyen semptomatik AF hastalarında AV nod ablasyonu ve kalıcı pil implantasyonu ile kardiyak semptomlar, yaşam kalitesi ve sağlık hizmeti kullanımı açılarından anlamlı düzelme sağlandığı belirlenmiştir. (110).

3- Pacing ile baskılama:

Sinüs nodu işlev bozukluğu bulunan ve AV iletimi normal olan hastalarda AF'nin önlenmesinde atriyal yada çift odacıklı uyarının ventriküler uyarıdan daha iyi olduğu gösterilmiştir. (111-114).

4- İnternal atriyal defibrilatörler

ANTİKOAGÜLASYON İLE TROMBOEMBOLİNİN ÖNLENMESİ

Antikoagölasyon uygulama eşiği özellikle orta derecede risk altındaki (yıllık inme sıklığı %3-5 arasında olanlar) hastalarda tartışmalıdır. Bazı uzmanlar antikoagölasyon başlanmasını savunurken (115), bazıları bireysel kanama riskine ve hasta tercihlerine ağırlık verilerek selektif antikoagölasyonu savunmaktadır. (18). Tedavi yönelimli meta-analizde, doz ayarı yapılarak uygulanan oral antikoagölasyonda bütün inme tiplerini yüksek düzeyde önlediği ve plasebo ile karşılaştırıldığında %61 risk azalması sağladığı gösterilmiştir. (116).

Daha yaşlı AF hastalarında antikoagölasyona rağmen intrakraniyal hemoraji (İKH) oranları geçmişe göre çok daha düşüktür ve güncel bildirimlerde tipik olarak %0.1-0.6 arasında değişmektedir.

AF hastalarında aspirin inmeye karşı sınırlı bir koruma sağlamaktadır. Randomize 5 çalışmanın meta-analizinde inme oranında %19 azalma sağladığı gösterilmiştir. (116). Dolayısıyla AF hastalarında işlevsel yetersizliğe yol ačan kardiyembolik inme ne denli yüksekse, aspirinle sağlanan koruma da o denli az olacaktır. (117).

İnme için PRODIGY risk sınıflaması:

- 1-Yaş
- 2-Geçici iskemik atak (GİA)
- 3-Hipertansiyon
- 4-Atriyal fibrilasyon
- 5-Hiperlipidemi
- 6-Diyabetes mellitus. (118)

İnme riskini belirleyen ekokardiyografik özellikler:

- 1-Mitral darlığı
- 2-Mitral anulus kalsifikasyonu
- 3-Sol ventrikül disfonksiyonu
- 4-Sol atriyum genişlemesi
- 5-TEE ile LA'da trombüs yada SEK belirlenmesi

AF'li hastalarda SEK varlığı TE için yüksek bir risk faktörüdür. 4 haftalık sistemik antikoagölasyon sonrası çoğu hastada LAA'daki trombüsün rezolüsyona uğradığı TEE ile yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür.

INR

Mekanik kalp kapağı bulunmayan yüksek inme riski altındaki hastalarda vitamin K antagonistleriyle kronik oral antikoagulan tedavi önerilmekte ve kontrendikasyon yoksa hedeflenen uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio=INR) 2 ile 3 arası olacak şekilde dozun ayarlanması gerekmektedir. INR tedavinin başangıcında en az bir kez, antikoagülasyon stabilizeştikten sonra da bir kez değeriendirilmelidir. (3).

Mekanik kalp kapak protezi bulunmayan AF hastalarında kanama riski taşıyan cerrahi ve tanısal girişimlerde, heparin uygulanmaksızın 1 haftaya kadar antikoagülasyon kesilebilir. (3).

Ximelagatran:

Son zamanlarda faz III klinik çalışmalarla (SPORTİF III ve V) inme profleksisindeki etkinliği test edilen ilk oral direkt protrombin inhibitörüdür. (119, 120). Çalışmalar etkinlik açısından warfarin kadar etkili olduğunu ve mayör kanama oranlarının hafif daha düşük olduğunu görülmüştür.

Warfarin:

Sıklıkla derin ven trombozu ve AF'da inme koruması için kullanılmaktadır. Warfarin ve diğer kumarin antikoagulanlar vitamin K bağımlı faktör II, VII, IX ve X'un sentezini inhibe ederek etki gösterirler. (121). Bunu vitamin K epoksidinden, vitamin K hidrokinon rejenerasyonunu siklustaki redüktaz enzimini ihhbe ederek sağlamaktadır. (122). Yerleşmiş trombüs üzerine direkt etkileri yoktur ve iskemik doku hasarını geri döndüremezler. Trombüs oluşmuşsa üzerine daha fazla birikimi ve sekonder TE komplikasyonlarını önlemektedir. (121).

Efektif yarı ömrü 20-60 saat, ortalama 40 saattir. Etkisi 2-5 gün sürmektedir. (123). Oral alımdan sonra tamamen emilmekte ve pik konsantrasyona 4 saat içinde ulaşmaktadır. Hemen tamamen metabolize olmakta ve çok az safra ve idrarla atılmaktadır. Metabolizması karaciğerde sitokrom P450 ve kısmen CYP2C9, izoenzim, tarafından olmakta. (121). İlk dozdan sonra INR 24-36 saat sonra bakılır. Erken etkisi yarı ömrü in vivo 6 saat olan faktör VII temizlenmesine bağlıdır. INR'nin başlangıçtaki artışı klinik olarak anlamlı antitrombotik etki göstermez. Esas etki faktör II (protrombin) ve X'un düşmesi ile başlamaktadır. Protrombinin yarı ömrü 60-72 saattir ve trombüs büyümesini önleyici etkisi minimum protrombin yarı

ömrünün 2 katıdır, 5 güne kadar süre uzar. (124). Warfarin tedavisi başlarken en iyi yöntem yükleme dozu yerine günlük 5 mg'lık dozlarla başlamaktır.

Enzim indüklenmesi birkaç gün alması sebebiyle medikal tedavi değişiminden yaklaşık 1 hafta sonra bakılarak klinik olarak anlamlı etkileşim tespit edilir.

Warfarin hedef proteini kodlayan vitamin K epoksit redüktaz kompleks 1 (VKORC1) geni tanımlanmıştır. (125). Warfarin iskemik kalp hastalıklarına bağlı mortaliteyi azaltmada etkilidir. (126, 127). Uzun dönem warfarin tedavisi alan hastalarda intrakraniyal kanamayı da içeren mayor kanama %1.2-8.1 hasta/yıl olarak bulunmuştur. (128, 129).

Tablo 2: INR yüksekliğinde hastalara yaklaşım kılavuzu. (130, 131)

INR	Kanama	Öneriler
<5	Yok	Doz azaltılır veya sonraki doz atla
5-9	Yok	Warfarin kesilir sebebi araştır Kanama riski yüksekse K vitamini ver 24 saat içinde INR kontrolü yap, terapötik düzeydeyse azaltılmış dozdan devam et
>9	Yok	Kanama riski düşükse warfarini kes, K vitamini ver, 6-12 saat sonra INR <5 ise doz azaltarak devam et Kanama riski yüksekse warfarini kes ve K vitamini ver, TDP ve protrombinex-HT vermeyi düşün
	Warfarinin sebep olduğu düşünülen kanama	Warfarini kes, İV. K vitamini, TDP ve protrombinex-HT, INR 5 altına düşüp kanama durana kadar verilir

Kanama riski yüksek olanlar: aktif gastrointestinal hastalıklar (pepdik ülser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi), beraberinde antiplatelet tedavi alanlar, son 2 hafta içinde mayor cerrahi operasyon geçirmiş ve düşük platelet değeri olanlar

K vitamini dozu: oral 1-2 mg, intravenöz 0.5-10 mg

Warfarin tedavisine cevabı stabil olmayan hastalarda tedaviye düşük doz K vitamini eklenmesinin, rölatif olarak günden güne dietle K vitamini alımı

değişkenliğini önlediği düşünülmekte. INR kontrollerinin de daha kolay olduğu gösterilmiştir. (132). Vücuttaki çok az miktarda K vitamini deposunun olması sebebiyle diyetle alınmadığı zaman kısa sürede K vitamini depo boşalmaktadır. (133). K vitamini diyetle az alan hastalarda, normal alan hastalara oranla antikoagülasyonun kontrolü daha güç olduğu gösterilmiştir. (134).

Antikoagülan tedavi kontrendikasyonları;

- 1-Pro-hemorajik/koagülasyon bozuklukları
- 2-İntrakraniyal hemoraji
- 3-Son 6 ay içinde transfüzyon veya hastaneye yatış gerektiren mayor kanama
- 4-Ciddi renal fonksiyon bozukluğu
- 5-Karaciğer sirozu
- 6-Ciddi psikiyatrik hastalık, demans ve uyumsuz hasta
- 7-Kontrolsüz hipertansiyon
- 8-İkiden fazla düşme hikayesi
- 9-Kronik alkol kullanımı
- 10- Warfarine karşı bilinen allerjik reaksiyon
- 11- Kanama sebebiyle AK tedavinin kesilmesi
- 12- Tahmini yaşam süresi 12 aydan kısa olanlar
- 13- Hastanın AK tedavi kontrollerine gelmeyi kabul etmemesi

AK tedaviye kontrendikasyon olan ama TE riski yüksek ve çok yüksek olan hastalarda kar/zarar dengesine göre tedaviye yön verilmesi önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz kardiyoloji kliniğine 2/01/2005-2/01/2009 tarihleri arasında toplam başvuru sayısının 43.000 olduğu belirlendi. Bu sayının hasta bazında 16.122 hasta olduğu belirlendi. Hastaların ICD.10 koduna göre AF tanısı konulmuş olanları

retrospektif olarak incelendi. AF ve AFL tanısı konulmuş (ICD.10 kodu I.48 Atrial fibrilasyon ve flutter) toplam başvuru sayısı 1509 idi ve toplam hasta sayısı 353'dü. Bu 353 hastanın dosyaları ve başvuruları ayrı ayrı incelenerek bilgiler toplandı. Kayıt incelemesi neticesinde başvurularında AF olmadığı anlaşılan ve takiplerinde de AF olmadığı anlaşılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilmesi düşünülen hastalar dosyalarında mevcut olan telefon numaralarından aranarak dosyalarındaki eksik bilgiler tamamlanmaya çalışıldı. Bazı hastalara ulaşılamamasından dolayı bilgilerinin bir kısmı eksik olarak kaydedildi.

Hastane kayıt sistemlerinin 2/01/2005 tarihinden önce otomasyon sistemi şeklinde olmaması nedeniyle bu tarihten önceki bilgilere ulaşmada güçlük yaşandı. Bu nedenle daha fazla olması düşünülen en uzun takip süresinin 48 ay olduğu belirlendi. Hastane bilgisayar kayıt sisteminin bilgileri istatistiksek olarak tespit edildi. Kılavuzların önerileri doğrultusunda her AF hastasına yapılması gereken klinik değerlendirme ve gerekli olan testlerin sonuçları çalışma kayıtlarında özellikle incelenen parametreler olarak seçildi.

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Hastanın ad, soyad, protokol numarası, telefon numarası, adres, yaş, cinsiyet bilgilerinde hastane kayıtları esas alındı. Hastaların eşlik eden hastalıkları, laboratuvar verileri, kullandığı ilaçlar bilgileri için hastaneye ilk başvuru kayıtları esas alındı. Hastaların genellikle dosyalarında eksik olan meslek, eğitim düzeyi, boy (santimetre olarak), kilo (kilogram olarak), BMİ (kg/m²) bilgilerine hastalara telefonla ulaşılarak tamamlandı. Kapak hastalığı ve kalp yetmezliği değerlendirilirken hastaya yapılan ekokardiyografi sonuçları esas alındı. Daha önce koroner anjiyografi yapılan, koroner arter by pass greft uygulaması veya anjiyoplasti/stent yerleştirme işlemi uygulanan hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi. Warfarin günlük ilaç dozu hesaplanırken hastaların en son kullandıkları doz esas alındı. Hastalara tedavi dozu ayarlanırken bazı hastalarda günler arasında belirgin fark olması sebebiyle ilaç dozları haftalık toplam tablet sayısı olarak hesaplandı. Yaş gruplaması yapılırken hastaların verileri göz önüne alınarak 50 yaş altı (50-28), 51-60, 61-70 yaş arası ve 71 yaş üstü olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS) ve İKH gibi bası ile durdurulamayan hayati tehlike yaratma olasılığı olan kanamalar mayor ve kan transfüzyonu gerektirmeyen, hayati tehlike yaratmayan kanamalar ise minör olarak sınıflandırıldı.

Atriyal fibrilasyon, p dalgası yokluğu, şekil, büyüklük ve p aralıkları bakımından düzensizlik gösteren ve dakikada 350-600 hızındaki f dalgalarının varlığı (ince fibrilasyon için V1 derivasyonunda da aranarak) ve QRS kompleksleri aralarının mutlak düzensizliği ölçütleriyle tamamlandı.

İnme için hastaların ACC/AHA kılavuzuna göre risk sınıflaması, ACCP risk sınıfları belirlendi. Her hastanın CHADS2 skoru hesaplandı. Bu 3 risk skora sistemi ile risk grupları belirlendi ve tedavi yöntemleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldı.

Hastaların AF sınıflandırması yapılırken lone, paroksizmal, persistan ve permanent AF olarak 3 grupta değerlendirildi, fakat hastaların bir kısmında persistan ve permanent AF ayrımı için elimizde hastaların yeterli verinin olmaması sebebiyle bu iki grubun hastaları persistan + permanent AF olarak tek grupta birleştirildi. Paroksizmal AF'li hastaların tanısı için AF atağı esnasında çekilen 12 derivasyonlu EKG veya holter EKG kayıtları temel alındı. Lone AF için hastaların başvuru esnasındaki durumları göz önüne alındı. Takip süresince bu hastaların bir kısmının diğer AF türü kriterlerine uyduğu görüldü. Takip süresi en uzun 48 ay olarak belirlendi.

