



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

İNME AÇISINDAN YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA ASEPTOMATİK
ATRİYAL FİBRİLASYON GÖRÜLME SIKLIĞI VE BUNU BELİRLEYEN
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu Ersoy

Ankara-2014



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

İNME AÇISINDAN YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA ASEPTOMATİK
ATRİYAL FİBRİLASYON GÖRÜLME SIKLIĞI VE BUNU BELİRLEYEN
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu Ersoy

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Bülent Özin

Ankara-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu rektörü *Prof. Dr. Mehmet Haberal'a*,

Kardiyoloji eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, çok değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı *Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na*,

Çalışmamın her aşamasında büyük desteği ve emeği olan, tecrübelerini ve derin bilgi birikimini her zaman bizimle paylaşan, emeği ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım *Prof. Dr. Bülent Özın'e*,

Klinik ve girişimsel kardiyoloji eğitimimde önemli katkıları olan *Prof. Dr. Aylin Yıldırım'a*, Asistanlık hayatım boyunca desteğini her zaman hissettiğim, her konuda fikrine çekinmeden başvurabildiğim, aritmi eğitimimde büyük katkıları olan sayın hocam *Prof. Dr. İlyas Atar'a*, Eğitimimiz süresince desteğini hiç esirgemeyen, girişimsel kardiyoloji eğitimimde önemli katkıları olan *Doç. Dr. Alp Aydınalp'e*,

Ekokardiyografi eğitimimde önemli yer tutan sayın hocalarım *Prof. Dr. Melek Uluçam'a*, *Prof. Dr. Elif Sade'ye*, *Doç. Dr. Bahar Pirat'a* ve *Doç. Dr. Serpil Eroğlu'na*,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim *Yard. Doç. Dr. Kaan Okyay'a*, *Yard. Doç. Dr. Uğur Abbas Bal'a*, *Uzm. Dr. Orçun Çiftçi'ye* ve *Uzm. Dr. Emir Karaçağlar'a*,

Asistanlığım süresince varlığını, desteğini hep yanımda hissettiğim, dostluğun ve arkadaşlığın manasını yine yeniden keşfetmemi sağlayan çalışma arkadaşlarım *Dr. Hafize Corut'a* ve *Dr. Özge Turgay'a*,

Hayat denilen bu karmaşada kalbi tertemiz kalmış, tanımış olmaktan onur duyduğum *Dr. Emre Özçalık'a*

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm *çalışma arkadaşlarıma*,

Ekokardiyografi teknisyenlerimiz *Vahide Şimşek'e* ve *Bengü Baydan'a*, efor teknisyenimiz *Hilal Kuzay'a*,

Tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Holter teknisyenimiz *Ezgi Tufan'a*,

Tüm eğitimim süresince birlikte çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalının değerli *teknisyen, hemşire, personel ve sekreterlerine*,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini esirgemeyen *anneme, babama*, Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu Ersoy
Ankara, 2014

ÖZET

İNME AÇISINDAN YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA ASEPTOMATİK ATRİYAL FİBRİLASYON GÖRÜLME SIKLIĞI VE BUNU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen kalıcı ritim bozukluğudur. Atriyal fibrilasyon bağımsız bir risk faktörü olarak 5-7 kat inme riskini artırmaktadır. Bu tromboemboli riski nedeniyle atriyal fibrilasyon toplum sağlığı açısından da önemli bir sorun haline gelmiştir. Aseptomatik atriyal fibrilasyon atakları klinikte semptomatik olanlardan daha sık izlenir. Bu aseptomatik atriyal fibrilasyon olgularında inme riski semptomatik atriyal fibrilasyonlu hastalarla aynıdır. Biz çalışmamızda daha önceden bilinen atriyal fibrilasyonu olmayan ancak atriyal fibrilasyon ve inme risk faktörlerine sahip hastalarda aseptomatik atriyal fibrilasyon sıklığı ve bunu belirleyen risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilen atriyal fibrilasyon öyküsü olmayan, atriyal fibrilasyonu düşündürecek semptom tariflemeyen inme için risk faktörleri olan 140 hasta dahil edilmiştir. Hastaların atriyal fibrilasyonla ilişkili olabilecek demografik, klinik ve ekokardiyografik verileri kaydedilerek bu hastalara 24 saatlik ambulator elektrokardiyografik izlem (Holter monitorizasyonu) ile ritim takibi yapılarak 5 saniye ve 30 saniye üzerinde aseptomatik atriyal fibrilasyon görülme sıklığı araştırılmıştır. Daha sonra 5 ve 30 saniye üzerinde aseptomatik atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 74.5 ± 7.16 idi (%50 kadın ve %50 erkek). Hastaların 5 saniye üzerinde aseptomatik atriyal fibrilasyon sıklığı %17.9 iken, 30 saniye üzerindeki için ise bu oran %5.0 saptanmıştır. Beş saniye üzerinde aseptomatik atriyal fibrilasyon saptanan hastalarda yaş ve kronik obstruktif akciğer hastalığının belirleyici faktörler olduğu izlenmiştir ($p=0.001$ ve $p=0.002$). Otuz saniye üzerinde aseptomatik atriyal fibrilasyon saptanan hastalarda ise yaş ve Holter monitorizasyonu sırasında saptanan maksimum kalp hızı belirleyici olmuştur ($p=0.028$ ve $p=0.044$).

Sonuç olarak bu çalışmada inme açısından yüksek riskli olan hastalarda aseptomatik atriyal fibrilasyon sıklığının yüksek olduğunu ve ileri yaş, kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığı ve ambulator elektrokardiyografik monitorizasyonda izlenen maksimum kalp hızının aseptomatik atriyal fibrilasyonla ilişkili olabileceğini saptadık.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, inme, yaş, kronik obstruktif akciğer hastalığı, Holter monitorizasyonu,

ABSTRACT

INCIDENCE OF ASYMPTOMATIC ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS AT HIGH RISK FOR STROKE AND ASSOCIATED FACTORS

Atrial fibrillation is the most common permanent arrhythmia in the society. Atrial fibrillation increases the risk of stroke 5-7 times. Atrial fibrillation has become a major public health problem because of this thromboembolic risk. Asymptomatic episodes of atrial fibrillation are more common than symptomatic ones in general population. The risk of stroke in patients with asymptomatic atrial fibrillation is similar to that of patients with symptomatic atrial fibrillation. In the present study, we aimed to search the incidence of asymptomatic atrial fibrillation in patients at high risk for stroke but no history of atrial fibrillation and determine the factors associated with asymptomatic atrial fibrillation.

One hundred forty patients, evaluated in our cardiology department, with no history of atrial fibrillation or symptoms which might suggest atrial fibrillation and have risk factors for stroke included in our study. Patients' demographic, clinical and echocardiographic data which might be associated with atrial fibrillation were recorded. These patients were then followed by 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring (Holter monitoring). Patients who had with episodes of asymptomatic atrial fibrillation over 5 seconds and 30 seconds were analyzed for factors associated with atrial fibrillation.

The mean age of patients was 74.5 ± 7.16 (50% female). The frequency of asymptomatic atrial fibrillation lasting over 5 seconds was 17.9%, and lasting over 30 seconds was 5.0%. Age and chronic obstructive pulmonary disease were found to be independent risk factors for atrial fibrillation lasting at least 5 seconds ($p=0.001$ ve $p=0.002$). Age and maximum heart rate during Holter monitoring were found to be independent risk factors for atrial fibrillation lasting at least 30 seconds ($p=0.028$ ve $p=0.044$).

In conclusion, there is a high incidence of asymptomatic atrial fibrillation in patients at high risk for stroke. Older age, chronic obstructive pulmonary and maximum heart rate during Holter monitoring may be associated with asymptomatic atrial fibrillation.

Key words: Atrial fibrillation, stroke, age, chronic obstructive pulmonary disease, Holter monitoring

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL BAŞLIKLARI	ix
TABLO BAŞLIKLARI	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.ATRİYAL FİBRİLASYON TANIMI	3
2.2.ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLAMASI	3
2.3.ATRİYAL FİBRİLASYON EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.4.ATRİYAL FİBRİLASYON RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.4.1.Yaş	7
2.4.2.Cinsiyet	8
2.4.3.Koroner Arter Hastalığı	8
2.4.4.Hipertansiyon	10
2.4.5.Konjestif Kalp Yetmezliği, Kalp Kapak Hastalıkları	10
2.4.6.Kardiyak ya da Kalp Dışı Cerrahi Sonrası	11
2.4.7.Diabetes Mellitus ve Obezite	11
2.4.8.Akciğer Hastalıkları	12
2.4.9.Genetik Faktörler	12
2.4.10.Ekokardiyografik Anormallikler	13
2.4.11.Diğer Nedenler	13
2.5.ATRİYAL FİBRİLASYON PATOFİZYOLOJİSİ	14
2.5.1.Atriyal Yapısal Anormallikler	15
2.5.2.Elektrofizyolojik Mekanizmalar	16
2.5.3.Otonomik Sinir Sisteminin Rolü	17
2.5.4.Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	18
2.6.ATRİYAL FİBRİLASYONUN BELİRTİLERİ VE KLİNİK ETKİLERİ	18
2.6.1.İNME ve Kognitif Disfonksiyon	18

2.6.1.1. İnme Risk Faktörleri	20
2.6.2. Konjestif Kalp Yetmezliği	22
2.6.3. Mortalite Riski	23
2.6.4. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik Etkileri	24
2.7. ASEPTOMATİK ATRİYAL FİBRİLASYON	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	28
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	28
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR	30
4.1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	30
4.2. Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri	37
4.3. Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri	43
5. TARTIŞMA	50
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	58
7. SONUÇLAR	59
8. KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR

AF	:Atriyal fibrilasyon
AHRE	:Yüksek hızlı atriyal epizod
CABG	:Koroner Arter Baypas Grefti
EKG	:Elektrokardiyogram
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
SVO	:Serebrovasküler olay
TİA	:Transiskemik atak
ACE	:Anjiyotensin çevirici enzim
HT	:Hipertansiyon
DM	:Diabetes Mellitus
KAH	:Koroner arter hastalığı
KY	:Kalp yetmezliği
PAH	:Periferik arter hastalığı
ADEİ	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ARB	:Anjiyotensin reseptör blokörü
NDHP	:Nondihidropiridin
DHP	:Dihidropiridin
KKB	:Kalsiyum kanal blokeri
SVEF	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVDSH	:Sol ventrikül diyastol sonu hacimi
SVSSH	:Sol ventrikül sistol sonu hacimi
İVSK	:İnterventriküler septum kalınlığı
SVADK	:Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
PAB	:Pulmoner arter basıncı
SVH	:Sol ventrikül hipertrofisi
SVDİB	:Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu
MY	:Mitral yetersizliği
SAD	:Sol atriyum dilatasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 4.1: Holter monitorizasyonu ile saptanan aritmilerin dağılımı	37
---	----

TABLolar

Tablo 2.4: Atriyal fibrilasyon etiyolojisinde rol oynayan etkenler	6
Tablo 2.6.1: CHA2DS2-VASc skoru	21
Tablo 2.6.2: CHA2DS2-VASc skoru ile inme riski ilişkisi	22
Tablo-4.1: Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı	31
Tablo-4.2: Hastaların cinsiyete göre demografik özelliklerinin dağılımı	32
Tablo-4.3: Hastaların aldıkları medikal tedaviler	33
Tablo-4.4: Hastaların laboratuvar değerleri	34
Tablo-4.5: Hastaların ekokardiyografik bulguları	35
Tablo-4.6: Hastaların ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesi	36
Tablo-4.7: Hastaların Holter monitorizasyonu değerlendirilmesi	36
Tablo-4.8: Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri	38
Tablo-4.9: Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların kullandıkları medikal tedaviler	39
Tablo-4.10: Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırması	40
Tablo-4.11: Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların CHA2DS2-VASc skoru dağılımı	41
Tablo-4.12: Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar değerlerinin ortalamalarının karşılaştırması	42
Tablo-4.13: Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastalardaki lojistik regresyon analizi	43
Tablo-4.14: Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri	44
Tablo-4.15: Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların kullandıkları medikal tedaviler	45
Tablo-4.16: Otuz saniye üzerinde süren atriyal fibrilasyon saptanan hastaların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırması	46
Tablo-4.17: Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların CHA2DS2-VASc skoru dağılımı	46
Tablo-4.18: Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan ve saptanmayan hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar değerlerinin ortalamalarının karşılaştırması	48
Tablo-4.19: Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastalardaki lojistik regresyon analizi	49

1.GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) toplumda en sık görülen kalıcı ritim bozukluğudur. İlk olarak 1909 yılında Lewis tarafından tanımlanmıştır (1). Toplumda görülme sıklığı giderek artan ve toplum sağlığı açısından yüksek maliyeti olan AF'nin önemi yıllar içinde artmıştır. ABD'de yaklaşık 2,2 milyon yetişkinde paroksizmal ya da kalıcı AF olduğu tahmin edilmektedir (2).Toplumda görülme sıklığı 2000 yılında % 2,5 olan AF'nin 2050 yılında 3 kat artarak 15 milyon insanı etkileyeceği düşünülmektedir (3).

Yaşlı nüfusun artması ile birlikte AF insidansı da artmaktadır. Atriyal fibrilasyonun yaşla ilişkisi, 50 yaşından sonra her dekatta AF insidansının ikiye katlandığı, 80 yaşlarında % 10'lara ulaştığının saptandığı Framingham çalışmasında gösterilmiştir (4).

Atriyal fibrilasyonun risk faktörleri olarak ileri yaş, hipertansiyon, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalıkları, akciğer hastalıkları, Diabetes Mellitus, obezite, hipertirodizm, alkol alımı, sigara kullanımı belirlenmiştir. Atriyal fibrilasyonun klinik etkileri özellikle inme riski, gelişen kalp yetmezliği ve mortalitedeki artışla ilişkilidir. Atriyal fibrilasyon aynı zamanda kişilerin egzersiz kapasitesinde ve kognitif fonksiyonlarında bozulma, böylece yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır (5, 6).

Atriyal fibrilasyon inme riskini bağımsız bir risk faktörü olarak 5-7 kat artırmaktadır. Ölüm riskini de yaklaşık 2 kat artırmaktadır (7). Bu tromboemboli riski nedeniyle AF toplum sağlığı açısından da önemli bir sorun haline gelmiştir. Atriyal fibrilasyon gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri ile AF hastalarındaki inme için risk faktörleri örtüşmektedir (8-10). Bu ortak risk faktörleri ileri yaş, kalp yetmezliği, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, miyokard infarktüsü ve kalp kapak hastalıkları olarak belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinin varlığında AF ile birlikte inme riskinin de artmış olduğu izlenmektedir. Ayrıca AF'deki inme riskinin AF'nin paroksizmal, persistan ya da kalıcı olmasıyla ilişkisi olmadığı gibi semptomatik ve asemptomatik olmasıyla da ilişkisi yoktur (1-14). Atriyal fibrilasyon tespit edildiğinde hastaların yaklaşık %15'inin inme geçirmiş olduğu tahmin edilmektedir (15). Bu yüksek inme oranları nedeniyle AF'nin erken tanısı ve inmeden korumak için etkili antikoagülasyonu gerekmektedir. Ayrıca bir diğer önemli durum ise AF'nin neden olduğu inmenin geri dönüşümsüz ciddi bir organik hasara yol açmasıdır (16-19). Atriyal fibrilasyona bağlı gelişen inmelerde fatal risk diğer inme sebepleriyle karşılaştırıldığında iki kat fazladır (18). Birçok

Çalışmada gösterilmiştir ki AF’de etkili oral antikoaglasyon tedavisi ile inmelerin üçte ikisinden korunulabilir.

Asemptomatik AF’nin son yıllarda uzun süreli kayıt yapabilen cihazlarla daha fazla oranda tespiti ile birlikte sıklığının sanılandan daha fazla olduğu ve inme açısından da önemli risk teşkil ettiği saptanmıştır.

Çalışmamızda 65 yaş ve üzerindeki önceden bilinen AF yks olmayan hastalarda 24 saatlik ambulator elektrokardiyografik monitorizasyon ile asemptomatik AF sıklığını ve bu hastalarda AF ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ATRİYAL FİBRİLASYON TANIMI

Atriyal fibrilasyon düzensiz atriyal aktivasyon ve bunun sonucunda gelişen etkisiz atriyal kontraksiyon olarak tanımlanmaktadır (20-25). Elektrokardiyogramda tipik olarak düzensiz R-R aralıkları, belirgin P dalgalarının yokluğu ve düzensiz atriyal aktivite izlenir. Normal sinüs ritminde izlenen düzenli P dalgalarının yerine değişken amplitüdü, düzensiz hızlı salınımlı dalgalar izlenmektedir. Bu dalgalar AV ileti sağlamsa düzensiz sıklıkta ventriküler yanıtı neden olur (26). Diğer bir deyişle AF elektrokardiyografik olarak, değişik yükseklik ve morfolojide, küçük ve düzensiz 'f' dalgaları ve düzensiz QRS kompleksiyle karakterizedir.

Atriyal fibrilasyonunun tarihçesine bakıldığında; ilk kez 1628 yılında William Harvey hayvanların atriyumlarındaki fibrilasyonu tanımlamıştır. Bundan yaklaşık 200 yıl sonra steteskopun icadıyla birlikte Robert Adams 1827'de mitral darlıkla düzensiz nabız varlığının ilişkili olduğunu, Hope ise 1839 yılında bu nabzın egzersiz ile düzensizliğinin arttığını saptamıştır. Atriyal fibrilasyonun patolojisinin yapı taşlarından olan AF'nin atriyumdaki çok sayıdaki odaktan kaynakladığını ise Engelman 1894'de saptamıştır. Einthoven'un 1900 yılında elektrokardiyogramı keşfiyle birlikte ilk kez 1909'da Lewis tarafından elektrokardiyogram ile gösterilmiştir (1). Yüzyıllar süren bu süreçte AF'nin klinik önemi 1982 yılında AF'nin basit bir aritmi olmadığı, mortalite ve morbiditeyi artırdığının gösterildiği Framingham çalışması ile ortaya çıkmıştır ve böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır (27, 28).

2.2.ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLAMASI

Atriyal fibrilasyon, epizodların süresine, sinüs ritmi nasıl sağlandığı ya da sağlanıp sağlanamadığına göre sınıflandırılabilir. 2006'da yayınlanan AF kılavuzunda basitleştirilmiş bir sınıflama kullanılmıştır (9). Paroksizmal, persistan, uzamış persistan ve kalıcı (permanent) AF olarak dört gruba ayrılmaktadır.

Paroksizmal AF'de sinüs ritminin atriyal fibrilasyona dönüştüğü epizodlar saniyeler – günler içinde kendiliğinden veya 7 gün içinde müdahale ile sonlanmaktadır. Epizodlar değişken

sıklıkta gelişmektedir. Persistan AF, 7 günden uzun süren ve spontan olarak sinüs ritmine dönmeyen, medikal tedavi veya kardiyoversiyon gerektiren durumları içermektedir. Uzamış persistan AF'de ise aritmi süresi 12 aya kadar uzamıştır. Eğer AF bir süredir devam ediyorsa ve kardiyoversiyon ile sonlanmazsa kalıcı veya permanent AF'den bahsedilir. Kardiyoversiyon endikasyonu bulunmayan ve/veya denenmemiş ve/veya hasta tarafından istenmeyen uzun süreli AF olguları da permanent (kalıcı) AF grubuna girer. Çok ileri yaşa sahip olup asemptomatik, çok geniş sol atriyumu ve kapak hastalığı olan, sinüs ritmi idamesinin sağlanamayacağı hastalarda ya da sol atriyal trombüsü nedeniyle kardiyoversiyon ile inme riski olup hız kontrolü planlanan hastalar da permanent AF grubunda değerlendirmelidir.

Bu sınıflamaya dahil edilmeyen lone AF ise klinik ve ekokardiyografik olarak kardiyopulmoner hastalığı, hipertansiyon, Diabetes Mellitusu olmayan 60 yaş altındaki bireylerde görülen atriyal fibrilasyondur (20, 21).

2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON EPİDEMİYOLOJİSİ

Atriyal fibrilasyon en sık görülen kalıcı kardiyak aritmidir. Yıllar geçtikçe de prevalansı ve insidansı artmaktadır (3). ABD'de yaklaşık 2,2 milyon yetişkinde paroksizmal ya da kalıcı AF izlendiği tahmin edilmektedir (2). Miyasaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada son 2 dekatta AF insidansında %12,6 artış tespit edilmiştir. Buradan yola çıkılarak 2050 yılında ABD'de 15,9 milyon insanın bu hastalıktan etkileneceği tahmin edilmektedir (3). Yaşlı nüfusun artması ile, AF sıklığı da artmaktadır. Bunun yanında AF, yaşlı hastalarda tek başına ortaya çıkmamakta, diğer yaşla ilişkili olan kardiyovasküler durumlar, akciğer hastalıkları ve kronik ya da terminal dönem hastalıklarla birlikte izlenmektedir (29, 30, 31). Nüfus yaşlandıkça da artan AF vakalarının ve AF'nin sebep olduğu serebrovasküler komplikasyonlarının önemli toplumsal maliyetlere neden olacağı açıktır (32). National Hospital Discharge Survey'e bakıldığında AF ile ilişkili hastane yatışları 1985 ile 1999 yılları arasında üç kat artmıştır (33). Bu eğilim 1990'lı yıllarda da devam etmiş, 1996 ile 2001 yılları arasında AF başvurularındaki göreceli artış %34'ü bulmuştur (29).

Atriyal fibrilasyon değişik klinik durumlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Tamamen asemptomatik (sessiz) olabileceği gibi, ciddi semptomlara da sebep olabilir (34). Bazı hastalar asemptomatiktir ve AF'nin sebep olduğu bir komplikasyonla ilk kez karşımıza çıkıyor olabilirler. Bu bulguyu destekleyen bir çalışmada akut inme tespit edilen, uzamış elektrokardiyogram monitorizasyonu yapılan hastalardan %16,1'inde AF saptanmıştır (35). Atriyal fibrilasyonun paroksizmal olabileceği ve belirli bir süre içinde tespit edilemeyeceği, asemptomatik olup tanı konulmamış olabileceği göz önünde alınırsa günümüzde kabul ettiğimiz prevalans ve insidans değerlerinin gerçek durumun altında olduğu düşünülebilir (34). Cardiovascular Health alışmasında AF olgularının %12'si yalnızca elektrokardiyogram taraması ile tespit edilmiştir ve bu vakaların büyük olasılıkla asemptomatik olduğu belirtilmiştir (36). Yine başka bir çalışmada AF'si olan 8 hastanın 30 gün monitorize takip edilmesi sonucunda bir hastanın AF'de iken hiç semptom tariflemediği, diğer 5 hastanın da semptomatik ve asemptomatik AF atakları olduğu gözlenmiştir (37).

Atriyal fibrilasyon bir zamanlar diğer kardiyovasküler hastalıklar için sadece bir belirteç olarak kabul edilmesine rağmen, artık inme ile ilişkisi nedeniyle önem kazanmıştır (38). Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme riskinde ciddi bir artış saptanmıştır (39). Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada inmeli hastalarda % 24 oranında AF izlenmiştir (40). Atriyal fibrilasyonun inmeden bağımsız olarak bilişsel fonksiyon bozuklukları ile de bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (41). Aynı zamanda morbidite ve hatta mortalitede artık bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (42-44). Bu nedenlerle sessiz AF'ler de semptomatik AF'ler kadar önemlidir.

TEKHARF çalışmasının verilerinden yola çıkılarak 2008 yılında yayınlanan bir araştırmada, ortalama 9,9 yıllık takip sonunda ülkemizde tahmini kronik AF insidansının yılda 35 bin (22 bini kadında), prevalansının 310 bin (200 bini kadında) olduğu belirtilmiştir (45). Beklenenin aksine AF'nin erkekte kadına göre 1/7 oranında daha az geliştiği ve 2/5 oranında daha düşük prevalans sergilediği izlenmiştir (45). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda toplam mortalite yılda 100 kişide 6,8 bulunurken, sağ kalım iki cinsiyette de 5-9 yıl arasında saptanmıştır (45). Ülkemizde de diğer toplumlardaki gibi AF insidansı yıllar geçtikçe artmakta, AF'nin sebep olduğu inme riski, mortalite ve morbitede artış nedeniyle ciddi toplumsal bir yük oluşturmaktadır.

2.4. ATRİYAL FİBRİLASYON RİSK FAKTÖRLERİ

Atriyal fibrilasyon oluşumunda etken olan birçok faktör tanımlanmıştır. Geri dönüşümlü nedenler arasında kısa sürede fazla alkol alımı, kadiyotorasik ve nonkardiyak cerrahi, miyokard infarktüsü, perikardit, miyokardit, hipertiroidizm, pnömoni ve pulmoner emboli tanımlanmıştır (46-49).