Hastalarda incelenen parametreler aşağıda belirtilmiştir

- 1- Hasta adı, soyadı,
- 2- Protokol numarası
- 3- Son durumu olarak hayatta olup olmadığının teyidi
- 4- Adres, telefon numarası
- 5- Yaş
- 6- Cinsiyet
- 7- Eşlik eden diğer hastalıklar
- 8- Kullandığı ilaçlar, başvuruda warfarin kullanımı
- 9- Koroner arter hastalığı mevcudiyeti ve özgeçmiş bilgileri
- 10- Laboratuvar bilgileri
- 11- Ekokardiyografi sonuçları
- 12- Eğitim düzeyi
- 13- Mesleği
- 14- Warfarin kullanımı, kullanıyorsa haftalık aldığı toplam dozu
- 15- Boy, kilo ve vücut kitle indeksi

16- Kanama, inme ve GİA ile ilgili bilgiler

17- AF tedavisi için seçilen stratejisi

18- AF'ye predispoze olan faktörler

İstatistiksel yöntemler:

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenler Kolmogorov Smirnov testine göre normal dağılım gösterdiğinden dolayı sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki farkın önemlilik testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama (ort.) ve standart sapma (SS) ile ifade edildi. p değerleri 0.05 altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. hesaplamalar istatistik programı (SPSS inc, Chicago. IL) ile yapıldı.

BULGULAR

Sigara kullanımı, KY, mitral darlık, hipertansiyon sıklığı açısından kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu. Hipertansiyon ve mitral darlık kadında daha fazla iken sigara kullanımı, koroner arter hastalığı (KAH), KY

erkeklerde daha fazlaydı. Hipertiroidi tüm hastalarda %16.4, hipotiroidi %2 oranında tespit edildi. Bununla beraber hipotiroidide cinsiyet açısından kadın baskınlığının korunduğu görüldü. Başvuruda hastaların yarısından fazlası aspirin kullanmaktaydı. Başvuruda 91 hastanın henüz AF tanısı almamasına rağmen başka endikasyonlarla aspirin tedavisi aldığı görüldü. Bu 91 hastanın da büyük kısmını KAH ve DM tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların tedavilerinin düzenlenmesiyle beraber hem AF hem de KAH ve DM'li hastalarda aspirin kullanımı optimal düzeylere çekildi. Başvuruda 118 hasta antikoagülan tedavi (AKT) almaktaydı ve bu hastaların büyük kısmı AF'la beraber kapak replasmanı yapılmış olan hastalardı. Erkek hasta sayısı 168 (%47.6) ve kadın hasta sayısı 185'di (%52.4). Hastaların yaş ortalaması 64 (28-95) olup erkeklerde 65, kadınlarda 62'ydi. (Bkz. Tablo 3).

Toplam 48 ay takip süresi boyunca 10 hastanın ex olduğu öğrenildi. Bu hastaların çoğu hastane dışında ex olmaları sebebiyle ölüm sebepleri tespit edilemedi.

Toplam takip süresi 641 kişi-yılıydı. Hastalar ortalama 21.81 ay (± 14.52) takip edildi.

Yaş gruplarının artması ile hastaların KAH, DM, HT görülme sıklığında gruplar arası önemli fark görüldü. Bu bulgu hastalıkların görülme sıklığının yaşla beraber artış olduğunu gösterdi.

Cinsiyet grupları arası LVEF, boy, BMİ verilerinde istatistiksel olarak önemli fark vardı. Kadınlarda LVEF ve BMİ erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti, boy daha düşüktü. (Bkz. Tablo 5).

Tablo 3: Hastaların demografik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı

	Toplam	Erkek	Kadın	X ²	p
	Hasta	Hasta	Hasta	Değeri	Değeri
	Sayısı	Sayısı	Sayısı		
	n(%)	n (%)	n (%)		

DM	96 (27.2)	44 (26)	52 (28)	0.16	0.686
HT	240 (68)	100 (60)	140 (76)	10.55	0.001
SVO	58 (16.4)	31 (18.5)	27 (14.8)	0.86	0.351
KY	105 (29.7)	64 (40)	41 (23)	11.54	0.001
MD	84 (23.8)	25 (15)	59 (32)	14.05	0.0001
KAH	129 (36.5)	82 (50)	47 (26.7)	19.99	0.0001
Sigara	34 (9.6)	26 (15,6)	8 (4.3)	11.46	0.001
Hipertiroidi	58 (16.4)	27 (18)	31 (19)	0.11	0.735
Hipotiroidi	7 (2)	2 (1.3)	5 (3.1)	-	0.276
MVR	42 (12)	20 (12)	22 (12)	0.00	1.000
AVR	15 (4.3)	11 (6.5)	4 (2.2)	3.11	0.078
Başvuruda OAK Kullanımı	118 (33.4)	48 (29)	70 (38)	1.35	0.068
OAK Tedaviye Devam Edenler	150 (87)	80 (87)	70 (86,4)	3.33	1.000
Başvuru Aspirin Kullanımı	202 (57)	98 (58)	104 (56)	0.16	0.688

Tablo 4: Cinsiyet gruplarına göre boy, kilo, BMI, LVEF karşılaştırması

Boy (cm)	Ort.	Min-Max	Standart Sapma
Kilo	68	40-120	10.46
Yaş	64	28-95	10.46
LVEF	52	20-75	9.99
BMI	25.58	17.96-46.88	3.74

Tablo 5: Hastaların demografik özelliklerinin ortalama değerleri

Hastaların BUN değerleri yaş gruplarıyla beraber değerlendirildiğinde 28-50 yaş arası grup ile 70 yaş üstü grup arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu (BUN değeri sırasıyla 14.47'ye karşılık 21.17, $p=0.005$). (Bkz. Tablo 6).

Başvuruda AKT almakta olan 118 hasta AKT'ye devam etmelerine rağmen ortalama INR değerleri 1.73'dü. Bu sonuç hastaların çoğunun terapötik düzeyin altında olduğunu gösterdi. Takiplerde hastaların ortalama INR değerlerinin 2.35'e çıkması birçok hastanın INR'sinin terapötik düzeye çekildiğini gösterdi. Başvuruda hastaların INR değerleri genellikle düşük olmakla beraber 2 hastada aşırı ilaç dozuna bağlı INR yüksekliği tespit edildi ve her 2 hastaya da medikal olarak müdahale

	Erkek	SS	Kadın	SS	p Değeri
Boy (cm)	170.89	6.42	162.34	7.11	0.001
Kilo (kg)	71.92	8.80	70.26	12.07	0.339
BMI	24.66	3.05	26.62	4.17	0.001
LVEF	50.75	11.05	54.82	8.48	0.001

edildi.

Tablo 6:Hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	Ort.	Min-Max	Standart Sapma
HGB	13.77	7-18.8	1.77
HTC	41.04	20-63.6	5.16
BK	795	3.6-21	2.37
PLT	264	116-687	79.76
AKŞ	115	38-321	40.15

BUN	19.09	6-117	10.30
Kreatinin	1.07	0.1-10.9	1.00
AST	29.19	7-292	21.51
LDH	262.21	37-2057	192.35
Trigliserid	139.51	35-485	72.26
Total kolest.	183.57	31-301	44.66
HDL	39.62	15-94	10.68
LDL	117.8	28-307	37.09
Magnezyum	2.1	1-3.2	0.32
TSH	1.44	0.00-22	1.89
Haftalık Toplam Tablet Sayısı	6.67	1.5-15	2.38
Başvuru INR	1.73	0.7-17.17	1.36
Takiplerde Ortalama INR	2.35	1.04-14.4	1.1

Yaş grupları ilerledikçe istatistiksel olarak önemli olmamakla beraber warfarin dozu azalma gösterdi (p=0.318). Bunu yaşlanmayla beraber ilacın metabolizmasındaki değişime bağlı olabileceği düşünüldü. Yaş grupları ilerledikçe ortalama takip süresi azalmak görüldü (p<0.05). Bu sonuç hastaların hastaneye ulaşma ve kendi işlerini yapabilme yeteneklerinde azalma, kognitif fonksiyonlardaki azalma ile ilişkilendirilebilir.

Tablo 7: Yaş gruplarına göre hastaların ortalama takip süresi, INR düzeyleri ve haftalık warfarin dozları

Yaş	Hasta	Takip	Takip	Haftalık
-----	-------	-------	-------	----------

Grubu	Sayısı (n)	Süresi Ort. (Ay)	Süresince Ortalama INR	Toplam Tablet Sayısı
28-50	43	27	2,18	7,33
51-60	72	28	2,23	6,65
61-70	131	20	2,45	6,60
>70	107	17	2,37	6,14

Başvuruda 45 (%12.7) hasta hiçbir ilaç kullanmamaktaydı. Bu hastalar takibe alındıktan sonra medikal tedavileri düzenlendi. Takip ve tedavide başarı oranlarının bizim çalışmamızda %80 civarında olduğu kabul edilirse, bu hastalar eğer hastaneye hiç başvurmamış olsalardı 9 (%20) hasta tedavilerden yoksun kalacaktı. Bu 9 hasta AF ve eşlik eden diğer risk faktörlerinden habersiz olarak hayatlarına devam edecekti veya SVO geçirerek ileri bir tarihte başvuruda bulunacaktı.

Hastaların 1/3'ü başvuruda AKT almaktaydı. Hastalar kliniğimize başvurudan sonra %84.4'üne warfarin tedavisi kararı verilerek tedavi başlandı ve AK tedavi başlanan hastaların %87'si tedaviye devam etti. Başvuruda ve takibinde düzenli olarak takiplere devam eden ve AK tedavi kullanan hastaların oranı en fazla kapak replasmanı yapılan hasta grubundaydı. 45 hastanın (%12.7) hiçbir ilaç kullanmadığı görüldü. Kullanılan ilaçlar arasında her 2 cinsiyet grubu arasında önemli fark yoktu. Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) dışındaki ilaçlar açısından yaş grupları arası önemli fark saptanmadı.

Tablo 8: Hastaların başvuruda kullandıkları ilaçların çeşit ve dağılımları

İlaç	Hasta Sayısı (n)	%
β bloker	54	32
Warfarin	178	39
Diüretik	202	59
ACEİ	132	37
ARB	64	18
Digoksim	120	34

ARB kullanım sıklığı açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı. Yaş grupları arttıkça ARB kullanım sıklığı artmakla beraber cinsiyetler arası istatistiksel olarak önemli fark bulunamadı. Başvuruda ARB kullanımı ACEİ kullanımının yaklaşık yarısı kadardı.

Tablo 9: ARB kullanım sıklığının gruplara göre dağılımı

Gruplar		ARB Kullanımı (%)	X ² Değeri	p Değeri
Yaş	28-50	3 (7)	11.60	0.009
	51-60	10 (14)		
	61-70	21 (16)		
	>70	30 (28)		
Cinsiyet	Erkek	25 (14.9)	2.28	0.085
	Kadın	39 (21.1)		

Yaş grupları arasında SVO ve GİA açısından önemli fark yoktu. Bununla beraber 70 yaş üstünde SVO görülme oranlarında artış belirlendi.

Tablo 10: Yaş gruplarına göre SVO ve GİA sıklığı

		SVO n(%)	GİA n(%)
Yaş gruplarına göre hasta sayısı n (%)	28-50	7 (16.3)	0
	51-60	11 (15.5)	2 (2.8)
	61-70	16 (12.5)	4 (3.1)
	>70	24 (22.9)	3 (2.8)
Toplam hasta sayısı n (%)		58 (16.7)	9 (2.6)
	X ² Değeri	1.33	4.56
	p Değeri	0.20	0.72

Serebrovasküler hastalıklar haricinde nörolojik hastalık olarak AF'li hastaların 1'inde (%0.3) Alzheimer hastalığı, 1'inde (%0.3) kavernom ve 3'ünde (%0.84) epilepsi tanısı mevcuttu.

Hastaların 5'ine (%1.4) Parkinson tanısı kondu. İncelenen AF hastalarında Parkinson hastalığı prevalansı beklenenin çok üzerinde bulundu (1.400/100.000). Hastaların yaş ortalaması 71 (64-77) bulundu. AF'lu Parkinson hastalarının 2'sinde mitral darlık vardı ve 3'üne mitral kapak replasmanı yapılmıştı. Parkinson hastalığı

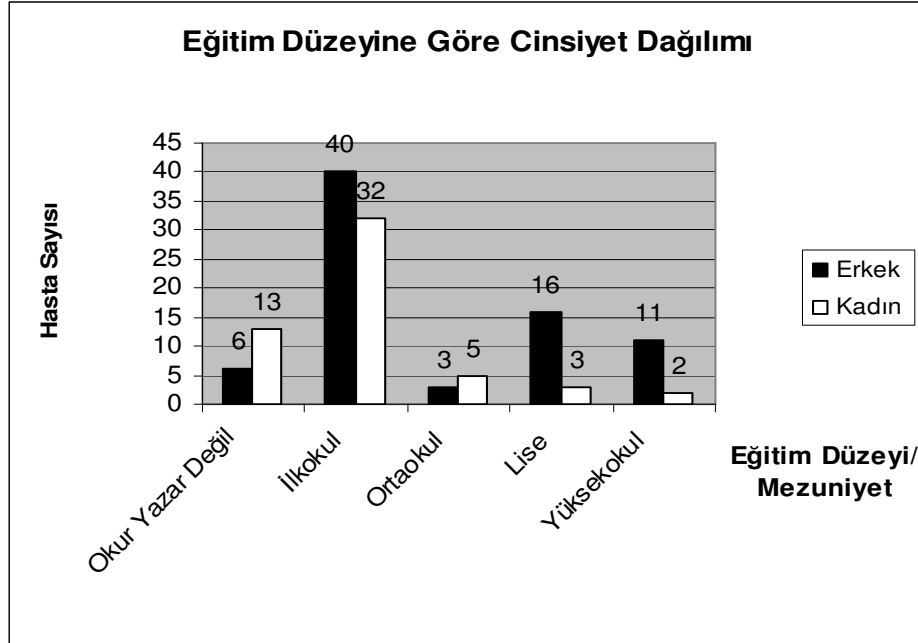
ile beraber AF sıklığı normal popülasyona göre yaklaşık 3 kata kadar daha fazla görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların eğitim düzeyleri arasında cinsiyet açısından önemli fark mevcuttu ($p=0.0001$). Erkeklerde kadınlara göre eğitim düzeyi daha yüksekti. (Bkz. Grafik 1).

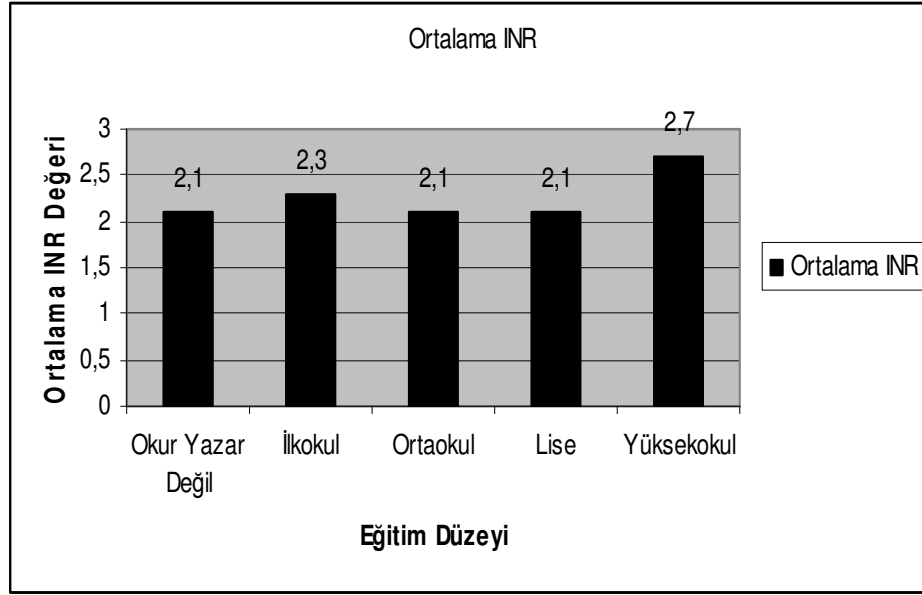
Cinsiyetler arası eğitim düzeyi arasında önemli fark olmasına rağmen erkeklerdeki eğitim düzeyindeki üstünlük takiplerdeki ortalama INR değerlerine yansımamıştı. Bu bulgu eğitim düzeyi ile hastaların takip ve tedavi başarısının ilişkili olmadığını gösterdi. Hastaların eğitim düzeyi grupları ile ortalama INR değerleri arasında önemli fark olmamakla beraber yüksekokul mezunlarında diğer gruplara göre INR değerleri hafif daha yüksekti. (Bkz. Grafik 2).

Erkeklerde memur ve emeklilik oranı kadınlara oranla daha yüksekti ($p=0.0001$). Meslek grubu olarak erkeklerde eğitim düzeyinin yüksek olmasına paralel olarak memur ve emekli grubundaki sayı daha yüksekti. (Bkz. Grafik 3).

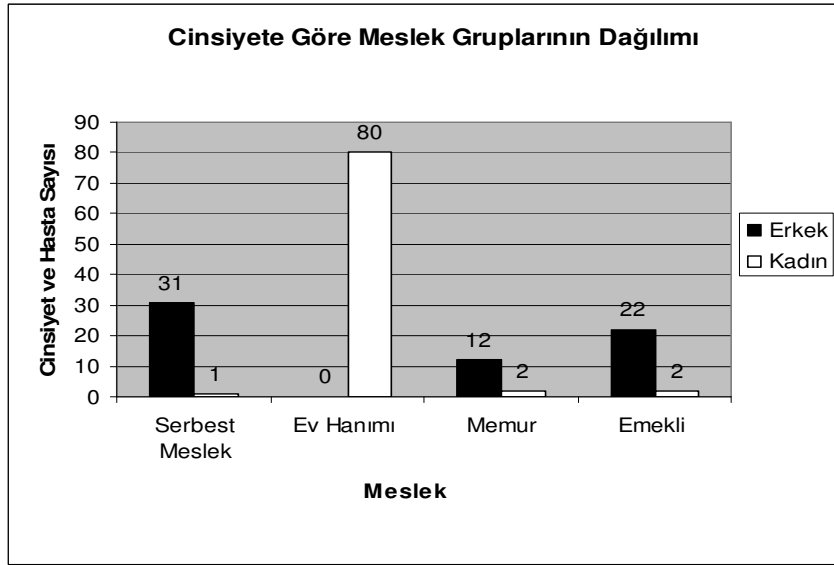
Grafik 1: Hastaların eğitim düzeylerine göre cinsiyet gruplarının dağılımı



Grafik 2: Hastaların eğitim düzeylerine göre ortalama INR değerleri

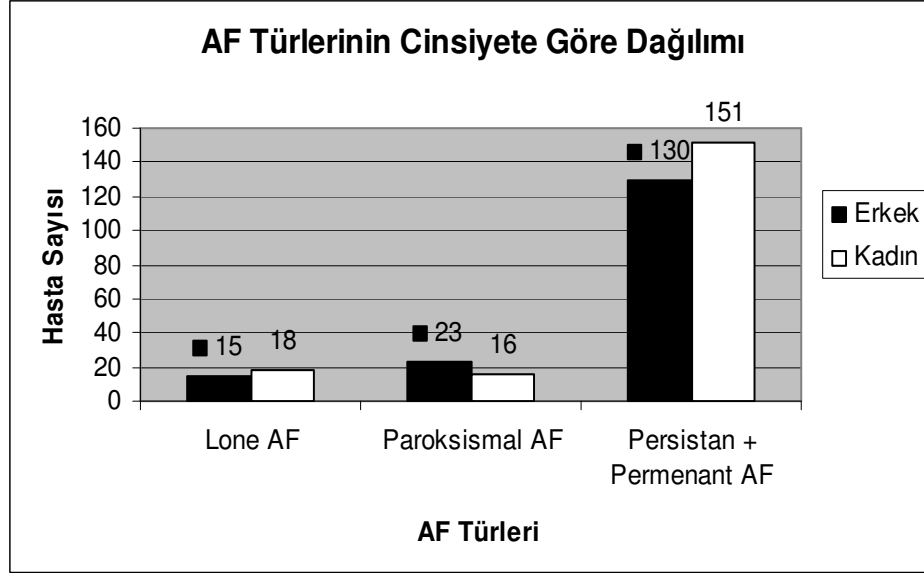


Grafik 3: Hastaların cinsiyete göre meslek gruplarının dağılımı



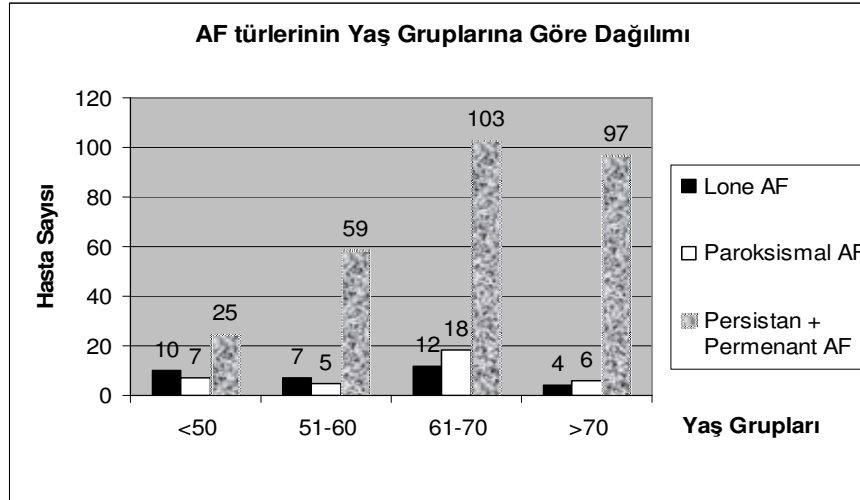
AF türleri açısından cinsiyet grupları arası önemli fark saptanmadı ($p= 0.52$). Kadın hastaların çoğunluğu (%81.62) persistan veya permanent AF grubundaydı ve bu gruptaki oranları erkek hastalardan (%77.38) daha fazlaydı. Lone AF oranı her 2 cinsiyet grubu beraber ele alındığında %9.3 bulundu.

Grafik 4: AF türlerinin cinsiyet gruplarına göre dağılımı



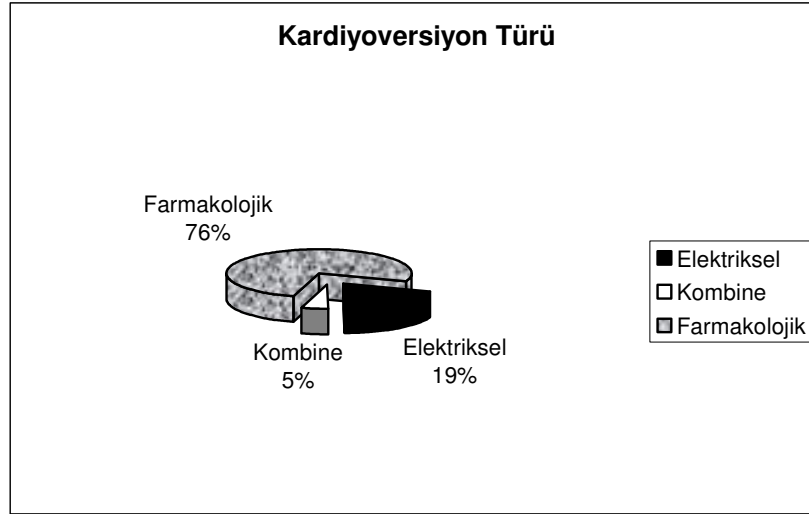
En sık karşılaştığımız AF türü %80.5 oranıyla persistan ve permenant AF olup bunu %10.2 ile paroksizmal AF ve %9.3 ile lone AF izledi. Lone AF daha çok genç hastalarda beklenen bir AF türü olarak bilinmekle beraber incelediğimiz hastalarda 28-50 yaş arası 1. yoğunluğunu (%2.3) ve 61-70 yaş arası 2. yoğunluğunu (% 3.3) gösterdi. Diğer yaş gruplarında ise 51-60 yaş arası %1.9 ve 70 yaş üstü %1.1 oranında görüldü

Grafik 5: AF türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

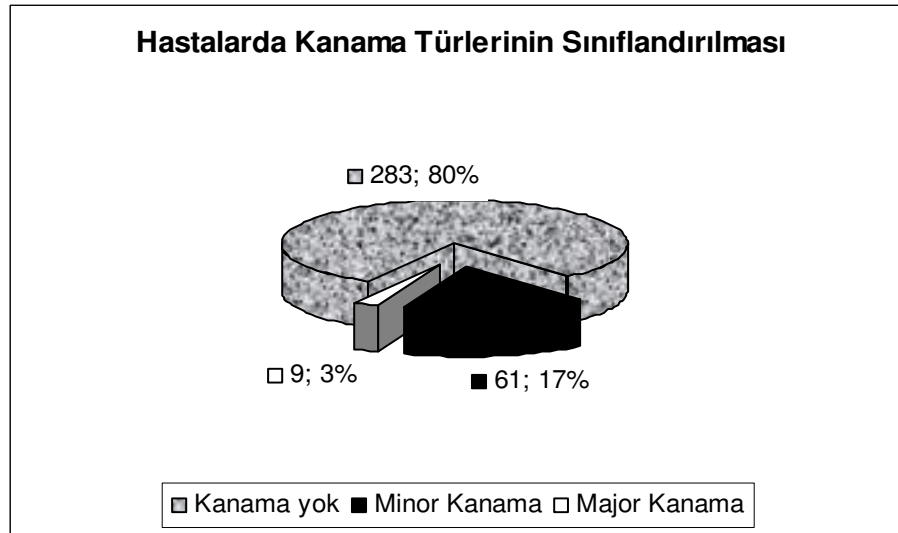


KV yapılan hastaların sadece 1'i 75 yaş üstündeydi. Toplamda KV uygulanan hasta oranı %6'dır.

Şekil 1: Hastalara uygulanan kardiyoversiyon türlerinin dağılımı



Şekil 2: Hastalarda kanama türlerinin sınıflandırılması



Toplam olarak 61 hastada (%17) minör kanama izlendi. Minör kanamalı hastaların büyük çoğunluğunda burun, ciltaltı ve dişeti kanaması ve 1 hastada subkonjunktival kanama şeklindeydi. Minör kanamalı hastaların az bir kısmında INR yüksekliği sebebiyle OAK kesilerek ayaktan sık kontrollere çağrıldı ve ilaç dozu ayarlaması yapıldı. Burun kanaması olan 1 hasta kanama kontrolü güçlüğü sebebiyle hospitalize edildi. INR değeri 10 üzerinde olan ve kanaması olmayan 2 hastaya OAK kesilerek K vitamini yapıldı ve ayaktan sıkı aralıklarla kontrollere çağrıldı.