Tablo 2.4: Atriyal fibrilasyon etyolojisinde rol oynayan etkenler

<p>1)Elektrofizyolojik anomaliler: -Artmış Otomatisite (Fokal AF) -İleti anomalileri (Reentry)</p> <p>2)Atriyal basınç artışı: -Mitral ve triküspit kapak hastalığı -Koroner arter hastalığı -Semilunar kapak anomalileri -Sistemik veya pulmoner hipertansiyon (pulmoner emboli) -İntrakardiyak tümör veya trombus</p> <p>3)Atriyal iskemi: -Koroner arter hastalığı</p> <p>4)İnflamatuar veya infiltratif atriyal patoloji: -Perikardit -Amiloidoz -Miyokardit -Yaşla indüklenen atriyal fibrotik değişiklikler</p> <p>5)İlaçlar: -Alkol -Kafein</p>	<p>6)Endokrin Bozukluklar: -Hipertiroidizm -Feokromositoma</p> <p>7)Otonomik tonus değişiklikleri: -Artmış parasempatik aktivite -Artmış sempatik aktivite</p> <p>8)Postoperatif: -Kardiyak, pulmoner, ösefageal</p> <p>9)Nörolojik durumlar -Subaraknoid hemoraji -Nonhemorajik major inme</p> <p>10)İdiopatik(lone AF)</p> <p>11)Ailesel</p>
---	--

Atriyal fibrilasyon çoğunlukla kardiyovasküler risk faktörleri ve aritmiyle birlikte komplikasyon riskinin arttığı hastalıklarla bir arada olmaktadır. Atriyal fibrilasyon için sık predispozan faktörler; kardiyovasküler (hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak

hastalığı, Diabetes Mellitus, vasküler hastalıklar) ve kardiyovasküler olmayan (akciğer hastalıkları, enfeksiyon) risk faktörlerini içermektedir (50). Bazı risk faktörleri atriyal fibrilasyon gelişiminde daha önemli yer tutmaktadır. Framingham Heart çalışması, Cardiovascular Health çalışması ve Manitoba Follow-Up çalışmasında konjestif kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalıkları AF gelişmesinde yüksek riskli durumlar olarak belirtilmiştir (5, 44, 51).

Hastaların mevcut AF riskini belirlemek amacıyla bazı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Framingham çalışması AF gelişimi için yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sistolik kan basıncı, hipertansiyon tedavisi, PR aralığı, klinik olarak önemli üfürüm, konjestif kalp yetmezliğinden oluşan bir risk skoru yayınlamıştır. Ekokardiyografik ölçümlerin bu riski küçük oranda etkilediği belirtilmiştir (52). ARIC çalışması da yaş, ırk, ağırlık, sigara içiciliği, sistolik kan basıncı, hipertansiyonda ilaç kullanımı, prekordiyal üfürüm, sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyum büyüklüğü, Diabetes Mellitus, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinden oluşan skorlamanın AF gelişiminde belirleyici olduğunu göstermiştir (53). Yine ARIC çalışması yeni ortaya çıkan AF hastalarının hipertansiyon, obezite, Diabetes Mellitus, sigara gibi ortak kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olduğunu göstermiştir (54).

2.4.1.Yaş

ABD' de yapılan üç büyük epidemiyolojik çalışmada da kanıtlandığı üzere AF prevalansı yüksek oranda yaşa bağlıdır (5, 55, 56). Atriyal fibrilasyon insidansı çarpıcı bir şekilde yaşla birlikte artmaktadır (36, 51). Framingham çalışmasında 50 yaşından sonra her dekatta insidans ikiye katlanmakta ve 80 yaşında % 10 oranına ulaşmaktadır (4). İleri yaşa kadar yaşayan insanların giderek daha fazla sayıya ulaşmasıyla da bu halk sağlığı sorunu giderek artmaktadır (34). SAFE çalışmasında da 65 yaş ve üzerindeki hastalarda AF prevalansı % 7,2, 75 yaş ve üzerindeki hastalarda % 10,3 saptanmıştır (57). 50-59 yaşları arasındaki hastalarda %0,5–0,9 oranında AF öyküsü varken, bu hastaların dokuzuncu dekatta % 6,7-13,2 oranında AF'ye sahip olduğu izlenmiştir (4, 5, 41). ATRIA çalışmasında tüm yaş gruplarında AF prevalansı %0,95 iken, 55 yaştan gençlerde %0,1'e kadar düşmekte, 80 yaş ve üzerindekilerde %9,0 kadar çıkmaktadır (58). Yaşla birlikte arttığı gösterilmiş AF sıklığından atriyal

miyokardiyumdaki değişiklikler ve iletim sistemindeki dejenerasyonun sorumlu olabileceği belirtilmiştir (9).

2.4.2.Cinsiyet

Atrial fibrilasyon gelişiminde cinsiyet önemli bir rol oynamaktadır, herhangi bir yaşta AF riski erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (36, 51, 59). Framingham Heart çalışmasının verileri zamanla erkeklerde AF prevalansının arttığını desteklemektedir. 1968 ile 1989 yılları arasında Framingham Heart Study popülasyonunda erkeklerde AF prevalansının %3,2'den % 9,1'e çıkarak üçe katlandığı izlenmiştir (55). Bir diğer büyük çalışma olan Cardiovascular Health çalışmasında 65 yaş ve üzerindeki hastalarda AF prevalansı erkeklerde %6,2 ve kadınlarda % 4,8 olarak saptanmıştır (5). Bu çalışma sonuçlarını destekler nitelikte bir diğer çalışmada tüm yaşam boyunca AF gelişme riski 40 yaşın üzerindeki 4 erkek ve kadından 1'inde görülmektedir (60).

Her ne kadar atriyal fibrilasyonun yaşa spesifik prevalansının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu bilinse de daha yüksek yaş gruplarında kadınlardaki AF prevalansı erkeklerdekini yakalamaktadır. Cardiovascular Health çalışmasında 65 ile 69 yaş arasındaki erkeklerdeki AF prevalansı kadınlardakilerden daha yüksektir (Erkeklerde % 5,8, kadınlarda %2,8).70 ile 79 yaşlarında ise her iki cinsiyette de prevalans eşitlenmektedir (Erkeklerde %5,9,kadınlarda %5,8) (5). Atrial fibrilasyondaki kadınların mutlak sayısının erkeklere göre daha fazla olmasının sebebinin de kadınların daha uzun yaşamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak AF'nin yaşlı kadınlarda yaşlı erkeklere göre daha az önemli bir hastalık olarak kabul edilmemelidir (34).

2.4.3.Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığının akut miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği ile komplike olmadığı durumlarda AF ile ilişkisi zayıftır. Akut miyokard infarktüsünde muhtemelen atriyal iskemi ya da kalp yetmezliğine ikincil atriyal gerilmeye bağlı %6-10 arasında geçici AF oluşmaktadır (61-64). Bu hastalar ileri yaş ve kalp yetmezliği gibi komorbiditeler nedeniyle çoğunlukla kötü prognoza sahiptir. Kronik stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda AF

insidansı daha da düşüktür (65, 66). Anjiyografi ile dokümente edilmiş koroner arter hastalığı olan 18,000 hastanın katıldığı Coronary Artery Surgical Study (CASS)'da AF sadece %0,6 hastada saptanmıştır (65). Bu hastaların büyük olasılıkla kronik AF'li hastalar olduğu, paroksizmal AF sıklığının daha fazla olabileceği belirtilmiştir. Atriyal fibrilasyonla koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında bir fark izlenmemiştir. Ancak önemli bir bulgu olarak CASS'da stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda AF'nin mortalite artışında bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır (65).

Atriyal fibrilasyonun prevalansındaki artışın arkasındaki klinik faktörlerden birisi de miyokard infarktüsü sonrası sağ kalımın artmasıdır. Buna ek olarak kardiyotorasik cerrahi sonrası sağkalımdaki artış da postoperatif atriyal fibrilasyon prevalansındaki artışa katkıda bulunmaktadır (67). Framingham Heart çalışmasında 1968 ile 1989 yılları arasında miyokard infarktüsü geçirenlerdeki AF prevalansı %4,9'den %17,4'e yükselmiştir. Bu çalışmada miyokard infarktüsü saptanan erkeklerin %26'sına ve kadınların %13'üne AF'nin eşlik ettiği izlenmiştir (51). Erkeklerde önceki miyokardiyal infarktüs öyküsü önemli ölçüde AF riskini artırmaktadır (44, 51). Atriyal fibrilasyon %10 oranında akut miyokard infarktüsü ile komplike olmakta ve bunun sonucunda daha şiddetli infarktlar meydana gelmektedir (68, 69). Son yıllarda miyokard infarktüsünde sağkalımın artmasıyla birlikte, görülen AF sıklığında da artış izlenmiştir. Ancak son yıllardaki revaskülarizasyon işlemlerindeki gelişmeler ile iskeminin tetiklediği AF'nin görülme sıklığında bir miktar azalma gözlenmiştir. Tromboliz uygulanması sonrasında akut miyokard infarktüsündeki AF insidansının azaldığının gösterildiği çalışmada bu durumu desteklemektedir (70). Bir başka çalışmada ise toplumda en sık görülen komorbiditelerden koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinin acil medikal müdahalesinin % 3–6'sında AF saptanmıştır (71).

Atriyal fibrilasyon bu klinik durumlarda sistemik inflamasyon, kardiyovasküler ve hemodinamik strese ikincil olarak sol atriyal ve/veya pulmoner venöz yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmeyle meydana gelmektedir (34).

2.4.4.Hipertansiyon

Hipertansiyon birçok çalışmada tutarlı bir şekilde AF riskini arttıran bir durumdur (5, 44, 51). Atriyal fibrilasyon ve inme için bir risk faktörü olarak hipertansiyon özel bir öneme sahiptir. Hipertansiyona sıklıkla arteriyel sertlik ve hipertrofi ile diyastolik disfonksiyonu içeren sol ventriküldeki kompensatuar değişiklikler eşlik etmektedir (34). Sol ventrikül diyastolik basınçtaki artış sol atriyum ve pulmoner venlere yansımakta, bu durum da gerilme ve hipertrofiyi içeren yapısal ve fonksiyonel değişikliklere, atriyal elektrofizyolojide değişikliklere ve belki atriyal nörohumoral regülasyon bozukluğuna yol açarak AF'ye katkıda bulunmaktadır (34).

Atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon arasındaki sıkı ilişki göz önüne alındığında hipertansiyon oluşumunun engellenmesi ve etkin tedavisinin yapılması ile birçok AF vakasının meydana gelmesi engellenebilir. Bunu destekler nitelikte bir çalışmada hipertansiyon hastalığının eradike edilmesi ile erkek ve kadınlardaki AF vakalarının da %14 oranında azalacağı öngörülmüştür (51).

2.4.5.Konjestif Kalp Yetmezliği, Kalp Kapak Hastalıkları

Kalp kapak hastalığı (36, 51, 72), konjestif kalp yetmezliği (36, 72), kardiyomiyopatisi (73, 74) olan hastalarda da AF riski artmıştır. Romatizmal kalp hastalığı, gelişmiş ülkelerde artık nadir görülmesine rağmen, AF prevalansındaki artışla yakından ilişkilidir (75, 76). Önemli darlık veya yetersizliğe yol açan herhangi bir kapak lezyonu AF gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ciddi mitral yetmezliğinin eşlik ettiği mitral kapak prolapsusu ve flail mitral kapağı olanların alındığı bir çalışmada AF gelişme hızının yılda %5 olduğu saptanmıştır (77). Bu çalışmada hastaların 65 yaşın üzerinde olması ve sol atriyum boyutunun 50 milimetrenin üzerinde olması önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.

Atriyal fibrilasyon ile kalp yetmezliği çoğunlukla birlikte görülür, her biri diğerinin oluşumunu tetikleyebilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda AF prevalansı kalp yetmezliği şiddetine bağlı olarak kısmen değişkenlik gösterebilir. Kalp yetmezliğinin şiddeti arttıkça AF görülme sıklığı da artmaktadır. Bir diğer durum olan hipertrofik kardiyomiyopatilerde de

%10-28 arasında hastada AF saptanmıştır (78-80). Bu hastalarda AF'nin prognostik önemi açık değildir, bazı çalışmalarda kötü prognoz gösterilmişken (80) bazı çalışmalarda mortalite artışı gösterilememiştir (79).

2.4.6.Kardiyak ya da Kalp Dışı Cerrahi Sonrası

Atriyal fibrilasyon cerrahi sonrasında en sık görülen ritim bozukluğudur. Atriyal fibrilasyon CABG sonrası erken dönemde %30-40, kapak cerrahisi sonrası %37-50, CABG ile birlikte kapak replasmanı yapılanlarda %60 oranında izlenmektedir (81-85). Atriyal fibrilasyon önemli oranda hastane yatışlarını uzatmakta, CABG sonrası maliyeti ekstra artırmaktadır (86, 87).

Atriyal fibrilasyon kalp transplantasyonu yapılmış hastalarda bir rejeksiyon göstergesi olabilir. Çalışmalarda kardiyak tranplantasyon sonrası denerve kalpte özellikle de önemli rejeksiyon varlığında %10-24 arasında AF izlenmiştir (84, 88). Çoğunlukla ataklar ilk iki haftada gerçekleşmektedir, iki haftadan sonra gelişen AF'nin ölüm riskinde artışla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (88, 89).

Kardiyak cerrahi ile karşılaştırıldığında nonkardiyak cerrahi sonrası AF daha az görülmektedir. Dört bin yüz seksen bir hastanın katıldığı nonkardiyak cerrahi öncesinde sinüs ritminde olan 50 yaş üstündeki hastaların dahil edildiği bir çalışmada perioperatif AF insidansı %4,1 saptanmıştır (86). Bu hastalarda atakların çoğunlukla cerrahi sonrası ilk üç günde olduğu izlenmiştir. İntratorasik cerrahi sonrası diğer nonkardiyak cerrahilere göre AF görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır.

2.4.7.Diabetes Mellitus ve Obezite

Bazı çalışmalarda Diabetes Mellitus ve obezitenin AF riskini artırdığı gösterilmiştir (5, 44, 51). Kapak hastalığı olmayan 4700 hastanın katıldığı Framingham Heart çalışmasında çok değişkenli analizlerde Diabetes Mellitusun AF riskini arttırdığı gözlenmiştir (51). Diabetes Mellitusda sol ventrikül kitlesinde ve arteriyel sertlikteki artışın olası mekanizmalar olduğu ortaya konulmuştur (90).

Obezite ve AF arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda bu iki durum arasında güçlü bir ilişki gösterilmişken (44, 91-93), bazı çalışmalarda ise herhangi bir ilişki gösterilememiştir (36, 51). Önceki Framingham çalışmasında obezitenin AF ile ilişkisi olmadığı desteklenmesine rağmen aynı grubun yeni yayınlarında beden kitle indeksi ile AF gelişimi arasında sol atriyal genişlemenin aracılık ettiği düşünülen güçlü bir ilişki gösterilmiştir (94).

Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, obezite ve dislipidemi varlığını içeren metabolik sendromun da AF riskini artırdığı düşünülmektedir. Japonya'da yapılan 28,449 hastanın katıldığı bir çalışmada metabolik sendrom ile AF gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş, ortalama 4,5 yıllık takip sonrasında metabolik sendrom kriterlerini sağlayan 4544 bireyden 265'inde AF gelişmiştir (95).

2.4.8. Akciğer Hastalıkları

Cardiovascular Health çalışmasında akciğer hastalıkları AF için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmişken Framingham Heart çalışmasında bu durum desteklenmemiştir (36, 51). Bu büyük çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlarla birlikte pulmoner embolisi olan hastalarda AF %10 ile %14 arasında izlenmiştir (96, 97). Derin ven trombozu olanlarda 16 yıllık takipte ilk 6 ayda AF riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (98). Sleep Heart Health çalışmasında da AF gelişimi uyku apnesi olmayanlara göre uyku apnesi olanlarda 4 kat fazla saptanmıştır (99). Paroksizmal AF ve uyku apne sendromu olan 39 hastanın alındığı bir çalışmada 12 aylık takipte devamlı pozitif basınçlı ventilasyon ile AF rekürrensini azaldığı izlenmiştir (100).

2.4.9. Genetik Faktörler

Atriyal fibrilasyon gelişiminde genetik faktörler nadir sebeplerdendir. İspanyada AF saptanan bir ailede otozomal dominant kalıtım saptanması AF'nin genetik bir kökeninin de olabileceğini düşündürmüştür (101). Yaşayan aile bireylerinin yarısında AF izlenmiş ve 10.kromozomda defekt saptanmıştır (101). Bu kromozom üzerinde alfa ve beta adrenerjik reseptörler ile G-protein reseptör kinazı kodlayan genler bulunmaktadır. Bunun yanında başka bir otozomal dominant geçişli AF saptanan ailede ise 6q14-16'da defekt saptanmıştır (102).

Chen ve arkadaşları 2003 yılında büyük bir Çinli ailede otozomal dominant geçişli lone AF saptamış ve buna sebep olan mutasyonun 11p15.5 kromozomundaki KCNQ1 geni olduğu bulmuşlardır (103). KCNQ1 geni gibi KCNE2 geni de kardiyak potasyum kanallarındaki porları kodlamaktadır (104, 105). Bu genlerdeki defektler AF oluşumunda tetikleyici rol oynamaktadırlar.

Atriyal fibrilasyon prevalansında etnik farklılıklarda mevcuttur, beyaz olmayanlarda beyazlardan daha az sıklıkta AF görülmektedir (106). Genetik farklılıkların atriyal membran ve atriyal iletim sistemindeki kararlılığı etkileyerek ırklar arasındaki AF gelişimi açısından farka sebep olabileceği belirtilmiştir (107).

2.4.10.Ekokardiyografik Anormallikler

Bazı ekokardiyografik anormallikler AF riskinde artışa işaret etmektedir. Sol atriyum boyutu AF gelişiminde bağımsız bir belirleyicidir (36, 108). Genişlemiş sol atriyum ve atriyal gerilme yükselmiş doluş basınçları ile ilişkilidir ve AF gelişmesinde nihai ortak yolu temsil eder (109, 110). Sol atriyal dilatasyon sadece AF gelişmesi için belirleyici değil, atriyal gerilmeye zemin hazırlayan vasküler durumların göstergesi olabilir. Bu durumlar içinde hipertansiyon, azalmış vasküler kompliyans, artmış arteriyel sertlik, inflamasyon, serbest oksijen radikallerinin aktivasyonu, diyastolik disfonksiyon sayılabilir (34). Bir retrospektif çalışmada sol ventriküler diyastolik disfonksiyon ile AF ilişkisi gösterilmiştir (111). Obezite, uyku apne sendromu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp kapak hastalıkları sol atriyal genişleme ile ilişkilidir ve AF'ye eğilimi artırmaktadır (109, 112-116).

Sol ventriküler anormallikler, özellikle azalmış sol ventriküler fraksiyonel kısalma, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve sol ventrikül duvar kalınlığında artış AF gelişimini desteklemektedir (72, 108).

2.4.11.Diğer Nedenler

Hipertiroidizm AF riskini artırmaktadır (117). Klinik hipertirodisi olan 40,628 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %8,3'ünde atriyal fibrilasyon ya da flutter izlenmiştir (118).

Bu hastalarda da 60 yaşın üzerinde AF görülme oranı %10-20 iken,40 yaşın altında bu oran %1'dir. Hipertiroidinin bu etkisinden beta adrenarjik tonustaki artış sorumlu olabilir. Tiroid hormonlarındaki yükseklik otomatisiteyi ve pulmoner venlerdeki miyositlerde trigger aktiviteyi artırarak, ektopik atımlara sebep olup AF'yi başlatabilir (119). Subklinik olarak tariflenen düşük tiroid stimulan hormonu, normal serum tiroid hormon konsantrasyonları durumunda da AF riski artmıştır (120-122). Bir prospektif çalışma da 60 yaş üzerindeki önceden AF öyküsü olmayan 2007 hasta 10 yıl boyunca takip edilmiş, düşük serum TSH konsantrasyonu olanlar normal olanlara göre AF açısından daha yüksek riskli bulunmuştur (120).

Kronik böbrek yetmezliği de AF riskini artırmaktadır. İki yüz otuz beş bin hastanın katıldığı bir çalışmada glomerüler filtrasyon hızı düşük olanlarda AF gelişimi daha fazla saptanmıştır (123). Yine 10,328 hastanın katıldığı ARIC çalışmasında da glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça AF görülme sıklığının arttığı izlenmiştir (124). REGARDS çalışmasında da kronik böbrek yetmezliği olanlarda iki ya da üç kat AF riski artmıştır (125).

Alkol tüketimi Cardiovascular Health çalışmasında düşük AF riski ile ilişkili saptanmıştır (36). Bununla birlikte alkolizm yokluğunda bir anda aşırı alkol alımı AF gelişimini tetikleyebilir (126).

2.5. ATRİYAL FİBRİLASYON PATOFİZYOLOJİSİ

Atriyal fibrilasyon birçok faktörden etkilenen karmaşık ve bir o kadar da tam anlaşılammış bir patofizyolojiye sahiptir. Atriyal fibrilasyonun altında yatan mekanizmalar çok çeşitlidir, bireyler arasında da farklılık göstermektedirler (127).

Klinik AF'nin temel belirleyicileri olarak üç halka gösterilmektedir. En dış halka etiyolojik faktörlerden oluşur ve AF oluşumunda tetikleyici etkenlere sahiptir. İkinci halka atriyal yeniden şekillenme olarak tanımlanmıştır. İç halka ise AF oluşumundan ve devamından sorumlu temel aritmi mekanizmalarını içermektedir (128).

Temel olarak bakıldığında yapısal ve/veya elektrofizyolojik anormallikler anormal uyarının oluşumu ve/veya yayılımını sağlayarak atriyal dokuda değişiklik yapıp AF oluşumunu

sağlamaktadır (129). Bu anormalliklere çeşitli patofizyolojik mekanizmalar neden olmaktadır. Bu mekanizmalar atriyal yapısal anormallikler, elektrofizyolojik mekanizmalar, otonom sinir sisteminin etkileri ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin etkileri olarak dört başlık altında incelenebilir.

2.5.1 Atriyal Yapısal Anormallikler

Atriyal yapının herhangi bir nedenle bozulması AF'ye yatkınlığı artırmaktadır (20-23). Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopatiler, kalp yetmezliği gibi durumlar inflamasyon, fibrosiz, hipertrofi gibi bazı değişiklikler ile ilişkili olup bu değişiklikler sol atriyum basıncında artışa, atriyal dilatasyona, artmış duvar gerilimine neden olmaktadır (129). Pulmoner venlerde gerilmeye duyarlı iyon kanalları bulunmaktadır. Atriyal duvar geriliminin artmasıyla birlikte bu iyon kanalları aktive olmakta, membran potansiyeli değişerek pulmoner venlerden hızlı uyarı çıkmakta, bu da AF oluşumuna zemin oluşturmaktadır (130). Bu durum kalp yetmezliği ve mitral yetmezliğinde gelişen AF'de artmış duvar geriliminin mekanizmasını açıklayabilir.

Atriyal fibrilasyon oluşumundaki ana mekanizma deneysel olarak da oluşturulabilen miyokardiyal fibrosizdir (131). Atriyum yapı olarak profibrotik sinyallere çok duyarlıdır ve ventriküllerden daha fazla fibroblast barındırmaktadır (129). Atriyal gerilim ile aktive olan ve profibrotik faktörler içeren renin anjiyotensin aldosteron sistemi ile yaş, inflamasyon ve genetik faktörler de oksidatif hasara yol açarak atriyal fibrosiz oluşumunu desteklemektedir (129). Atriyal fibrilasyon oluşumunda atriyal yeniden şekillenme de önemli rol almaktadır. Atriyal yeniden şekillenme AF oluşumunu destekleyen atriyal yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içermektedir (128). Yeniden şekillenme, özellikle iyon kanalları ve iyon taşıyıcı sistemler üzerinden atriyal elektriksel özellikleri değiştirerek atriyal fibrosize yol açar, böylece atriyal yapıyı ve otonomik kontrolü değiştirerek AF gelişimini desteklemektedir (128). Bu süreçler AF oluşumuna elektriksel reentri dalgaları ya da tetikleyicileri ortaya çıkararak sebep olmaktadır (132, 133). Atriyal fibrilasyonun kendisi de yeniden şekillenmeye yol açmaktadır (127, 134). Bu etkisini L tipi Ca kanallarında akımı azaltarak refraktör dönemi kısaltarak, diğer taraftan K kanallarının akımını artırarak, fibrosize bağlı ileti bozuklukları yaparak, atriyal dilatasyon, kalsiyumun kullanımındaki değişiklikler ve bozukluklar ile

gerçekleştirmektedir (127, 134). Atriyal fibrilasyonun ilk klinik semptomları da asemptomatik aritmi epizodları da çoğunlukla yeniden şekillenmeden aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkmaktadır (135). Atriyal fibrilasyonun kendisi ya da altta yatan hastalığın kötüleşmesi ile yapısal değişiklikler indüklenmekte, AF ilerleyici bir hastalık haline gelmektedir (136). Sinüs ritmi sağlansa bile bazı hastalarda atriyumun mekanik fonksiyonları geri kazanılamamakta, bu durumun atriyal yeniden şekillenmenin sonucu olduğu ve AF süresiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (137).