Mayor kanamalı 9 (%3) hastanın 4'ünde GİS, 4'ünde GÜS kanaması ve 1'inde hemartroz tespit edildi. 2 hasta GİS kanaması olmasına rağmen hastaneye başvurmadı. Hastanemize başvuran 1 mayor kanamalı hastada INR değeri 3.01 olması sebebiyle AOK tedavi kesildi ve ayaktan sık aralıklarla takip edildi. Mayor kanaması olan hastaların günlük kullandıkları warfarin dozu 8 hastada 5 gr/günün altındaydı ve kanamaların çoğunluğu 61-70 yaş grubunda oldu. Hastanede tedavi gören 6 hastaya toplam olarak 9 ünite taze donmuş plazma, 60 mg i.v. K vitamini ve 8 ünite eritrosit süspansiyonu desteğinde bulunuldu. Kanaması olan hastaların HEMORR2HAGES risk skorlaması yüksekte düşme öyküsü ve genetik faktör bilgilerinin olmaması sebebiyle yapılamadı. (Bkz. Tablo 11).

Tablo 11: Mayor kanaması olan hastalara verilen tedaviler ve kanama esnasındaki INR düzeyleri, kullandığı warfarin dozları

Kanamaya Şekli	Verilen Tedavi	Hastaneye Yatış	Kanamaya Esnasında INR	Kumad. Dozu (tb/gün)
GİS	2 TDP+1 K-VİT+2 ES	+	5,88	≤1
GİS	-	-	-	≤1
GÜS	OAK Kesildi	+	6,6	≤1
GÜS	1 K-VİT+2 TDP+ 3 ES	+	6,09	≤1
Hemartroz	3 K-VİT	-	9,54	≤1
GÜS	2 TDP	+	8,7	≤1
GİS	1 K-VİT+3 TDP+3 ES	+	8	>1
GİS	-	-	-	≤1
GÜS	OAK Kesildi.	+	3,01	≤1

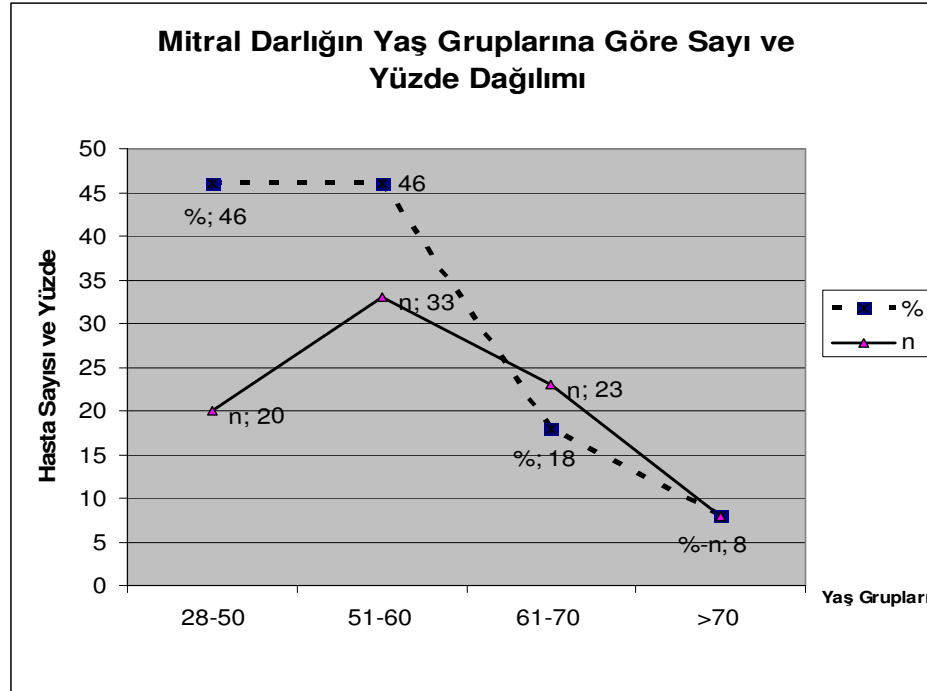
GİS: gastrointestinal sistem, GÜS: genitoüriner sistem, TDP: taze donmuş plazma, K VİT: K vitamini, ES: eritrosit süspansiyonu, OAK: oral antikoagulan tedavi

Yaş grupları değerlendirildiğinde 28-50 ve 51-60 yaş gruplarında mitral darlık teşhis edilme oranları %46.5 olarak değerlendirildi. 60 yaş altı ve üstü gruplar arasında bu oranlarda istatistiksel olarak önemli fark izlendi. ($p=0.0001$). Bu farkın yaş gruplarının artmasıyla beraber mitral darlık tespit oranlarında düşme eğilimi olduğu şeklindeydi. Mitral darlıkla beraber cinsiyet grupları değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmekteydi (%32'ye karşılık %15) ($p=0.0001$). (Bkz. Şekil 3).

Toplam 338 Transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Hastaların 33'ünde (%10) ciddi mitral yetmezlik, 5'inde (%1.5) ciddi aort yetmezliği, 1'inde (%0.3) PFO, 7'sinde (%2) sol ventrikül apikal anevrizması, LA ve LAA'da SEK ve trombus, 4'ünde (%1.2) periferik emboli, 4'ünde (%1.2) kalıcı pace, 1'inde (%0.3) aort anevrizması, 1'inde (%0.3) romatoid artrit mevcuttu. 1 hastaya (%0.3) hasta sinüs sendromu tanısı kondu. Toplam değişen kapak sayısı (MVR, AVR) 57'ydi.

Toplam 338 Transtorasik ekokardiyografi ve gerekli endikasyonlar dahilinde yapılan transözofageyal ekokardiyografide hastaların 4'ünde ASD tanısı kondu ve sıklık olarak % 1.18 bulundu.

Şekil 3: Mitral darlığın yaş gruplarına göre sayı ve yüzde dağılımı



Başvuruda AKT alan 118 hastanın (%33.42) tedavisine devam edilmesi ve kliniğimize ilk defa başvuru esnasında AF tanısı konarak AKT başlanması kararı alınan 214 hasta (%60.62) mevcuttu.

Hastaların tedavi kararları verilirken cinsiyet ve yaş grupları arasında tedavi planı açısından anlamlı bir fark yoktu. Bununla beraber yaş arttıkça yaş grupları arasında AKT başlama oranları istatistiksel olarak önemli olmayan pozitif korelasyon gösterdi.

Değerlendirmeye alınan 81 (%22.94) hastaya AKT aşağıdaki nedenlerle başlanamamıştır:

- 1- 17 hastada (%4.8) doktorun hastaya tedavi başlamada başarısız olduğu görüldü. Bu başarısızlığın büyük kısmı yine hastalardan kaynaklanmaktaydı. İlk başvuruda AF tespit edilen ve tedavisi planlanan hastanın tetkik sonuçları beklenirken hastanın 2. kontrole gelmemesi sebebiyle tedavi başlanamadı. Bu hastaların çoğunun kayıtlarında doktor tarafından AKT planı dosyalarına not edilmişti
- 2- 22 hasta (%6.23) tedavisi devam ederken doktora danışmadan ilaç kullanımını herhangi bir sebeple kesti
- 3- 20 hasta (%5.7) doktorun gerekli açıklamaları yapmasına rağmen AKT'yi kabul etmedi.
- 4- 4 hasta (%1.13) AKT'yi devam ettirecek yetenekte değildi. 2 hastada genel durum düşüklüğü mevcuttu, diğer 2'si mental retardeydi
- 5- 14 hastada (%3.96) lone AF olması sebebiyle AKT yerine sadece aspirin tedavisi başlandı
- 6- 4 hastanın (%5.7) AF'nin sebebi olan hipertiroidi ve koroner arter by-pass greft operasyonu sonrası tedavi ile takipte sinüs ritmine dönmesi üzerine AKT kesildi

Sonuçta bir hasta AKT almıyor veya alamıyorsa bunun %60'dan fazlası hastaya bağlı sebeplerden kaynaklandığı görülmüştür.

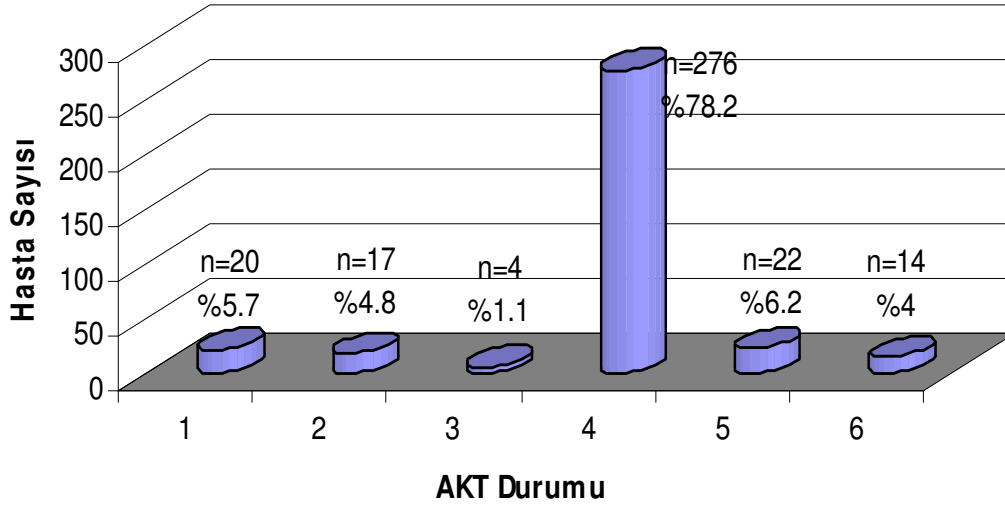
Takiplerde 272 hastanın (%77.05) AKT'ye düzenli olarak devam ettiği tespit edildi. (Bkz. Grafik 6).

Hastaların AKT almasında başarısızlık sadece hasta ve doktora bağımlı risk faktörlerine bağlanmadı. Bunun dışında ilaç kullanımına kontrendike durumların olması, hastanın kontrollerinin yapılacağı merkeze ulaşım güçlüğünün olması gibi sebeplerle de AKT'nin başlanamadığı tespit edildi.

Hastanemize il merkezinden ve il dışından başvuran hastalar kontrol sayıları ve ortalama INR değerleri, kanama komplikasyonu açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı ($p<0.05$). Bununla beraber bazı hastaların ulaşım glğu sebebiyle AKT kontrollerine gelemeyeceğini belirtmesi üzerine bu hastalara sadece aspirin tedavisi verildi. AF'a eşlik eden hastalıklar, AF sebepleri ve demografik özellikler açısından da her 2 grup arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunamadı. İl dışından başvuran hastaların kanama komplikasyonları açısından doktora başvuru sürelerinin daha fazla olma eğiliminde olduğu gözlendi.