2.5.2. Elektrofizyolojik Mekanizmalar

Altta yatan risk faktörlerine bakılmaksızın atriyal miyokarddaki elektrofizyolojik değişiklikler AF gelişmesinde önemli yer kaplamaktadır. Atriyal fibrilasyon başlamak için bir tetikleyiciye, süreklilik içinde uygun anatomik substrata ihtiyaç duymaktadır (129). Bu tetikleyici odaklar sıklıkla sol atriyumdan pulmoner venlere yönelmiş uzantılardan kaynaklanmaktadır (129). Atriyal fibrilasyon, reentri ve / veya hızlı fokal ektopik uyarılar ile oluşmaktadır (138). Holter monitorizasyonu ile yapılan birçok çalışmada paroksizmal AF ataklarının büyük kısmının bir atriyal erken vuru ile tetiklendiği izlenmiştir (139-141). Atriyumlardaki lokal ektopik uyarılar, tek lokalize reentri halkası veya çok sayıda reentri halkası ile düzensiz atriyal cevap oluşturmaktadır. Tek bir dalga izlenen atriyal fluttera rağmen AF’de çok sayıda küçük dalgalar izlenmektedir. Hayvan modellerinde de ektopik fokal uyarıların bu tetikleyici odaklarda uyarıyı başlatarak AF’yi başlattığı izlenmiştir (142-144). Atriyum hücrelerinde oluşan ilk uyarıdan sonra çok sayıda reentri çemberleri oluşmakta ve AF’nin devamını sağlamaktadır. Atriyal fibrilasyon belirlenebilir olduğunda atriyum miyokardındaki refraktör periyod kısalmıştır. Bu nedenle hızlı yeniden aktive olabilme özelliğine sahip olmaktadır. Bununla birlikte pulmoner ven miyositlerindeki kalsiyum kanallarının inaktivasyonu büyük olasılıkla depolarize dinlenme potansiyellerine yol açmakta, bu durum da reentriye sebep olmaktadır (129). Ayrıca kısalmış aksiyon potansiyeli ve pulmoner ven miyositlerindeki cevapsızlık da reentri oluşumunu desteklemektedir (144). Fokal tetikleyicilerin esas yeri pulmoner venler olmakla birlikte nadiren sol atriyum arka duvarı, Marshall ligamenti, koroner sinüs, vena kava, septum ve apendiksten kaynaklanabilmektedir (129).

Paroksizmal AF çoğunlukla kronik AF'den önce gelişmektedir. Bir kez AF geliştikten sonra sadece 5 dakika içinde AF'nin devam etmesini teşvik eden geçici elektrofizyolojik değişiklikler gelişmeye başlamaktadır. Atriyal fibrilasyondaki atriyumun elektriksel yeniden şekillenmesi nedeniyle atriyum refraktörlüğünde ilerleyici bir düşüş olmaktadır (145). Elektriksel yeniden şekillenme AF'nin refraktörlüğünü değiştirmesi ile tetiklenen yüksek hızdaki elektriksel aktivasyon sonucu oluşmaktadır (146). Sinüs ritmi sağlandıktan sonra bu elektriksel yeniden şekillenmenin yavaş yavaş geri döndüğü sanılmaktadır (147, 148). Elektriksel yeniden şekillenme ve atriyal refraktör periyodtaki kısalmanın L tipi Ca kanallarındaki protein içeriğinin azalmasına bağlı gelişebileceği düşünülmektedir (149).

Diğer taraftan hiperkalsemi ya da digoksin alımı gibi durumlarda gözlenen sitozolik kalsiyum artışı da elektriksel yeniden şekillenmeyi artırmaktadır (150, 151). Digoksin, sodyum kalsiyum kanalını aktive ederek intrasellüler kalsiyumu artırdığı gibi vagotonik aktivitesinden bağımsız olarak AF süresi ve indüklenebilirliğinde artışa yol açmaktadır (152). Sarkoplazmik retikulumdan Ca kaybı da AF oluşumunu tetikleyebileceği belirtilmiştir.

Aynı zamanda atriyumdaki intersellüler gap junctionlarda da bir takım değişiklikler olmaktadır. Atriyal fibrilasyon varlığında konneksin 43'ün ekspresyonunda ve dağılımındaki artış, konneksin 40'ın dağılımındaki heterojenitede artış meydana geldiği izlenmiştir (153, 154).

2.5.3.Otonomik Sinir Sisteminin Rolü

Otonom uyarı AF oluşumunu destekleyebilmektedir (155). Hem parasempatik hem de sempatik uyarı AF'yi tetikleyebilir (156, 157). Bu etkilerini asetilkolinin spesifik potasyum kanallarını aktive ederek atriyal aksiyon potansiyel süresini kısaltarak reentriye yatkınlık yaratmak şeklinde ve sempatik uyarının otomatisite ve tetikleyici aktiviteyi artıran intrasellüler kalsiyumda artışa neden olması ile sağlamaktadırlar (129).

Yine özel bir grup olan vagal ilişkili AF yapısal olarak normal kalbe sahip bazı hastalarda özellikle yemek sonrası ve uyurken gelişen artmış parasempatik durum sonucu oluşabilir (158). Bunun yanında egzersiz ile artan adrenerjik uyarı da AF oluşumunu teşvik etmektedir (159).

2.5.4.Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Tüm bu etkenlerin yanında renin -anjiotensin-aldosteron sisteminin de AF oluşumunda rolü bulunmaktadır. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi atriyum ve ventrikülde yapısal ve elektrofizyolojik etkileri ile AF'ye yatkınlığı artırmaktadır (160, 161). Anjiotensin 2 konsantrasyonu ve kardiyak ACE'nin overekspresyonunun arttığı durumlarda, aldosteron ise anjiotensin 2 ile ilişkili olarak atriyal dilatasyonu ve fibrosizi artırarak AF'ye yatkınlığı artırmaktadır (129).

2.6.ATRİYAL FİBRİLASYONUN BELİRTİLERİ VE KLİNİK ETKİLERİ

Atriyal fibrilasyon gelişimi hastalar arasında kişisel farklılıklar göstermekte, bazı hastalarda hiç semptom olmazken bazılarında yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı, hipotansiyon, senkop ya da kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilir (162). Atriyal fibrilasyonda görülen en sık semptom yorgunluk hissidir. Atriyal fibrilasyon gelişimi genellikle altta yatan kalp hastalığı alevlenmesi ile ilişkilidir, ya bir sebep ya da hastalığın kötüleşmesinin bir sonucudur (46, 163). Sessiz, şimdiye kadar tanı almamış AF vakaları, inme ya da kalp yetmezliği gibi AF ilişkili ciddi komplikasyonlar geliştikten sonra tanı alabilir. Atriyal fibrilasyon varlığı, inme ve tromboemboliye bağlı mortalite ve morbidite riskinde artış, konjestif kalp yetmezliği gelişimi, yaşam kalitesinde azalma, yüksek sağlık bakım maliyeti ve halk sağlığı yükü ile ilişkilidir (71, 164).

Atriyal fibrilasyonun klinik etkileri inme riski, gelişen kalp yetmezliği ve mortalitedeki artış şeklinde 3 başlık altında incelenebilir.

2.6.1.İnme ve Kognitif Disfonksiyon

Atriyal fibrilasyon inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Atriyal fibrilasyon tespit edildiğinde bu hastaların yaklaşık %15'inde inmenin var olduğu tahmin edilmektedir (15).

İnme gelişimi ülkelerde ölüm nedenleri arasında 3. sırada yerini almaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine bakıldığında her yıl 15 milyon insan inme geçirmektedir. Bunların üçte biri ölürken, diğer üçte biri ise tüm toplum sağlığını önemli oranda etkileyen kalıcı sekele

sahip olmaktadır. Bu nedenle inmeden korunmada etkin antitrombotik ilaç kullanımı çok önemlidir (165).

Yaşa göre düzeltilmiş inme insidansı koroner arter hastalığı ile ikiye, hipertansiyonla üçe, konjestif kalp yetmezliğiyle dörde katlanmasına rağmen AF'nin inme riskini beş kat artırdığı görülmektedir (4). 80 yaşın üzerinde AF iskemik inme riskini artıran en önemli kardiyovasküler patolojidir (165). Yaşla birlikte AF arttığı gibi, tüm nedenlere bağlı inme riski de artmaktadır. Framingham Heart çalışmasında 50-59 yaşları arasındaki genç grupta inme risk faktörleri olarak % 50 oranında hipertansiyon saptanmışken AF'nin risk faktörü olduğu hastaların oranı ise sadece % 1,5'dir. 80-89 yaşları arasındaki yaşlı grupta ise inme olayının risk faktörlerinden AF dramatik bir şekilde %23,5'e yükselmekte, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı oranı düşmektedir (4). Bu çalışmada artan yaşla birlikte gelişen inme oranlarının artan AF'ye bağlanabileceği belirtilmiştir (4). Diğer çalışmaların verileri incelendiğinde de yaklaşık 75000 yeni inme ya da tüm inmelerin % 15'i AF ile ilişkili bulunmuştur (166, 167).

Atriyal fibrilasyona bağlı gelişen inmeler diğer inme türlerinden daha şiddetli ve yıpratıcıdır (168). Atriyal fibrilasyona bağlı gelişen inmelerde fatal risk diğer inme sebepleriyle karşılaştırıldığında iki kat fazladır ve bu hastaların hastanede kalış süresi uzamakta ve sonraki dönemlerde tekrarlayan inmeler sık görülmektedir (18).

İlk atriyal fibrilasyon atağından sonra gelişen yaşa göre düzeltilmiş inme riski kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (169, 170). Atriyal fibrilasyon gelişimi ciddi sekellerle ilişkili olabilir ama kadınlar üzerindeki zararlı etkisi erkeklerden daha fazla görünür (34). Atriyal fibrilasyon sonrası gelişen inmenin kadınlardaki mortalitesi erkeklere göre önemli oranda yüksek saptanmıştır (169). Kadınların daha ileri yaşlara kadar yaşayabilmesi nedeniyle yaşlı kadınların daha fazla sayıda AF ile ilişkili inmeye maruz kalmaları beklenebilir (34).

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda semptomatik olmadan da tromboembolik olaylar gelişebilir. Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF) çalışmasında normal nörolojik fizik muayeneye sahip AF'si olan hastaların %15'inde bilgisayarlı tomografi

tetkikinde inme ile uyumlu görünüm saptanmıştır (171). Asemptomatik olan hastalardaki bu inme riski nedeniyle sessiz AF'lerin tespiti önemlidir.

İnmeden bağımsız olarak AF kognitif fonksiyonları da etkilemektedir ve demansa katkıda bulunabilmektedir (41). Prospektif bir çalışma olan Rotterdam çalışmasında AF varlığında demans iki kat fazla görülmüştür (41). Demans nedeni olarak AF' nin gösterildiği bu durumlarda olası mekanizmanın AF'de gelişen sessiz infaktlar olabileceği belirtilmiştir (172).

2.6.1.1. İnme Risk Faktörleri

Atriyal fibrilasyon iskemik inmelerin ana nedenlerindedir ve AF'ye bağlı gelişen inmeler diğer inme nedenleri ile karşılaştırıldığında daha ciddi sonuçlara neden olmakta, geri dönüşümsüz organik zararlar ve ölümler daha yüksek oranda izlenmektedir (16, 17, 18).

Atriyal fibrilasyon ve atriyal fibrilasyondaki inme için risk faktörleri ilerlemiş yaş, erkek cinsiyet, kalp yetmezliği, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, miyokard infaktüsü ve kalp kapak hastalığını içermektedir. Yeni, daha az onaylanmış risk faktörleri ise vasküler hastalık, obezite, uyku apne sendromu, alkol alımı, ilaç intoksikasyonları, aşırı yapılan egzersiz, gizli hipertansiyon, genetik faktör ve inflamasyondan oluşmaktadır (173).

Atriyal fibrilasyon komplikasyonları açısından düşük ve yüksek riskli grupların belirlenmesi hangi hastaların antikoagülasyondan daha fazla fayda sağlayacağını tespit etmekte bize yardımcı olabilmektedir. Böylece düşük riskli gruptaki hastaların monitorizasyon külfeti azaltılmış ve kanama riskine maruz kalması engellenmiş olur (174). Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyonla ilgili yapılmış 5 prospektif çalışmanın verileri kullanılarak yapılan çok değişkenli analiz ile AF'si olan hastalarda bağımsız inme risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar önceki inme öyküsü ya da transiskemik atak (TİA), hipertansiyon, yaş ve Diabetes Mellitus olarak tanımlanmıştır (175). SPAF çalışmasında bir diğer risk faktörü olan konjestif kalp yetmezliği belirtilmiştir (176). Tüm bu verilerden yola çıkılarak AF'de inme riskini belirlemek amacıyla öncelikle CHADS2 skoru, daha sonra ise CHA2DS2-VASc skoru geliştirmiştir. CHADS2 skoru; konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş ve üzeri, Diabetes Mellitus, önceki inme, TİA ya da tromboembolizmden oluşmaktadır (177).

CHA2DS2-VASc ise konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş ve üzeri, Diabetes Mellitus, önceki inme, TİA ya da tromboemboli olayı, vasküler hastalıklar, 65-75 yaş arasındakiler, cinsiyet kategorilerinden oluşan bir skorlama sistemidir (71). Nonvalvüler atriyal fibrilasyonda CHADS2 ve CHA2DS2-VASc skoru karşılaştırıldığında CHA2DS2-VASc 0'dan 9'a kadar geniş puan aralığına sahiptir. CHADS2'de kadınlardaki artmış inme riski gözardı edilmiştir. 1997 ile 2008 arasındaki Danimarka verilerine bakıldığında CHA2DS2-VASc skorunun inme riskini ayırt ediciliği CHADS2 skoru 0 ile 1 arasında olanlarda daha iyidir (178). Diğer bir çalışmada AF'si olan hastalarda antikoagülasyon önerileri CHA2DS2-VASc skorunda CHADS2 skoruna göre daha açıkça tanımlanmıştır (179). Bu nedenle birçok hasta özellikle de yaşlı kadınlar düşük risk kategorisinden yüksek riske geçmiştir. Risk gruplama şeması olan CHA2DS2-VASc ile antitrombotik tedavinin fayda sağlamayacağı düşük riskli grupla oral antikoagülasyon alması gereken gerçek yüksek riskli grupların ayrılması daha etkin yapılabilmektedir (180, 181). Günümüzde bu ayırt edicilikteki üstünlük nedeniyle CHA2DS2-VASc skoru kullanılmaktadır. İnmeden korunmada antikoagülan tedavinin üstünlüğü bilinmektedir. Varfarin inme riskini % 67, tüm nedenlere bağlı ölüm riskini % 26 azaltmaktadır (182). Varfarin aspirine göre tromboembolik olayları azaltmakta daha etkilidir, % 38 rölatif risk azalması sağlar (182). Antikoagülan tedavinin bu faydasına rağmen özellikle de daha fazla yarar sağlanan yaşlı hastalarda etkisiz kullanıldığı gösterilmiştir (165).

Tablo 2.6.1:CHA2DS2-VASc skoru

Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
75 yaş üzeri	2
Diabetes mellitus	1
İnme / TİA / Tromboembolik olay	2
Vasküler hastalıklar	1
65-75 yaş arası	1
Kadın cinsiyet	1

Tablo 2.6.2:CHA2DS2-VASc skoru ile inme riski ilişkisi

CHA2DS2-VASc skoru	İnme riski (%)
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

Atrial fibrilasyon araştırmacıları 65 yaş üzerindeki inme risk faktörleri olmayan hastalarda yıllık %1 gibi düşük bir inme hızı bulmuşlardır. Diğer taraftan 75 yaş üzerinde birden fazla inme risk faktörü olan bir alt grupta yıllık inme hızı %8,1 bulunmuştur (175). İnme riskindeki bu artış nedeniyle gerekli hastaların antikoagölasyonu gerekmektedir. Atrial fibrilasyonda etkili oral antikoagölasyon tedavisi ile inmelerin üçte ikisinden korunulabilir (183, 184).

2.6.2.Konjestif Kalp Yetmezliği

İnme AF'nin en korkulan neticesi olmakla birlikte, konjestif kalp yetmezliği en yaygın komplikasyonudur ve AF'si olan hastaların büyük bir kısmını etkilemektedir (34). Framingham Heart çalışmasında AF'si olanlardaki kalp yetmezliği insidansı yılda %3,3'dür (185). Olmsted County çalışmasında ilk AF tanısı aldığı dönemden itibaren ortalama 6,1 yıllık takipte %24 hastada konjestif kalp yetmezliği geliştiği görülmüştür (186). Atrial fibrilasyonu olan bireylerde konjestif kalp yetmezliği gelişmesi ile birlikte mortalite riski daha da artmaktadır (185). Asemptomatik hastalardaki yetersiz hız kontrolü ciddi konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Kronik olarak maruz kalınan hızlı ventriküler yanıt sol ventrikül fonksiyonunda kısmen veya tamamen geri dönüşümlü bozulmaya sebep olabilir. Taşıkardinin

tetiklediği kardiyomiyopati kronik olarak maruz kalınan ventriküler hız dakika da 120 ila 130 atım olan hastalarda gelişmektedir (187, 188). Taşikardiye sürekli maruz kalmak gerekli değildir, kardiyomiyopati günün %10-%15'nde yüksek kalp hızına maruz kalmakla da gelişebilir (189). Grogan ve arkadaşları ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan 10 hastanın yeterli hız kontrolü yapıldığında sol ventrikül fonksiyonlarında ciddi bir düzelme saptamışlardır. Birçok hastanın ilk değerlendirmede aritminin farkında olmadığı gözlenmiştir (190). AV kavşak ablasyon çalışmalarına bakıldığında taşikardinin indüklediği kardiyomiyopatinin geri dönüşümlü olduğuna dair fazlaca kanıt mevcuttur.

2.6.3.Mortalite Riski

Atrial fibrilasyon diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırmaktadır (91, 191, 192). Olmsted County çalışmasında AF olayından sonraki özellikle de ilk AF tanısı alınan ilk yıl tüm nedenlere bağlı ve cinsiyete bağlı mortalite beklenenden daha fazla izlenmiştir (193). Mortalite riskindeki bu artışın olası sebebi AF'nin kendisinden çok AF'ye eşlik eden kardiyovasküler yapısal ve/ veya fonksiyonel hastalıklar olabilir (91, 194). Kalp yetmezliği, inme, Diabetes Mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya kardiyak cerrahi sonrası oluşan AF'de artmış mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Ayrıca AF ile birlikte özellikle sol ventriküler hipertrofinin eşlik ettiği hipertansiyonu olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite, ani kardiyak ölüm riski önemli oranda artmıştır (195). Birçok çalışmada bu mortalite açısından kadın ile erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte Framingham Heart çalışmasının verilerinde AF'si olan hastalarda çoğunlukla kardiyorespiratuar hastalıklara bağlı erkeklerde 1,5 kat, kadınlarda 1,9 kat mortalitede artış saptandığı belirtirmiştir (191). Önemli bir nokta ise antitrombotik tedavinin AF'de azalmış mortalite ile ilişkili bulunmasıdır (71).

Mortalite artışı yapısal kalp hastalığı olmayan çoğunlukla 60 yağın altında erken tanı konulan lone AF'si olan hastalarda gösterilememiştir (196, 197).

2.6.4.Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik Etkileri

Atriyal fibrilasyonun hemodinamik etkileri semptomların ortaya çıkışında katkı sağlamaktadır. Bu hemodinamik etkileri suboptimal ventriküler hız kontrolü (çok yavaş ya da çok hızlı şeklinde), atriyumların kontraksiyonunda koordinasyon kaybı, atriyoventriküler senkronizasyon kaybı, ventriküler doluşta atımdan atıma değişkenlik ve artmış sempatik aktivasyonla gerçekleştirmektedir (130, 198, 199). Atriyal kontraksiyon kaybı ve bu kaybın ventriküler doluşa sağladığı katkının kaybı kardiyak çıktıda % 25 azalmaya neden olmaktadır (200). Diyastolik doluş zamanındaki değişkenlik ve kuvvet –aralık (strength-duration) ilişkisindeki değişimler nedeniyle AF boyunca ventriküler kontraktilite de sabit değildir (20, 21). Bu kardiyak çıktıdaki azalma özellikle hipertansiyon, restriktif kardiyomiyopati, mitral darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati gibi azalmış ventriküler doluşa sahip hastalarda önemli bir etkiye sahiptir (20, 21). Atriyoventriküler senkronizasyon kaybı da, tek başına kalp hızı düzensizliği de kardiyak çıktıda düşme ile sonuçlanabilir (201). His demeti ablasyonu yapılan 11 hastanın katıldığı bir çalışmada sağ ventrikülden düzensiz uyarı vermek düzenli uyarı vermekle karşılaştırıldığında kalp hızından bağımsız olarak kardiyak çıktıda % 12 azalma saptanmıştır (202). Aynı hızda düzenli bir ritim ile karşılaştırıldığında AF’de kardiyak çıktı düşüp, doluş basınçları yükselebilir. Bu bulgular AF’deki düzensiz ritim varlığında kalp yetmezliği semptomlarının gelişmesini açıklamaktadır. Yüksek kalp hızlarına sahip olmasa bile birçok hastada kalp yetmezliği görülmesi yetersiz ventriküler doluşa bağlanabilir. Yüksek kalp hızları varlığında ise sol ventriküler doluş daha da azalmakta ve kardiyak debide düşmeye, kalp yetmezliği semptomlarının gelişmesine neden olmaktadır (201). Yüksek ventriküler hız kardiyak debide düşmeye neden olmakla birlikte uzun süreli yüksek kalp hızlarına maruz kalmakta taşikardinin tetiklediği kardiyomiyopati ve önemli sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna neden olabilmektedir (187).

2.7.ASEMPTOMATİK ATRİYAL FİBRİLASYON

Ayırt edilebilir semptomların yokluğunda meydana gelen AF asemptomatik atriyal fibrilasyon olarak tanımlanmakta ve toplam AF yükünün önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (34). Her ne kadar sessiz AF’nin gerçek sıklığı ve süresi kolaylıkla belirlenemese de çok sayıda büyük çalışma göstermiştir ki AF vakalarının yaklaşık % 30 ile %40’ı asemptomatiktir (13,

202-204). Furberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaş ve üzerindeki bazal elektrokardiyogramında AF saptanan 277 hastanın %30'unun asemptomatik olduğu görülmüştür (5). Framingham Heart çalışmasında da benzer şekilde hastaların %40'nda AF asemptomatiktir (51). Aynı zamanda hastalarda asemptomatik AF ataklarının semptomatiklerden 12 kat fazla sıklıkta olduğu gösterilmiştir (37). Israel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada herhangi bir nedenle pacemaker implante edilmiş AF öyküsü olan hastalarda düzenli olarak AF ile ilişkili semptomlar, elektrokardiyogram ve cihazın sorgulanması yapılmış ve semptomlarla AF arasında zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada çalışma boyunca %40 hasta AF'yi gösterebilecek semptom tariflemesine rağmen, cihaz sorgulanması yapıldığında bu sürelerde AF'ye rastlanmamıştır (202). Atriyal fibrilasyonun neden olduğu semptomların AF ile ilişkisi sadece yaklaşık %20 vakada gösterilebilmiştir (205-207). Semptomlar ve AF arasındaki bu zayıf ilişki nedeniyle hekimlerin belirtilere güvenerek klinik kararları alırken dikkatli olmaları gerekmektedir.

Toplum yaş ortalamasının ileri yaşlara kayması ve kalp yetmezliği, hipertansiyon ve kalp kapak hastalıklarının sağkalımında iyileşme nedeniyle AF sıklığının önemi giderek artmaktadır. Atriyal fibrilasyonun toplumdaki görülme sıklığının yüksek olması ve yüksek emboli riski nedeniyle asemptomatik AF de önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Atriyal fibrilasyonun başlangıcı ile ilgili tanımlanmış semptomların eksikliği önemli bir endişe konusudur, çünkü bu durum AF tanısını ve inmeden koruma stratejilerinin başlatılmasını geciktirebilir, böylece kişiler korunmasız ve yüksek tromboemboli riskine maruz kalabilirler (34). Atriyal fibrilasyonun erken tanı alması ile tedaviye erken başlanabilir böylece özellikle inme gibi aritminin yıkıcı sonuçlarından hastalar korunabilir.