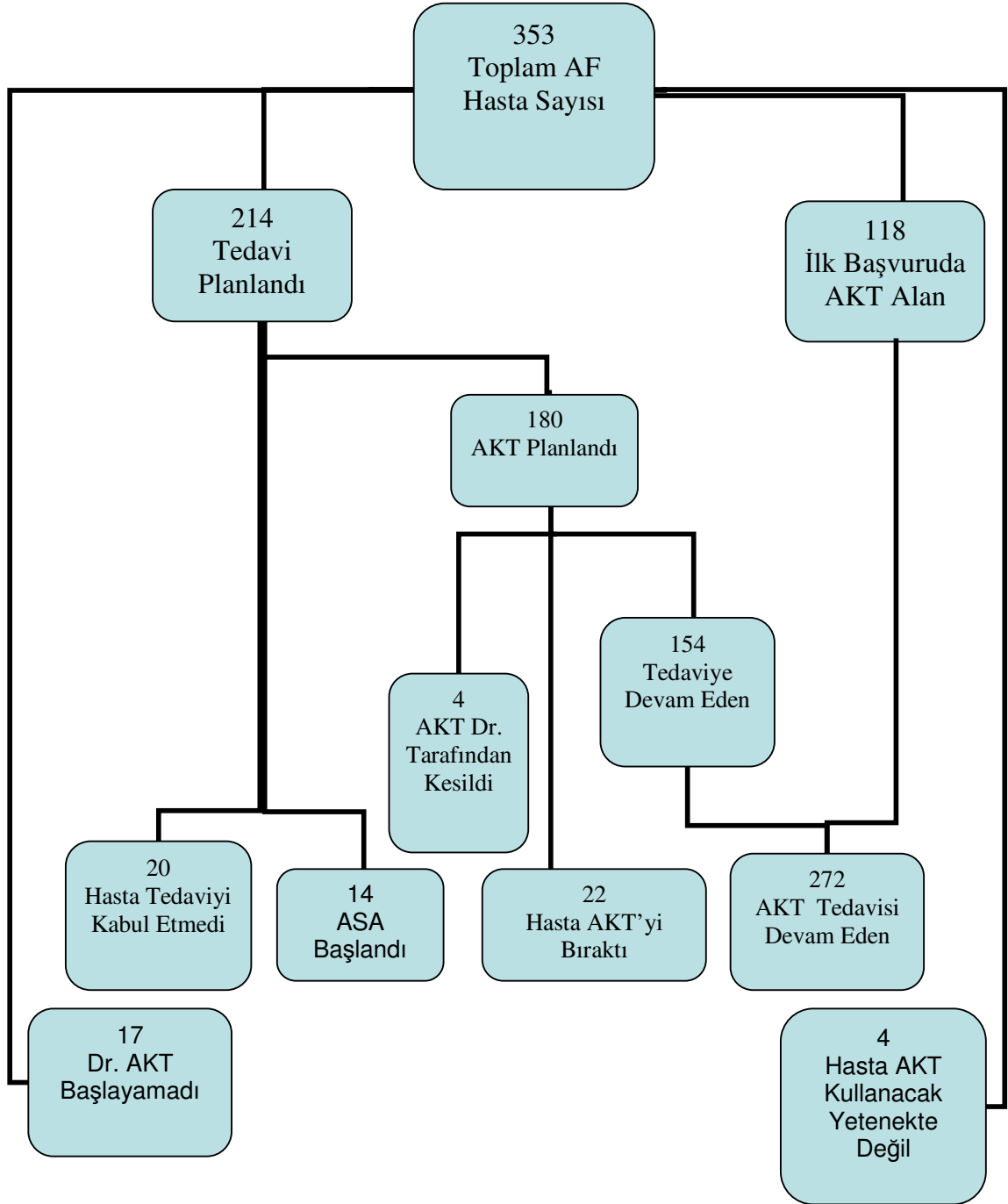
Grafik 6: AF hastalarının AKT pratiği

AF Hastalarının AKT Pratiği



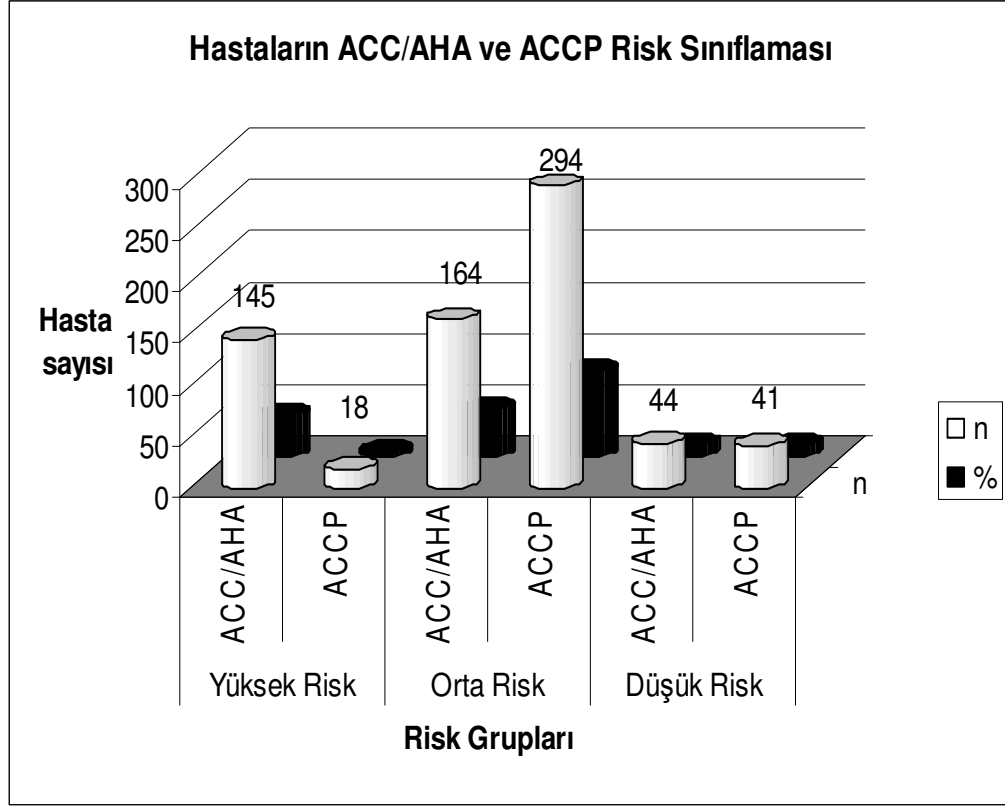
- 1- AKT başlanmasını hasta kabul etmedi
- 2- Hekim antikoagulan tedavi başlayamadı
- 3- Hasta AKT'yi başlama ve takiplerini yapabilecek düzeyde değil
- 4- AKT'nin yeni başlanması veya başlanmış olanların da devam edilmesi
- 5- Hasta kendi isteğiyle hekimden habersiz olarak AKT'yi bırakmış
- 6- Sadece aspirin tedavisi alan hastalar

Şekil 4: Hasta sayı ve tedavi durumlarının şematik gösterimi



Hastalar hem ACCP hem de ACC/AHA kılavuzuna göre risk sınıflarına ayrıldı.

Grafik 7: Hastaların ACC/AHA kılavuzu ve ACCP'ye göre risk sınıflamaları



ACCP'ye göre 18 hasta yüksek riskli kabul edilirken bu sayı ACC/AHA'da 145'di. Aradaki bu belirgin farkın ACCP'de hastaların çoğunluğunun orta risk grubunda toplanmasından kaynaklanmaktaydı, 127 hasta ACC/AHA'ya göre yüksek risk kabul edilmesine rağmen ACCP'de bu hastalar orta risk grubunda yer almıştır. Her 2 sınıflandırma arasındaki yüksek ve orta risk grupları için belirgin bir fark gösterse de düşük risk grubundaki oranlar benzerdi.

ACC/AHA'ya göre 309 hastanın, ACCP'ye göre 312 hastanın AKT alması gerekmektedir. Bu sayılar benzer olmasına rağmen ACC/AHA Kılavuzu'na göre orta riskli hasta sayısı 164 iken, ACCP'ye göre 294'dü. (Bkz. Tablo 12).

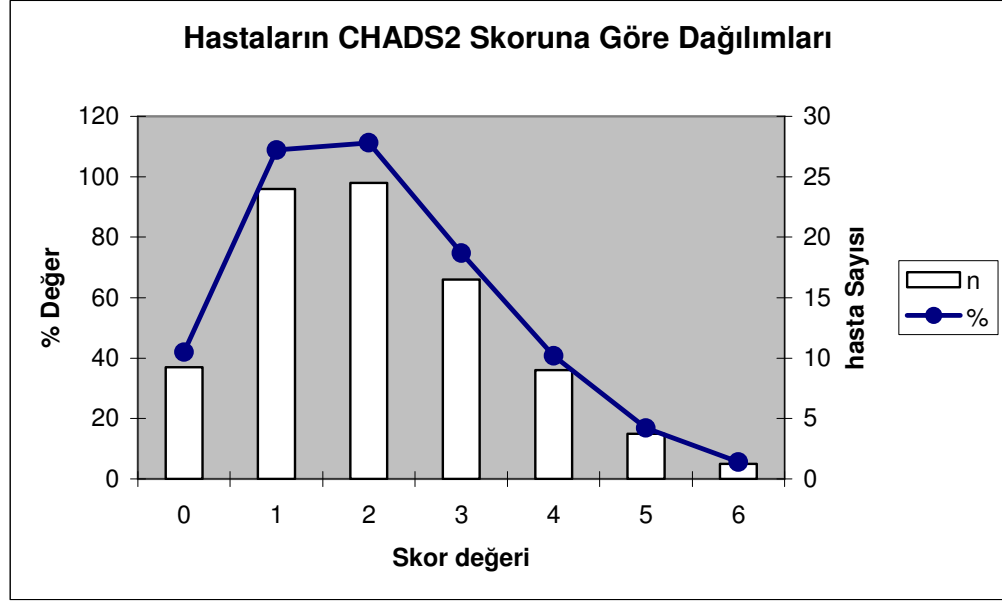
Tablo 12: ACCP ve ACC/AHA kılavuzuna göre risk sınıflarının antikoagülan tedavi pratiği

	ACC/AHA			ACCP		
	Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk	Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
AKT alan	126	122	28	12	235	29
Aspirin alan	1	8	5	1	9	4
Hasta AKT'yi bıraktı	5	13	4	2	18	2
Dr. AKT başlayamadı	3	9	5	1	12	4
Hasta AKT'yi kabul etmedi	9	10	1	2	17	1
Hasta AKT kullanacak yetenekte değil	1	2	1	0	3	1
Toplam hasta sayısı	145	164	44	18	294	41

Hastaların CHADS2 skorları tespit edildi. (Bkz. Şekil 5).

CHADS2 skoru 0 ve 1 olup hastaların bir kısmına ventrikül anevrizması, LA ve LAA'da trombüs ve SEK görülmesi sebebiyle AKT başlandı. Belli bir kısmında ise hasta başka merkezde AKT başlandıktan sonra kliniğimize başvurduğu için başlanma sebebinin tam olarak bilinemiyordu. Bu sebeple AKT'ye devam edilmesi uygun görüldü. 15 hasta AKT alması gerektiği halde tedaviyi kabul etmedi ve tedaviyi bırakmaması gereken 11 hasta ise doktor kararı olmadan tedaviyi bıraktı. 173 hasta tedavisine CHADS2 skoruna göre önerilen şekilde devam etmektedir. Skorlamaya göre 220 hasta AKT alması gerekmektedir. Tedavide başarı oranımız CHADS2 skoruna göre %78.6 bulundu. (Bkz. Tablo 13).

Şekil 5: Hastaların CHADS2 skoruna göre dağılımı



Tablo 13: CHADS2 skoruna göre risk sınıflarının antikoagülan tedavi pratiği

CHADS2 skoru	0	1	2	3	4	5	6
AKT alan	29	74	78	51	30	12	2
Aspirin alan	2	4	6	2	0	0	0
Hasta AKT'yi bıraktı	1	10	5	4	1	1	0
Dr. AKT başlayamadı	3	3	5	2	3	0	1
Hasta AKT'yi kabul etmedi	1	4	3	7	2	2	1
Hasta AKT kullanacak yetenekte değil	1	1	1	0	0	0	1
Toplam hasta sayısı	37	96	98	66	36	15	5

TARTIŞMA

Tedaviye uyumu etkileyen birçok sebep mevcuttur. Bunlar başlıca hasta, doktor, ilaç, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki etkileşimlerdir. (135-137). Hastanın hastanede yatışında birimler arası transferi sebebiyle doktor değiştirmesi bu sebeplerden biridir. (138-142). Hastaların büyük bir kısmı hastaneden taburcu olduktan sonra tedaviyi bırakmaktadır. Yoğun bakım ünitesinden ve hastaneden taburcu olan hastalar kendilerine daha önce reçete edilen ilaçlarını bırakmaktadır, bu oral antikoagülan ve antiplatelet tedavide sırayla %27 (119/448 hasta) ve %23'lere (92/405 hasta) ulaşmaktadır. (2). Hastaların tedavi almadaki uyumsuzluğuna başlıca sebep olarak başlıca hastalara tedavinin hastane taburculuk esnasında tam olarak tarif edilmemesi olarak değerlendirilmiştir. Bu durum tedaviyi tamamlayamayan hastaların büyük kısmını oluşturmaktadır. (143). Diğer çalışmalarda hastanın yaşı, yürüme kabiliyeti, yerleşim bölgesi, kognitif ve fonksiyonel durumunun da warfarin tedavisinde başarısızlığa katkı sağladığı görülmüştür. (144, 145).

2000 yılındaki antikoagülasyon kılavuzları ile 2004 kılavuzunu karşılaştıran bir çalışmada tedavi başlama endikasyonlarının biraz daha genişlediğini ve beraberinde daha netlik kazandığını göstermiştir. 2000 kılavuzundan 2004 kılavuzuna geçişte AK tedavi oranı artmıştır ve yaklaşık olarak ikiye katlanmıştır. Artış belirgin olarak yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda (%17) olmuştur. (146). Hastalara AK tedavi şiddetle tavsiye edilirse ve gerekli açıklamalar yapılırsa tedaviye devam oranları %56.6'dan %81.9'a yükselmektedir (146). Oral AK kullanımının hala gerekli endikasyonların sadece %50'sinde başlanarak gerekenden daha az kullanıldığı tespit edilmiştir. (147-149). Tedaviye başlamadaki problemler bazı durumlarda kar/zarar dengesindeki belirsizlik, mayor kanama komplikasyonundan çekinme ve AK tedaviye uyumsuzluktur. (150). İtalyada yapılan bir çalışmada inme açısından yüksek ve çok yüksek riske sahip hastaların hastaneden taburcu olurken %50'sine AK başlanmış, %30'una ASA başlanmış, %20'den fazlasına ise AKT reçete edilmemiştir. (147).

SPORTİF II çalışması tedavi başladıktan 12 ay sonra INR değerleri 2-3 arası olan hasta oranının %57 olduğunu ve %43'ünün hedef INR'ye ulaşamadıklarını göstermiştir. (151).

RACE çalışmasının alt grup analizi mayor kardiyak olaylarla ilişkili olarak ritmin kardiyovasküler hastalıklardan (KAH, KY, dijital kullanımı) daha az önemli

olduğunu düşündürmektedir. Aynı çalışma sinüs ritmini korumanın AF hastalarına prognoz açısından üstün olmadığını göstermiştir. (152).

AFFİRM çalışması da 4060 hastayla yapılmış ve inme oranları açısından sinüs ritmi sağlanan ve AF'si devam eden hastalar arasında fark olmadığını göstermiştir. AF'si olan hastaların %39.3'ü kadın olup bu hastaların %70.8'ine hipertansiyon, %38.2'ine KAH, %13'üne inme/GİA, %32.1'ine KY ve %20'sine diyabet eşlik etmektedir. Warfarin tedavisi AF hastalarında inme riskini azalttığı gibi daha önce AF'si olup sinüs ritminde seyreden hastalarda da inme riskini azaltmaktadır. Çalışma inme geçiren birçok hastanın ya warfarin tedavisi almadığı yada INR düzeyinin subterapotik değerlerde olduğunu göstermiştir. (153). Sinüs ritminde seyreden hastaların bir kısmının kontrollerde sinüs ritminde olmasına rağmen geçici AF ataklarının olduğunu düşündürmektedir. Aynı çalışmada primer olarak kanser ve pulmoner hastalıklar olmak üzere non-kardiyovasküler sebeblere bağlı ölüm oranı ritim kontrol kolunda 1.5 kat daha fazla bulunmuştur, kardiyovasküler ölümlerde fark bulunamamıştır. Bir retrospektif analizde 1.000'den fazla hastanın 2 yıllık sağkalım açısından hız ve ritim kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır. (154).