Sessiz atriyal fibrilasyonun tarama ve yönetimi açısından halen spesifik bir strateji tanımlanmamıştır. Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda nabız kontrolü ile rutin kendi izlemine yapmak asemptomatik AF tanısında ESC kılavuzlarına göre sınıf 1 öneridir (208). Buna rağmen yarıdan daha az kişi bu metodu kullanmaktadır. Sessiz AF sıklığının tespitinde 12 derivasyonlu elektrokardiyogram kaydı, 24 saatlik Holter kaydı ve nadiren loop kaydediciler kullanılmaktadır (209). Sessiz, tanı almamış atriyal fibrilasyonlu hastalarda uygun tarama araçları komplikasyonlar olmadan önce tedavinin başlatılmasına izin vermektedir.

Çalışmalarla belirlenen asemptomatik AF insidansları monitorizasyonun sıklığına, takiplerin süresine, çalışılan popülasyonda AF'den etkilenen hasta sayısına bağlıdır. İnme sonrası yeni tanı alan proksimal AF insidansının değerlendirildiği çalışmaların derlemeleri incelendiğinde uzun takip süreleri önemli oranda aritmi tespitini artırmaktadır (210). Son zamanlarda yapılmış çalışmalardan biri olan EMBRACE çalışmasında kriptojenik inme/TİA öyküsü olan hastalarda uzun ve kısa süreli takip yöntemleri ile AF varlığı araştırılmıştır. Otuz günlük ritim takibi yapılanlarda 24 saatlik Holter takibi yapılanlara göre daha yüksek oranda AF saptanmıştır (35). İnmesi olan hastaların %5'inde AF'nin ilk klinik belirtileri iskemik inme şeklinde izlenir (183). Kısa epizodlara sahip sessiz AF'de bile inme riski artmıştır (211). Wolf ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada inme ile başvuran hastaların %24 ünde yeni tanı almış AF gösterilmiştir (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda herhangi bir nedenle implante edilmiş pacemakeri olan hastalarda kontroller sırasında saptanan AHRE denilen yüksek hızlı atriyal epizodların varlığının subklinik AF ve inme ile ilişkili olduğu öne çıkmıştır. Sessiz AF ataklarındaki inme riskini vurgulamak için çıkan ilk raporlardan biri 2003 yılında yayınlanan MOST çalışmasının bir koludur (212). MOST çalışmasının 312 kişiden oluşan bir alt grubunda pacemaker ile tespit edilen AF'nin sonuçları değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme göstermiştir ki bir kez atriyal yüksek hızlı epizodu (AHRE, 5 dakikadan uzun süren, 220 atım / dakikanın üzerinde) olan hastalarda inme riski 6,7 kat, ölüm riski 2,48 kat, kalıcı atriyal fibrilasyon gelişme riski 5,93 kat ve birleşik ölümcül olmayan inme ve ölüm son noktaları riski 2,79 kat artmıştır. Mutlak inme riski tüm gruplarda %3,2, AHRE'ye sahip olan grupta %5, AHRE'si olmayanlarda ise % 1,3 saptanmıştır (212). ASSERT çalışmasında bilinen AF öyküsü olmayan hastalarda subklinik AF prevalansı %10 saptanmıştır. İki buçuk yıl süren takip sonrasında bu subklinik atriyal taşiaritmilerin iskemik inme ve sistemik emboli riskini 2,5 kat artırdığı saptanmıştır (213). Aynı zamanda subklinik atriyal taşiaritmisi olan hastalarda klinik atriyal fibrilasyon görülme oranları da yüksek saptanmıştır.

Sessiz AF'nin inme dışındaki diğer önemi semptomatik AF ile benzer mortalite ve morbiditeye sahip olmasından kaynaklanmaktadır (214). Bu mortalite artışı inme ile ilişkili olduğu gibi inmeden bağımsız olarak AF'nin sebep olduğu kalp yetmezliğiyle de ilişkili olabilir. Ayrıca hastalarda ritim kontrolü başarılı olsa bile tromboembolik inme riski devam etmektedir. Bu durum da muhtemelen bilinmeyen asemptomatik AF ataklarıyla ilişkilidir.

Randomize kontrollü çalışmaların kanıtları da inme için bir ve daha fazla risk faktörü olan hastaların varfarin kullanmasını desteklemektedir (39). Varfarin inme riskini, inmenin klinik olarak ciddiyetini, inmeye bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (214). Bir çalışmada yüksek tromboemboli riski olanlarda tek bir aritmi epizoduna sahip olsa bile antikoagulan tedavi verilmesi önerilmektedir (215). Sessiz AF saptanan hastalarda da inme risk faktörlerine bakılarak antikoagüle edilmesi uygun görülmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Kardiyoloji polikliniğine Haziran 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında başvurmuş toplam 140 hasta alındı.

KA13/124 proje numaralı bu çalışma Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12/ 06/ 2013 tarihli 13/71 karar sayılı onayı ile yürütülmüştür.

Kardiyoloji polikliniğine başvuran çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 140 hasta çalışmaya alındı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Daha önceden bilinen atriyal fibrilasyon öyküsü olmayan, 65 yaş ve üzerinde, atriyal fibrilasyon semptomu olabilecek çarpıntı tariflemeyen, atriyal fibrilasyonda inme için risk faktörlerinden (kalp yetmezliği, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kadın cinsiyet, inme ya da TIA geçirmiş olma) en az 2'sine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Daha önceden atriyal fibrilasyon öyküsü olan, elektrokardiyogramda AF saptanan, çarpıntı tarifleyen, romatizmal kapak hastalığı olan, antiaritmik tedavi alan (beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri dışında), kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara 24 saatlik ambulatuar elektrokardiyografik monitorizasyon (Holter) yapıldı. Hastalara bu süreç içerisinde günlük aktivitelerine devam etmeleri, herhangi bir şikayetleri olursa oluş saatini belirterek not etmeleri hakkında bilgi verildi. 24 saat sonunda Holter kayıtları en yüksek ve en düşük kalp hızları, atriyal erken vuru sayısı, ventriküler erken vuru sayısı, supraventriküler taşikardiler, ventriküler taşikardiler, atriyal fibrilasyon varlığı, atriyal fibrilasyon varsa süresi, hızı, duraklamalar açısından incelendi. Atriyal fibrilasyon atağı olarak 5 saniye ve 30 saniyenin üzerinde devam eden düzensiz atriyal atımlar 2 grup şeklinde tanımlandı. Hastaların poliklinikte ölçülen kan basınçlarının 140/90 mmhg üzeri olması hipertansif olarak değerlendirildi. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmelerinde ejeksiyon fraksiyonu Modifiye Simpson metodu ile,

sol atriyum ölçümleri 4 boşluk görüntüden alındı. Sol atriyum dilatasyonu olarak sol atriyum boyutu 4.0 cm ve üzeri, sol ventrikül hipertrofisi olarak interventriküler septum ve arka duvar ölçümleri 1.2 cm ve üzeri alındı. Hastaların CHA2DS2-VASc skorları hesaplandı.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 20.0 istatistik paket programı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. İstatistiksel analiz sonuçları, kategorik değişkenler için n (%), sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar 'Ki Kare Testi' ile sürekli değişkenler arasındaki testler 'Independent Samples T' ile değerlendirildi. Multivariate analiz için lojistik regresyon analizi uygulandı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan 140 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 74.5 ± 7.16 idi. Hastaların 70 tanesi kadın, 70 tanesi erkekti (%50 ve %50). Hastaların 135 tanesinde hipertansiyon (%96.4), 50 tanesinde Diabetes Mellitus (%35.7), 72 tanesinde koroner arter hastalığı (%51.4), 25 tanesinde kalp yetmezliği, 18 hastada periferik arter hastalığı (%12.9), 36 hastada serebrovasküler olay/TİA öyküsü (%25.7), 19 hastada KOAH (%13.6) mevcuttu. Hastaların 64 tanesi sigara kullanmaktaydı (%45.7). Hastaların ortalama CHA2DS2-VASc skoru 4.0 ± 1.40 idi. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo-4.1:Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Özellik		Hasta Sayısı (n:140)	Yüzde (%)
Yaş		74.5 ± 7.16	
Cinsiyet	Kadın	70	50
	Erkek	70	50
HT		135	96.4
DM		50	35.7
KAH		72	51.4
KY		25	17.9
PAH		18	12.9
SVO/TIA Öyküsü		36	25.7
KOAH		19	13.6
Sigara Kullanımı		64	45.7
Hipertiroidi		4	2.9
Hipotiroidi		19	13.6
CHA2DS2-VASc Skoru		4.0±1.4	

Hastaların cinsiyete göre demografik özelliklerine bakıldığında kadın hastaların yaş ortalaması 75.3 ± 7.204 iken, erkek hastaların yaş ortalaması 73.7 ± 7.076 idi. Kadın hastaların %97.1'inde, erkek hastaların %95.7'sinde hipertansiyon mevcuttu. Kadın hastaların %40'ında, erkek hastaların ise %62.9'unda koroner arter hastalığı mevcuttu ($p=0.011$). Kadın hastaların %10'unda kalp yetmezliği varken erkek hastaların %25.7'sinde kalp yetmezliği izlendi ($p=0.026$). Kadın hastaların ortalama CHA2DS2-VASc skoru 4.4 ± 1.41 iken erkek hastalarınki 3.68 ± 1.3 saptanmıştır. Hastaların cinsiyete göre demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo-4.2:Hastaların cinsiyete göre demografik özelliklerinin dağılımı

Özellik	Kadın Hasta n: 70	Erkek Hasta n: 70	P değeri
Yaş	75.3± 7.204	73.7±7.076	0.183
HT (n) (%)	68(97.1)	67(95.7)	1.000
DM (n) (%)	24(34.3)	26(37.1)	0.860
KAH (n) (%)	28(40)	44(62.9)	0.011
KY (n) (%)	7(10)	18(25.7)	0.026
PAH (n) (%)	6(8.5)	12(17.2)	0.317
SVO/TİA ÖYKÜSÜ (n) (%)	16(22.9)	20(28.6)	0.562
KOAH (n) (%)	6(8.6)	13(18.6)	0.137
Sigara Kullanımı (n) (%)	14(20)	50(71.4)	<0,001
Hipertirodi (n) (%)	3(4.3)	1(1.4)	0.620
Hipotiroidi (n) (%)	15(21.4)	4(5.7)	0.012
CHA2DS2-VASc Skoru	4.4± 1.41	3.68±1.3	0.002

HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; KY: Kalp yetmezliği; PAH: Periferik arter hastalığı; SVO/TİA: Serebrovasküler olay/Transiskemik atak; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Hastaların aldıkları medikal tedaviler açısından değerlendirildiğinde 80 hastanın asetilsalisilik asit (%57.1), 36 hastanın klopidoğrel (%25.7), 15 hastanın ise varfarin (%10.7) kullandığı izlenmiştir. Hastaların aldıkları medikal tedaviler Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo-4.3: Hastaların aldıkları medikal tedaviler

Kullanılan medikal tedavi	Hasta Sayısı (n: 140)	Yüzde (%)
Asetilsalisilik asit	80	57.1
Klopidogrel	36	25.7
Varfarin	15	10.7
ADEİ	35	25
ARB	48	34.3
Beta blokör	66	47.1
NDHP grubu KKB	11	7.9
DHP grubu KKB	25	17.9
Nitrat	16	11.4
Statin	61	43.6
Tiazid	47	33.6
Spironolakton	7	5.0

ADEİ: Anjiyotensin dönüştücü enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; NDHP grubu KKB: Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörü; DHP grubu KKB: Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörü

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında kreatinin değeri ortalama 0.92 ± 0.23 mg/dl, hemoglobin düzeyi 13.37 ± 1.62 g/dl, Trombosit sayısı 239 ± 74.4 bin/uL, LDL-K değeri 114.35 ± 36.95 mg/dl, AST değeri 23.38 ± 20.26 U/L, TSH ise 3.47 ± 10.44 mU/L saptanmıştır. Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo-4.4: Hastaların laboratuvar değerleri

Özellikler	Ortalama±Standart Sapma	Dağılım Aralığı
Kreatinin (mg/dl)	0.92±0.23	0.50-1.80
Hemoglobin (g/dl)	13.37±1.62	8.20-16.90
Beyaz küre (bin/uL)	7.8±2.3	4.0-15.5
Trombosit (bin/uL)	239±74.4	89-535
HDL-K (mg/dl)	43.29±10.72	23-82
LDL-K (mg/dl)	114.35±36.95	52-233
Trigliserid (mg/dl)	142.40±62.62	59-407
AST (U/L)	23.38±20.26	2.0-179
ALT (U/L)	22.73±18.13	6.0-180
TSH (mU/L)	3.47±10.44	0.03-92

Hastaların ekokardiyografik bulgularında ise Modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu (%) ortalama 54.28 ± 8.01 idi. Sol ventrikül diyastol sonu hacimi ortalama 91.94 ± 27.67 ml iken sistol sonu hacimi 43.62 ± 24.49 ml saptanmıştır. İnterventriküler septum kalınlığı ortalama 1.20 ± 0.17 cm iken, arka duvar kalınlığı 1.15 ± 0.13 cm idi. Sol atriyum boyutu ise ortalama 3.78 ± 0.49 cm saptanmıştır. Sistolik pulmoner arter basıncına bakıldığında ise ortalama 30.27 ± 7.95 mmHg idi (Tablo 4.5)

Tablo-4.5:Hastaların ekokardiyografik bulguları

Özellikler	Ortalama±Standart Sapma	Dağılım Aralığı
SVEF(ModifiyeSimpson)(%)	54.28±8.01	15-67
SVDSH (ml)	91.94±27.67	55-250
SVSSH (ml)	43.62±24.49	23-195
İVSK (cm)	1.20±0.17	0.8-1.8
SVADK (cm)	1.15±0.13	0.7-1.6
Sol atriyum (cm)	3.78±0.49	2.6-5.4
Sistolik PAB (mmHg)	30.27±7.95	20-65

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVDSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacimi; SVSSH: Sol ventrikül sistol sonu hacimi; İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı; SVADK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı; Sistolik PAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

Çalışmaya alınan hastaların 92 tanesinde sol ventrikül hipertrofisi (%65.7), 125 tanesinde diyastolik işlev bozukluğu (%89.2) ve bunlarında 108 tanesinde gevşeme gecikmesi (%77.1) saptanmıştır. Mitral yetersizliği değerlendirildiğinde 67 tanesinde hafif derecede mitral yetersizliği mevcuttu (%47.9). Hastaların 46 tanesinde sol atriyum dilatasyonu mevcuttu (%32.9) (Tablo-4.6).