Çalışmamızdaki AF'li hastalarda DM, HT, SVO, KY, KAH'nın görülme oranları AFFİRM çalışmasındaki verilerle uyumluydu. Erkek/ kadın oranı (%47.6'ya karşılık %52.4, sırasıyla) belirgin olarak AFFİRM çalışmasından farklıydı.

Doktor/hemşire eğitimi ve AK tedavi takip ünitelerinin geliştirilmesi ile uygun tedavi gören hasta oranı % 88'e çıkmıştır. (155). Hastanın kendi kararının tedavi planına katılması ile tedavi başarısı % 12 oranında artmaktadır. (156). Eğitim programları sonucu AK tedavi oranı artmasına rağmen, kullanım suboptimaldir ve %46 ile %73 arası değişmektedir. (157, 158).

Çalışmamızda incelenen hastaların tedavi sürecinde kendi kararlarının da dikkate alınması ile başarı oranımız %73'ün üzerine çıktı.

AF'si olan ve warfarin kullanan 601 hastanın kohort çalışmasında yaklaşık 6 yıllık kayıtları taranarak bir çalışma yapılmış, 263 hasta (%44) 5 yıllık takipte ölmüş, 309 hasta (%51) çalışmanın belli bir aralığında AKT almış, INR tedavinin %68'lik kısmında 2-3 arası tutulmuş, yıllık kanama riski warfarin kullanan hastalarda (%9) aspirin (%4.7) ve tedavi almayan hastalardan (%4.6) daha fazla bulunmuştur. Ciddi kanama riski diğer çalışmalarda bulunanın yaklaşık olarak iki katı kadar (%2.6'ya karşılık %1.3) bulunmuştur. (159). Tedavinin en sık komplikasyonu kanamadır. INR artışıyla kanama riski artmakla beraber kanamaların

%50'si INR 4'ün altındayken oluşmuştur. Kanama riski tedavi başladıktan sonraki ilk 3 ay içinde en fazladır. Tedavinin erken aylarında kanama genellikle gastrointestinal veya üriner sistemden olmakta, sıklıkla altta yatan lezyonun araştırılmasını gerektirmektedir. (160). Ulusal Atriyal Fibrilasyon Kayıt (NRAF) sonuçlarına göre kanamayı öngörmede klinik sınıflama geliştirilmiştir. Warfarin reçetelenen hastalarda, HEMORR2HAGES skoru diğer kanama öngördürücü semalara göre daha doğru ve kesin sonuçlar vermiştir. HEMORR2HAGES skorlamasına göre daha önce kanama öyküsü 2 puan, karaciğer ve böbrek yetmezliği, etanol kötü kullanımı, malignensi, ileri yaş (yaş>75), platelet sayısında azalma veya fonksiyon bozukluğu, kontrolsüz hipertansiyon, anemi, genetik faktörler, yüksekte düşme riski ve inme 1 puan olarak hesaplanmaktadır. (161).

Çalışmamızda mayor kanamalı 9 hastanın 8'inde kanama yukarıdaki çalışmada bahsedildiği üzere GİS ve GÜS'den oldu.

SPORTİF III ve V çalışmasında inme geçiren bayanların yaş ortalaması erkeklerinkinden daha fazla bulunmuştur. Bayanlar AKT ilişkili kanamaya daha eğilimli bulunmuş ve AK tedavinin bırakılmasına bağlı TE olaylar da daha fazla görülmüştür. Bayanların çoğunluğunda (%87) persistan AF tespit edilmiştir. Hipertansiyon hikayesi daha sık olmakla beraber diyabetes mellitus, KAH, LVEF düşüklüğü bayanlarda daha az tespit edilmiştir. (162).

DM, SVO parametreleri açısından erkek ve kadın arasında önemli bir fark bulunamadı. Bu bulgular SPORTİF çalışması ile de uyumluydu

Çalışmamızda elde edilen verilerde SPORTİF III ve V çalışmasıyla uyumlu olarak bayanlarda HT daha sık olmakla beraber, KAH bu çalışmanın tersine bayanlarda erkeklerden daha azdı (sırayla %26.7'ye karşılık %50). KAH'nın daha az olmasını dolaylı olarak iskemik KMP ile ilişkilendirdiğimizde, LVEF'nin bayanlarda erkeklere göre daha fazla olmasını açıklamaktaydı ve bu sonuç SPORTİF III ve V çalışması ile uyumlu değildi.

SPORTİF çalışmasında aspirin ve ACE inhibitörlerinin kullanımı açısından cinsiyet grupları arası fark tespit edilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda fark gözlenmedi.

SPORTİF III ve V aynı zamanda hastaların warfarin tedavisinde kontrolü kötü, orta ve iyi olanları karşılaştırmıştır ve sonuç olarak: kötü kontrolde yıllık mortalite (%4.2) ve mayor kanama (%3.85) , orta kontrolde (%1.69'a karşı %1.58, P=0.01), iyi kontrolde kötü kontrole göre MI oranları (%1.38'e karşı % 0.62,

P=0.04) ve inme oranları (%2.1'e karşı %1.07, P=0.02) daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar hastanın INR kontrollerinin mortalitede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

İskemik inmeli 75 yaş üstü hastalar 65 yaş altındakilere oranla daha fazla antiplatelet tedavi almaktalar. (163). İnme riski yaşla artmaktadır; 50-59 yaş arası katılımcılarda AF'ye atfedilen yıllık inme riski %1.5, 80-89 yaş arasındaki katılımcılarda ise %23.5'tir. (17).

Hipertansiyon AF hastalarının yarısında ve kontrol popülasyonununun 1/3'ünde tespit edilmiştir. (164). Bunu KAH (%16.6), miyokardiyal hastalıklar (%15.3) izlemektedir. AF ve KAH arasındaki ilişki net değildir. Bir çalışmada dilate KMP'li 237 hastanın %27'sinde AF tespit edilmiştir. (165). Ciddi kalp yetmezliği olan 390 hastayla yapılan bir çalışmada AF %19 oranında bulunmuştur. (44).

AF ve eşlik eden kalp hastalıkları ile ilgili yapılan bir çalışmada: AF %59 oranında kalp hastalığı ile beraber bulunmuştur. Bunlar %7.5 mitral kapak hastalığı, %11,7 koroner arter hastalığı, %16.3 hipertansiyon, %23.5 diğer kalp hastalıkları olarak belirlenmiştir. Lone AF hastaların %41'lik kısmını oluşturmaktadır. (166). Ayrıca, erişkinlerde AF hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati (KMP) yada doğumsal kalp hastalığı, özellikle de atriyal septal defekt (ASD) ile ilişkili olabilir.

AF ve kadın cinsiyet:

AF'si olan bayan hastaların erkeklere göre hipertansiyona bağlı yıllık TE oranları daha yüksektir (%4'e karşı %2.4). Yaşlı AF hastası kadınlarda inme ve sistemik emboli olayları yaşlı erkeklerden daha fazladır (%2.61'e karşı %2.01). (167). Özellikle kadınlarda (168) uzun dönemde AF ile inme , kalp yetmezliği (KY) ve bütün nedenlere bağlı mortalite riskinde artış arasında ilişki vardır. (169).

Bayan AF'li hastalar erkeklere göre daha az warfarin tedavisi ve daha fazla antiplatelet tedavi almakta. (163). İskemik inmesi olan erkek hastalara daha fazla antiplatelet tedavi reçete edilmekte (163), bu daha önce yapılan hastane bazlı bir çalışma ile benzer bulguları vermiştir. (170). İskemik inmeli bayan hastalar erkeklere göre daha az warfarin, antiplatelet ve statin tedavisi almaktadır, kardiyovasküler

hastalığı olan bayan hastalara daha az tedavi verilmesi “yentl sendromu” olarak tanımlanmıştır. (171).

ACORN skoru yerleşim pratiğini ve şehirleşmeyi gösterir ve yapılan çalışmalarda warfarin reçetelenmesinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir. (172, 173).

Tablo 14: AF’li hastalarda inme riski, mortalite ve kanama riskini belirlemede kullanılan risk skorlamaları

İnme	İnme ve mortalite	Kanama
Framingham CHADS2 ACCP AFİ SPAF ACC/AHA kılavuzu	Framingham	HEMORRHAGES

AFİ: atrial fibrillation investigators (174), SPAF: the stroke prevention and atrial fibrillation (175)

Tablo 14.1: CHADS2 skorlaması ve inme için görece risk oranları

CHADS2 risk ölçütleri	Skor	Görece risk
Kalp yetmezliği	1	1.4
Hipertansiyon	1	1.6
Yaş	1	1.4
Diyabetes mellitus	1	1.7
Geçirilmiş inme veya GİA	2	2.5

Tablo 14.2: Hastaların CHADS2 skoruna göre düzeltilmiş inme oranları

Hastalar (n=1733)	Düzeltilmiş inme oranı(%/yıl) (%95 GA)	CHADS2 skoru	Warf. önerisi	Risk grubu
120	1.9 (1.2-3.0)	0	-	Düşük
463	2.8 (2.0-3.8)	1	-	Düşük
523	4.0 (3.1-5.1)	2	+	Orta
337	5.9 (4.6-7.3)	3	+	Orta
220	8.5 (6.3-11.1)	4	+	Yüksek
65	12.5 (8.2-17.5)	5	+	Yüksek
5	18.2 (10.5-27.4)	6	+	Yüksek

Tablo 14.3: Risk kategorilerine göre önerilen tedaviler

Risk kategorisi	Önerilen tedavi
Risk faktörü yok	Aspirin 81-125 mg/gün
Orta derece bir risk faktörü	Aspirin 81-125 mg/gün yada Warfarin (INR 2-3)
Bir yüksek derece risk faktörü veya birden fazla orta derece risk faktörü	Warfarin (INR 2-3)

Tablo 14.4: ACCP'ye (American Collage of Chest Physicians) göre inme için risk faktörleri (2002). (176, 177)

Yüksek risk faktörleri	Orta risk faktörleri	Düşük risk faktörleri
Geçirilmiş inme veya sistemik emboli Hipertansiyon Kalp yetmezliği Yaş >75 En az 2 orta derece risk faktörü	Yaş 65-75 arası Diyabetes mellitus KAH	Risk faktörü yok

Tablo 14.5: AFİ risk skorlaması (1994)

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
Geçirilmiş serebral iskemi Hipertansiyon Diyabetes mellitus	65 yaş üstü ve yüksek risk faktörlerini taşımayanlar	Risk faktörü yok

Tablo 14.6: SPAF risk skorlaması

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
Geçirilmiş serebral iskemi Kadın+yaş>75 Sistolik kan basıncı>160 mmhg Kalp yetmezliği	Sistolik kan basıncı<160 mmhg	Risk faktörü yok

Tablo 14.7: Framingham inme ve ölüm için 5 yıllık risk skorlaması (2003). (178)

Risk skorlaması için kullanılan parametreler ve puanları
Yaş (0-10 puan) Kan basıncı (mmhg) (0-4 puan) Diyabetes mellitus (4 puan) Cinsiyet (kadın:6, erkek:4 puan) Geçirilmiş inme veya GİA (6 puan)

Tablo 14.8: ACC/AHA kılavuzuna göre AF'li hastaların risk faktörlerinin sınıflandırılması

Yüksek risk faktörleri	Orta derece risk faktörleri	Zayıf risk faktörleri
Geçirilmiş inme, Geçici iskemik atak yada emboli Mitral darlık Kalp kapak protezi	75 yaş üstü Hipertansiyon Kalp yetmezliği LVEF<%35 Diyabetes mellitus	Kadın cinsiyet Yaş 65-74 Koroner arter hastalığı Tirotoksikoz

Çalışmamızdaki 127 hasta ACC/AHA'ya göre yüksek risk kabul edilmesine rağmen ACCP'de bu hastalar orta risk grubunda yer almıştır. Yüksek risk gruplarında mutlak AKT verilmesi önerilmesi ve orta risk grubunda ise AKT veya aspirin tedavisi önerilmesi ile 127 hastanın tedavisinde her 2 kılavuza göre tedavi açısından bir çelişki olduğu ortadadır. ACC/AHA kılavuzuna göre bu hastalara kesinlikle AKT önerilirken ACCP AKT veya aspirin tedavisi verilebileceğini söylemektedir.

Tablo 14.9: Warfarin reçetelenen NRAF katılımcılarının mayor kanama riskinin HEMORR2HAGES skorlamasına göre şeması

HEMORR2HAGE S skoru	Hasta sayısı (n)	Kanama sayısı	100 puan-yıl warfarin başına kanama (%95 GA)
0	209	4	1.9 (0.6-4.4)
1	508	11	2.5 (1.3-4.3)
2	454	20	5.3 (3.4-8.1)
3	240	13	8.4 (4.9-13.6)
4	106	9	10.4 (5.1-18.9)
>5	87	8	12.3 (5.8-23.1)
herhangi bir skor	1604	67	4.9 (3.9-6.3)

İntrakraniyal kanama riski AKT alanlarda yıllık %0.3-0.6 olarak bildirilmiştir. Mayor risk faktörleri; ileri yaş, artmış kan basıncı, antikoagülasyon yoğunluğu ve geçirilmiş serebral iskemidir. (179). INR 2-3 arasındayken daha düşük INR değerlerine göre İKH riski pek farklı olmazken, INR 3.5-4.0 üzerine çıkınca İKH riski artmaktadır. Yapılan çalışmalarda ortalama INR değeri 2-2.5 olanlarda İKH riski katlanmaktadır. (180, 181). 70'li yaşlarda AKT dikkatlice düzenlendiğinde, İKH açısından değerlendirildiğinde tedavi rölatif olarak güvenli gibi durmaktadır. Tedaviye antiplateletlerin eklenmesiyle İKH riski de artmaktadır ve yaklaşık hastaların %20'si AK tedaviyle beraber aspirin almaktadır. (182, 183).

AFFIRM çalışması inme için yüksek risk faktörlerini belirlemede CHADS2 skorlamasının diğer yöntemlerden daha başarılı olduğunu göstermiştir. Diğer

çalışmalarda yüksek riskli hastaların yıllık inme riski %3-4.2 olarak hesaplanırken aynı hastaların CHADS2 skoruyla risk %5.3 olarak hesaplanmıştır. (184).

AF gençlerde ASD'nin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. ASD'nin canlı doğumda insidansı 6.4/10.000 olduğu göz önüne alındığında bizim çalışmamızda %1.18 oranında yani normal popülasyondan daha fazla görüldü.

Wolff-Parkinson-White sendromunda atriyoventriküler reentran taşıkardinin AF'ye dönüşümü gösterilmiştir. Bu sebebledir ki aksesuar yolun radyofrekans ablasyonu ile tedavisi sonrası sadece resiprokal taşıkardi değil beraberinde AF de düzelmektedir. (185).

SCAF alışmasında 2824 AF'lu hastanın üçte birinde paroksizmal AF vardı ve bunların ortalama yaşı 75, persistanda 69 ve permanentde 80'di. Paroksizmal AF'li hastaların sadece %6'sı lone AF'ydi. (42).

AF hipertiroidinin tek belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. AF hastalarında hipertiroidi %7-24 oranında görülür. (186, 187). Hipotiroidi kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Yaşlanma ile sıklığında artış olur. Aşıkar hipotiroidi insidansı kadınların %2'sinde, erkeklerin %0.1-0.2'sinde görülür. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğinde yapılan bir çalışmada primer hipotiroidi prevalansı %2,42, subklinik hipotiroidi %1,28 bulunmuştur. (188, 189).

Hipertiroidi ile ilgili oran daha önce yapılan birçok çalışma ile uyumlu olmakla beraber AF'li hastalarda hipotiroidi sıklığına yönelik fazla çalışma bulunmamaktadır. Hipotiroidinin toplumdaki insidansına yönelik yapılan çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde çalışmamızda normal popülasyona göre hafif artmış oranlarda görülmesi dikkat çekti.

Parkinson hastalığı AF hastalarının 5'inde mevcuttu. Prevalansı 70 yaş üstü 550/100.000 olup kadın/erkek oranı 2/3'dr ve görülme yaşı ortalama 55'dir (20-80 yaş arası).

SONUÇ VE ÖNERİLER

AF genel popülasyonda en sık karşılaşılan sürekli aritmi biçimidir. AF'li olan hastalarda inme ve sistemik embolizasyon riski AF olmayan bireylere göre belirgin derecede daha yüksektir. AF aritmi sebebiyle hastaneye yatışın 1/3'ünü oluşturmaktadır. Antikoagülan tedavi ile hastaların mortalitesi, morbidite ve inme riski belirgin biçimde azalmaktadır, bu sebeple AF'lu hastalarda antikoagülasyon önemli bir yer tutmaktadır. AKT alması gereken her hastaya belirli sebeplerden dolayı ilaç başlanamamakta, başlanan ilaç terapötik düzeye erişememekte veya başlandıktan sonra düzenli kullanılamamaktadır. Kullanan hastalarda gelişen komplikasyonlar sebebiyle tedavi bırakabilmektedir. Bu faktörler AKT'nin azımsanmayacak oranlarda başarısızlığa uğramasının sebebini açıklamaktadır.

Hastaların AKT alamamasının genel sebepleri:

- 1- Hastanın kendisine bağlı faktörler (en sık sebep)
- 2- Doktora bağlı faktörler
- 3- Çevresel faktörler
- 4- İlaça bağlı faktörler

Hastaların başvurularında detaylı öyküsünün alınıp detaylı fizik muayenesinin yapılması, 12 derivasyonlu EKG, TTE ve göğüs radyografisinin çekilmesi ve tiroid fonksiyonları, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Tüm bu aşamalardan hemen sonra tedaviye geçilmeli. Son zamanlarda yapılan büyük çalışmalarda hız ve ritim kontrolü arasında mortalite açısından fark bulunmadığını göstermektedir. Mevcut kılavuzlar uygun ventrikül hızını istirahatte 60-80 /dk ve orta derece egzersizle 90-115 /dk olarak tanımlamışlardır. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi stratejisi benimsensin, AF'nin tromboembolik komplikasyonlarını önlemeye yönelik antikoagülan tedavi üzerinde durulmalıdır.

Çalışmamızda 2/01/2005-2/01/2009 tarihleri arasında kardiyoloji kliniğine başvuran 16.122 hasta retrospektif olarak tarandı ve 353 AF hastası tespit edildi. AF'lu hastaların mevcut verileri ve tedavileri incelendi. Hastaların ACC/AHA kılavuzuna ACCP'ye ve CHADS2 skorlarına göre risk sınıfları belirlendi ve

skorlamalar arası farklılıklar incelendi. ACC/AHA'ya göre 309 hastanın ACCP'ye göre 312 hastanın AKT alması gerekmekteydi. Bu sayılar benzer olmasına rağmen ACC/AHA'da orta riskli hasta sayısı 164, ACCP'de 294'dü. Böylece 130 hasta ACCP'de orta risk kabul edilirken ACC/AHA'da bunların çoğu yüksek risk grubuna dahil olmaktadır. 173 hasta AKT'yi CHADS2 skoruna göre önerilen tedaviye uygun olarak devam etmekteydi. Skorlamaya göre 220 hasta AKT alması gerekmekteydi. Tedavide başarı oranı CHADS2 skoruna göre %78.6 bulundu.

En sık karşılaştığımız AF türü persistan ve permanent AF olup bunu paroksizmal AF ve lone AF izledi.

Cinsiyetler arası eğitim düzeyi arasında önemli fark olmasına rağmen erkeklerde eğitim düzeyindeki üstünlük takiplerindeki ortalama INR değerlerine yansımamıştı. AF türleri arasında cinsiyet grupları arası önemli fark saptanmadı. Lone AF oranı her 2 cinsiyet grubu beraber ele alındığında %9.3 bulundu.

Hipertansiyon ve mitral darlık kadında daha fazla iken sigara kullanımı, KAH, KY erkeklerde daha fazlaydı.

Minör kanamalı hastaların büyük çoğunluğunda burun, ciltaltı ve dişeti kanaması ve bir hastada subkonjunktival kanama görüldü. Çalışmamızda mayor kanamalı 9 hastanın 8'inde kanama GİS ve GÜS'den oldu. Hastanede izlenen hastalar TDP, K vitamini ile tedavi edildi ve gerektiğinde eritrosit süspansiyonu desteğinde bulunuldu.

Hipertiroidi tüm hastalarda %16.4, hipotiroidi %2 oranında tespit edildi

Mitral darlık kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmekteydi. Mitral darlık 28-50 yaş arası %46.5, 51-60 yaş arası %46, 61-70 yaş arası %18 ve 70 yaş üstü %8 oranında saptandı. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli idi.

Hastaların 4'ünde ASD saptandı ve ASD sıklığı % 1.18 olarak bulundu.

Toplamda KV uygulanan hasta oranı %6 olarak saptandı.

Başvuruda 45 hastanın (%12.7) hiçbir ilaç kullanmadığı tespit edildi. Yaş arttıkça ARB kullanım sıklığı artmaktaydı.

Başvuruda 118 hasta AKT almaktaydı ve bu hastaların bir kısmı kapak replasmanı yapılmış olan, bir kısmı da lone AF olduğu halde warfarin kullanan hastalardı.

Parkinson hastalığı ile beraber AF sıklığı normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat kadar daha fazla bulundu.

Öneriler:

- Tedaviye karar verme aşamasında hastanın görüşlerine de önem verilmeli, böylece tedavi başarısının daha fazla olduğu görüldü
- Diyetle vitamik K içeren sebzelerin kısıtlanması yerine düzenli ve dengeli beslenme önerilmeli
- Sık doz ayarlamasından kaçınılmalı, doz değişiminden sonra INR'nin değişimi birkaç gün alacağından 24-48 saat içinde bakılması gerçek kan düzeylerini yansıtmamaktadır.
- INR düzeyinin 1.5-2.0 arasında tutulması kanama riskini azaltmadığı gibi tedavinin etkinliğinin azalmasına sebep olmaktadır.
- INR düzeyi hedef değerin altına düştüğünde dozu aşırı artırmaktan kaçınılmalı
- Hastalara ayrıntılı olarak: Alkol ve ilaç kullanımının olası etkileri, kanama belirtileri, hastalığı ve neden warfarin kullandığı, her gün aynı saatte ilaç alınması gerektiği anlatılmalı
- Düzenli aralıklarla INR takiplerin yapılması önerilir (en fazla 1'er aylık aralıklarla)
- Girişimsel prosedürlerin (ameliyat, diş çekimi, biyopsi) öncesinde hastalara kanama ve işlem komplikasyonları hakkında bilgi verilmeli
- Tüm hastalarda hız kısıtlayıcı tedavi olarak β bloker ve hız kısıtlayıcı kalsiyum kanal blokerler tercih edilmeli, günlük aktivitelerdeki kalp hızı kontrolü için tedaviye digoksin eklenebilir
- Digoxin monoterapide özellikle sedanter hastalarda tercih edilmelidir
- Sekonder AF vakalarında altta yatan sebep en kısa sürede tedavi edilmelidir

KAYNAKLAR

1. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74: 236–41
2. Chaim M. Bell, MD, PhD, FRCP(C), Parisa Rahimi-Darabad, MD, Avi I. Orner, MD. Discontinuity of Chronic Medications in Patients Discharged from the Intensive Care Unit *J GEN INTERN MED* 2006; 21: 937–941
3. Atriyal fibrilasyon hastalarının tedavisi için ACC/AHA/ESC 2006 kılavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği Arş. Suppl. 3, 2007. www.acc.org, www.americanheart.org, www.escardio.org
4. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971
5. Allessie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RW, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic strategies*. Armonk, NY: Futura, 1994: 37–49
6. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14–16. *Circulation* 2003; 107: 2880–3
7. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2185–92
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and Stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5
9. Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1238–45
10. 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
11. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent Stroke compared to atenolol: the

- Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.
12. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99: 3028–35
 13. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572–6
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
 18. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in Stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688–95.
 19. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633–8
 20. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic Stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke* 1999; 30: 1223–9
 21. Benjamin et al: antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119 (suppl. 1): 194-206
 22. Dries DL et al: atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll cardiol* 1998; 32: 695

23. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988; 19: 937–41
24. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior Circulation Stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990; 40: 1046–50
25. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic Stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to Stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Neurology* 1993; 43: 32–6
26. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669–74
27. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen W-K, Hammill SC, Friedman PA. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 265–268.
28. Petersen P, Godtfredsen J: Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; 17: 622-626
29. Tsai LM, Chen JH, Fang CJ et al: clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in non rheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 327-327
30. Narayan SM, Cain ME, Smith JM. Atrial fibrillation. *Lancet*. 1997; 350: 943–950.
31. Morgan S, and Mant D. Randomised trial of two approaches to screening for atrial fibrillation in UK general practice. *Br J Gen Pract*. 2002; 52: 373–380.
32. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray J. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004; 90: 286–292
33. Steinberg J. Atrial fibrillation: an emerging epidemic? *Heart*. 2004; 90: 239–240.
34. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375.
35. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD, Inzitari D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a

multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001; 32: 392–398.

36. Candelise L, Pinardi G, Morabito A. Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. The Italian acute stroke study group. *Stroke*. 1991; 22: 169–174.

37. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003; 22: 118–123

38. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1983; 14: 664–667

39. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996; 27: 1760–1764

40. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke. Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003; 34: 122–126

41. Gustafsson C, Britton M. Pathogenetic mechanism of stroke in non-valvular atrial fibrillation: follow-up of stroke patients with and without atrial fibrillation. *J Intern Med*. 1991; 230: 11–16.

42. Leif Friberg,, Niklas Hammar, Hans Pettersson, and Marten Rosenqvist5 Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF) *European Heart Journal* 2007; 28: 2346–2353

43. Koitabashi T, Inomata T, Niwano S, Nishii M, Takeuchi I, Nakano H, Shinagawa H, Takehana H, Izumi T. Paroxysmal atrial fibrillation coincident with cardiac decompensation is a predictor of poor prognosis in chronic heart failure. *Circ J* 2005; 69: 823–830

44. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 1991; 84: 40-8

45. 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

46. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669–77.
47. 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
48. Anne W, Willems R, Van der MN, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004; 90: 1025–30
49. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–80
50. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. on behalf of the CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997–2004
51. Lau CP, Leung WH, Wong CK, Cheng CH: hemodynamics of induced AF: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J* 11:219-224, 1990
52. Orlands JR, Von Herick R, Aronow WS, Olson HG: hemodynamics and echocardiograms before and after conversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Chest* 1979; 76: 521-525
53. Fuster V, Ryden L, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation *Eur Heart J* 2001;22: 1852-923.
54. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005; 118: 489–95.
55. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471–7
56. Samuel Levy, MD Atrial Fibrillation, the Arrhythmia of the Elderly, Causes And Associated Conditions *Ana Kar Der* 2002; 2: 55-60
57. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage

- occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005; 150: 288–93
58. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of Stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 87: 346–9, A9
59. Stebbins D et al: clinical outcome of patients who developed atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 811
60. Andrews TC et al: prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1991; 84 (suppl 5): III236,
61. Waldo AL, MacLean WAH: diagnosis and treatment of arrhythmias following open heart surgery: Emphasis on the use of epicardial wire electrodes. Future Publishing Co, Mt, Kisco, NY, 1980
62. Reed GL et al: stroke following coronary artery bypass surgery: A case control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med* 1998; 319: 1246-1250
63. Waldo AL, MacLean WAH, Cooper TB, Kouchoukos NT, Karp RB: the use of temporarily placed epicardial atrial wire electrodes for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias following open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1978; 76: 500-505
64. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1247–53
65. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40
66. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1430–6
67. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690–6
68. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476–86

69. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 2003; 114: 51–5
70. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231–66
71. Boyd KM, Clark DH, Colthart AB, et al. Final consensus statement of the Royal College of Physicians of Edinburgh Consensus Conference on atrial fibrillation in hospital and general practice, 3–4 September 1998. *Br J Haematol* 1999; 104: 195–6
72. Rawles JM. What is meant by a “controlled” ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157–61
73. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138–44
74. A J Camm, I Savelieva, G Y H Lip, on behalf of the Guideline Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation Rate control in the medical management of atrial fibrillation *Heart* 2007; 93: 35–38
75. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33
76. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
77. Carlsson J, Neuzner J, Rosenberg YD. Therapy of atrial fibrillation: rhythm control versus rate control. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 891–903.
78. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–94

79. Opolski G, Torbicki A, Kosior D, et al. Should sinus rhythm be restored in patients with chronic atrial fibrillation? Preliminary results from the Polish “Hot Cafe” study. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 5: 413–418
80. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al. Pharmacological-Intervention-in-Atrial-Fibrillation. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1430–6
81. Carlsson J, Micus S, Haun S, et al. Rate control and rhythm control improve quality of life in patients with atrial fibrillation: results from STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) [abstract] *Circulation* 2001; 104: II-774
82. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241–7.
83. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149: 112–20
84. Li-Saw-Hee FL, Lip GYH. Digoxin revisited. *QJM* 1998; 91: 259–64.
85. Benditt DG, Benson W Jr, Kreitt J et al: elektrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1223
86. Berger M, Schweitzer P, timing of tromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: A retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1545
87. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219–26.
88. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1722–7
89. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the Atrial Fibrilasyon Hastalarının Tedavisi için ACC/AHA/ESC 2006 Kılavuzu 123 *Türk Kardiyol Dern Ar.* 2007; Suppl 3
90. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations

- of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857–65
91. Kingma JH, Suttorp MJ: acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992; 70: 56A-61A,
92. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee K-Y, Weekes JN et al: efficacy of flecainid for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 50A-55A
93. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, Gentili C, Pistolesse: effectiveness of intra venous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. *Am J Cardiol* 1989; 64: 335-338
94. Vita JA; Friedman PL, Cantillon C, Antman EM: efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1275-1278
95. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM et al: use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1402
96. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL et al: propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 558
97. Suttorp MJ, Kingma H, Peels HO et al: effectiveness of sotalol in preventing supraventricular tachyarrhythmias shortly after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1163
98. Murray KT: Ibutilide. *Circulation* 1998; 97: 493
99. Gwilt M, Arrowamith JE, Blackburn KJ et al: UK-68,789, a novel potent and highly selective antiarrhythmic agent which blocks potassium channels in cardiac cells. *J Pharmacol exp Ther* 1991; 256: 325
100. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 473–84.
101. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 2016–21.
102. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 147–57.

103. Stulak JM, Dearani JA, Sundt TM, Daly RC, McGregor CG, Zehr KJ and Schaff HV, superiority of cut-and-sew technique for the Cox Maze procedure: comparison with radiofrequency ablation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007 Apr; 133(4): 1022-7
104. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998; 98: 953–60
105. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121–35
106. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2617–24
107. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999; 99: 1587–92
108. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1634–9
109. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998; 79: 543–7
110. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation of atrial fibrillation. *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation*. *Türk Kardiyol Dern Ar. Suppl* 3, 2007; 122
111. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of Stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385–91

112. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dualchamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1097–104
113. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dualchamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854–62
114. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 111: 240–3
115. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of Stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998; 279: 1273–7
116. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent Stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501
117. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 39–43
118. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, et al. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 358–63.
119. Olsson SB, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–1698
120. SPORTIF Executive Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 690–698
121. Boots Healthcare Australia. Coumadin. Australian product information. Sydney: Boots Healthcare Australia Pty Ltd, 26 July 2000

122. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3- epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 1988; 25: 1-7
123. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, et al. Anticoagulant thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 1347-351
124. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8-21
125. Veenstra DL, You JHS, Rieder MJ, Farin FM, Wilkerson H, Blough DK, Cheng G, Rettie AE. Association of vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population. *Pharmacogenetics Genomics* 2005; 15: 687–91
126. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974
127. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147–152
- 128- Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Chest* 1998; 114: 511-523
129. Gallus AS, Baker RI, Chong BH, et al. Consensus guidelines for warfarin therapy. *Med J Aust* 2002; 172: 600-605
- 130- Australian Red Cross Blood Service. Transfusion medicine manual 2003. Available at: http://www.arcbs.redcross.org.au/Clinical/ResourceLibrary/resource_tmm.asp (accessed Feb 2004)
131. Ansell J, Dalen J, Bussey H, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22-38
132. Elizabeth Sconce,¹ Peter Avery,² Hilary Wynne,³ and Farhad Kamali¹ Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin *Blood.* 2007; 109: 2419-2423
133. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutri Rev.* 1999; 57: 288-296

134. Sconce EA, Khan TI, Mason J, Noble F, Wynne HA, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005; 93: 872-875
135. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in Health Care.* Baltimore, MD: Johns Hopkins Press; 1979
136. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA.* 2002; 288: 2868–79
137. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA.* 2002; 288: 2880–3.
138. Cook RI, Render M, Woods DD. Gaps in the continuity of care and progress on patient safety. *BMJ.* 2000; 320: 791–4
139. Coleman EA, Berenson RA. Lost in transition: challenges and opportunities for improving the quality of transitional care. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 533–6
140. Lofgren RP, Gottlieb D, Williams RA, Rich EC. Post-call transfer of resident responsibility: its effect on patient care. *J Gen Intern Med.* 1990; 5: 501–5
141. Gottlieb DJ, Parenti CM, Peterson CA, Lofgren RP. Effect of a change in house staff work schedule on resource utilization and patient care. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 2065–70
142. Petersen LA, Brennan TA, O’Neil AC, Cook EF, Lee TH. Does housestaff discontinuity of care increase the risk for preventable adverse events? *Ann Intern Med.* 1994; 121: 866–72
143. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160: 41–6
144. Bellelli G, Bianchetti A, Trabucchi M. Let’s strip the king: eligibility not safety is the problem of anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation [letter]. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1067
145. Bellelli G, Rozzini R, Barbisoni P, et al. Geriatric assessment and anticoagulation in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2402–3
146. Simona Bo, Susanna Valpreda, Luca Scaglione, Daniela Boscolo, Marina Piobbici, Mario Bo and Giovannino Ciccone. Implementing hospital guidelines improves warfarin use in non-valvular atrial fibrillation: a before-after study *BMC Public Health* 2007; 7: 203

147. Bo S, Ciccone G, Scaglione L, Taliano C, Piobbici M, Merletti F, Pagano G: Warfarin for non-valvar atrial fibrillation: still underused in the 21st century? *Heart* 2003; 89: 553-554
148. Laguna P, Martín A, Del Arco C, Gargantilla P: Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? *Ann Emerg Med* 2004; 44: 3-11
149. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ: Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1729-1736
150. Copland M, Walker ID, Tait RC: Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2125-2128
151. Petersen P, Grind M, Adler J, SPORTIF II Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-1451
152. Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder, Vincent E. Hagens, Nic J.G.M. Veeger, Dirk J. Van Veldhuisen, and Harry J.G.M. Crijns for the RACE Investigators Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study *European Heart Journal* 2006; 27: 357-364
153. David G. Sherman, MD; Soo G. Kim, MD; Bradley S. Boop, MD; Scott D. Corley, MD; John P. DiMarco, MD; Robert G. Hart, MD; L. Julian Haywood, MD; Keith Hoyte, MD; Elizabeth S. Kaufman, MD; Michael H. Kim, MD; Elaine Nasco, MD; Albert L. Waldo, MD; for the National Heart, Lung, and Blood Institute AFFIRM Investigators Occurrence and Characteristics of Stroke Events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1185-1191
154. Al-Khatib SM, Shaw LK, Lee KL, et al. Is rhythm control superior to rate control inpatients with atrial fibrillation and congestive heart failure? *Am J Cardiol* 2004; 94: 797-800

155. Gaughan GL, Dolan C, Wilk-Rivard E, Geary G, Libbey R, Gilman MA, Lanata H: Improving management of atrial fibrillation and anticoagulation in a community hospital. *Jt Comm J Qual Improv* 2000; 26: 18-28.
156. McAlister FA, Man-Son-Hing M, Straus SE, Ghali WA, Anderson D, Majumdar SR, Gibson P, Cox JL, Fradette M: Impact of a patient decision aid on care among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cluster randomised trial. *CMAJ* 2005; 173: 496-501
157. McNulty SJ, Hutchinson D, Hardy KJ: Implementation of antithrombotic management in atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 2000; 76: 783-786
158. Jackson SL, Peterson GM, Vial JH: A community-based educational intervention to improve antithrombotic drug use in atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1794-1799
159. Chris Burton, Chris Isles, John Norrie, Ruth Hanson and Elaine Grubb The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study *British Journal of General Practice* 2006; 56: 697–702
160. Landefeld S, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328
161. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al, clinical classification of schemes for predicting hemorrhage, Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-719
162. Mardi Gomberg-Maitland, Nanette K. Wenger, Jan Feyzi, Maria Lengyel, Annabelle S. Volgman, Palle Petersen, Lars Frison, and Jonathan L. Halperin Anticoagulation in women with non-valvular atrial fibrillation in the stroke prevention using an oral thrombin inhibitor (SPORTIF) trials *European Heart Journal* 2006; 27: 1947–1953
163. C.R. Simpson, C. Wilson, P.C. Hannaford and D. Williams Evidence for Age and Sex Differences in the Secondary Prevention of Stroke in Scottish Primary Care *Stroke* 2005; 36: 1771-1775
164. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22
165. Haissagu re M, Bonnet J, Billes MA et al. Prevalence, signification et pronostic des arythmies auriculaires dans les myocardiopathies dilat es. A propos de 236 cas. *Arch Mal Coeur* 1985; 4: 536-41

166. Gajewski J, Singer RB: mortality in an insured population with atrial fibrillation: JAMA 1988; 245:1540-1544
167. Gary A. Ford, Anna Maria Choy, Prakash Deedwania, Dean G. Karalis, Carl-Johan Lindholm, Wladyslaw Pluta, Lars Frison, S. Bertil Olsson and on behalf of the SPORTIF III, V Investigators Direct Thrombin Inhibition and Stroke Prevention in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: Experience From the SPORTIF III and V Trials Stroke 2007; 38: 2965-2971
168. 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
169. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for Stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in Arch Intern Med 1994; 154: 2254]. Arch Intern Med 1994; 154: 1449–57
170. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, Giroud M, Rudd A, Ghetti A, Inzitari D, European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. Stroke. 2003; 34: 1114–1119
171. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. N Engl J Med 1993; 329: 247–256
172. S DeWilde, I M Carey, C Emmas, N Richards, D G Cook Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care Heart 2006; 92: 1064–1070
173. Anon. ACORN user guide. London: CACI, 2004, <http://www.caci.co.uk/pdfs/Acorn%20Guide.pdf> (accessed 15 Dec 2005)
174. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Arch Intern Med. 1994;154: 1449–1457.
175. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 1995; 5: 147–157

176. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 2001; 119: 194–206
177. Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 1998; 114: 579–589
178. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003; 290: 1049–1056
179. Robert G. Hart, Silvina B. Tonarelli and Lesly A. Pearce Avoiding Central Nervous System Bleeding During Antithrombotic Therapy: Recent Data and Ideas *Stroke* 2005; 36; 1588-1593
180. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 492–501
181. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–1316
182. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2004; 35: 2362–2367
183. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 745–752
184. Brian F. Gage, Carl van Walraven, Lesly Pearce, Robert G. Hart, Peter J. Koudstaal B.S.P. Boode and Palle Petersen Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation: Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin *Circulation* 2004; 110; 2287-2292
185. Sharma AD, Klein GJ, Guiraudon GM, Milstein S. Atrial fibrillation in patients with the Wolff-Parkinson-White Syndrome: incidence after surgical ablation of the accessory pathway. *Circulation* 1985; 72: 161-9
186. Tasiri J, Hamasaki S, Shimada T et al: masked thyroid dysfunction among elderly patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1986; 27: 183-190

187. Bruce SA, Rangedara DC, Lewis RR, Corless D, hyperthyroidism in the elderly patients with atrial fibrillation and normal thyroid hormone measurements. J Royal Soc Med 1987; 80: 74-76
188. Delibası T. Orta derecede iyot eksikliği olan bir bölgede yasayan 18-69 yas arası eriskin popülasyondaki otoimmün olmayan tiroid hastalıkları prevalansının araştırılması, Uzmanlık Tezi, AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara 2003
189. Köseoğluları O. Orta derecede iyod eksikliği olan bir bölgede yasayan 18-69 yas arası eriskin popülasyondaki otoimmün tiroid hastalıkları prevalansı uzmanlık tezi, AÜTF. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara 2003