Tablo-4.6:Hastaların ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesi

Özellik		Hasta Sayısı (n: 140)	Yüzde (%)
SVEF düşüklüğü		25	17.9
SVH		92	65.7
SVDİB	Gevşeme gecikmesi	108	77.1
	Yalancı normalleşme	16	11.4
	Restriktif patern	1	0.7
MY	Hafif derecede	67	47.9
	Orta derecede	12	8.6
	Ciddi derecede	1	0.7
SAD		46	32.9

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVH: Sol ventrikül hipertrofisi; SVDİB: Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu; MY: Mitral yetersizliği; SAD: Sol atriyum dilatasyonu

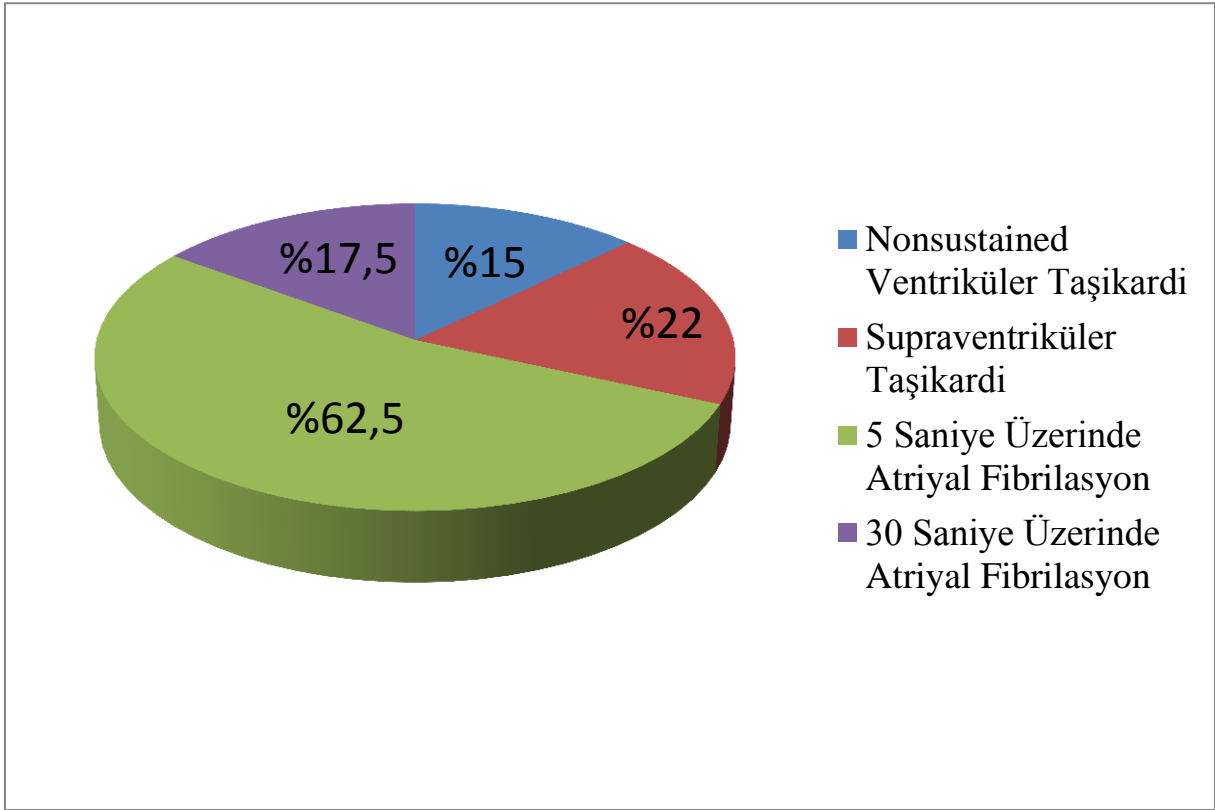
Hastaların yapılan 24 saatlik Holter monitorizasyonunda 6 hastada nonsustained ventriküler taşikardi (%4.3), 9 hastada supraventriküler taşikardi (%6.4), 25 hastada 5 saniye üzerinde atriyal fibrilasyon (17.6), 7 hastada ise 30 saniye üzerinde atriyal fibrilasyon (%5.0) saptanmıştır. Hastaların bu bulgular tespit edildiği süreçte hiçbir semptom tarifledikleri izlenmiştir. Hastaların Holter monitorizasyonu değerlendirmesi Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo-4.7:Hastaların Holter monitorizasyonu değerlendirilmesi

Özellikler		Hasta Sayısı (n: 140)	Yüzde (%)
Ventriküler Taşikardi (nonsustained)		6	4.3
Supraventriküler Taşikardi		9	6.4
Atriyal Fibrilasyon	5 saniye üzerinde	25	17.9
	30 saniye üzerinde	7	5.0
Duraklama		4	2.9

Holter monitorizasyonu ile saptanan aritmilerin kendi içindeki dağılımına bakıldığında ise toplam 40 aritmiden %15’i nonsustained ventriküler taşikardi, %22’si supraventriküler taşikardi, %62.5’i 5 saniye üzerinde AF, %17.5’i ise 30 saniye ve üzeri AF’den oluşmaktadır (Şekil 4.1).

Şekil 4.1:Holter monitorizasyonu ile saptanan aritmilerin dağılımı



Atriyal fibrilasyonu olanların %4.3'ünde kalp hızı 100 atım / dakikanın altında (ortalama 98 atım/dakika), %23.6'ında 101 ile 150 atım / dakika arasında (ortalama 135 atım/dakika), %2.9'unda ise 151 atım / dakikanın üzerinde bulunmuştur. Beş saniye üzerinde AF saptananların kalp hızı ortalaması 125 atım/dakika iken 30 saniye üzerinde AF saptananların kalp hızı ortalaması 128 atım/dakikadır.

4.2. Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri

Hastaların 24 saatlik Holter monitorizasyonu incelendiğinde 5 saniye üzerinde AF'si olanların demografik özellikleri, kullandıkları medikal tedaviler, ekokardiyografik değerlendirmeleri karşılaştırılmıştır.

Beş saniye üzerinde AF saptanan hastaların %48'inin kadın, %52'sinin erkek olduğu saptanmıştır. Beş saniye üzerinde AF saptanan hastaların sayısı 25 iken saptanmayanlar 115'dir. Hipertansiyon beş saniye üzerinde AF saptanan hastaların %100'ünde, saptanmayanların %95.7'sinde izlenmiştir (p=0.585). Yine benzer şekilde tüm bu hasta

gruplarında demografik özellikler karşılaştırıldığında 5 saniye üzerinde AF'si olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Beş saniye üzerinde AF saptanan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde ise tüm hastaların HT tanısı, %56'sının da KAH tanısı olduğu izlenmiştir. Kronik obstruktif akciğer hastalığı ise istatistiksel anlamlı olarak 5 saniye üzerinde AF saptananlarda yüksek saptanmıştır (p=0.001). Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo-4.8:Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri

Özellik		TOPLAM n:140	AF VAR n:25	AF YOK n:115	P değeri
Cinsiyet (n) (%)	Kadın	70(50)	12(48.0)	58(50.4)	1.000
	Erkek	70(50)	13(52.0)	57(49.6)	
HT (n) (%)		135(96.4)	25(100)	110(95.7)	0.585
DM (n) (%)		50(35.7)	8(32.0)	42(36.5)	0.819
KAH (n) (%)		72(51.4)	14(56.0)	58(50.4)	0.664
KY (n) (%)		15(17.9)	5(20.0)	20(17.4)	0.856
PAH (n) (%)		18(12.8)	3(12.0)	15(13.0)	0.704
SVO/TİA Öyküsü (n) (%)		36(25.7)	4(16.0)	32(27.8)	0.314
KOAH (n) (%)		19(13.6)	9(36.0)	10(8.7)	0.001
Sigara Kullanımı (n) (%)		64(45.7)	12(48.0)	52(45.2)	0.828
Hipertiroidi (n) (%)		4(2.9)	0(0)	4(3.5)	1.000
Hipotiroidi(n) (%)		19(13.6)	4(16.0)	15(13.0)	0.748
Kan basıncı yüksekliği (n) (%)		47(33.6)	8(32.0)	39(33.9)	1.000

HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; KY: Kalp yetmezliği; PAH: Periferik arter hastalığı; SVO/TİA: Serebrovasküler olay/Transiskemik atak; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; AF VAR: 5 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 5 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Hastaların kullandıkları medikal tedaviler değerlendirildiğinde antikoagülan, antiagregan, antitrombositler ajanlar arasında olduğu gibi ADEİ, ARB, beta blokör ve kalsiyum kanal

blokörü gibi ajanların kullanımı arasında da 5 saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Nitrat kullanımı beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastalarda daha fazla saptanmıştır (p=0.010) (Tablo-4.9).

Tablo-4.9:Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların kullandıkları medikal tedaviler

Özellik	TOPLAM n:140	AF VAR n:25	AF YOK n:115	P değeri
Asetilsalisilik asit (n) (%)	80(57.1)	14(56.0)	66(57.4)	1.000
Klopidogrel(n) (%)	36(25.7)	3(12.0)	33(28.7)	0.128
Varfarin (n) (%)	15(10.7)	5(20)	10(8.7)	0.145
ADEİ (n) (%)	35(25.2)	7(28.0)	28(24.6)	0.800
ARB (n) (%)	48(34.3)	9(36.0)	39(33.9)	0.821
Beta blokör(n) (%)	66(47.1)	13(52.0)	53(46.1)	0.661
KKB (n) (%)	36(25.8)	4(16)	32(27.8)	0.461
Nitrat (n) (%)	16(11.4)	7(28.0)	9(7.8)	0.010
Statin (n) (%)	61(43.6)	9(36.0)	52(45.2)	0.506
Tiazid (n) (%)	47(33.6)	7(28.0)	40(34.8)	0.642
Spironolakton(n)(%)	7(5.0)	3(12.0)	4(3.5)	0.108

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; KKB: Kalsiyum kanal blokörü; AF VAR: 5 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 5 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Hastaların ekokardiografik parametreleri değerlendirildiğinde beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptananlar ile saptanmayanlar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptananlara kendi içinde bakıldığında ise sol ventrikül hipertrofisi (%72), mitral yetersizliği (%72), sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu (%96) daha fazla saptanmıştır. Ayrıca atriyal fibrilasyon saptanan hastaların %40'ında da sol atriyum dilatasyonu saptanmıştır (Tablo-4.10).

Tablo-4.10:Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırması

Özellik	TOPLAM n:140	AF VAR n:25	AF YOK n:115	P değeri
SVEF Düşüklüğü (n) (%)	25(17.9)	5(20.0)	20(17.4)	0.776
SVH (n) (%)	92(65.7)	18(72.0)	74(64.3)	0.643
SVDİB (n) (%)	125(89.3)	24(96.0)	101(87.8)	0.308
MY (n) (%)	80(57.1)	18(72.0)	62(53.9)	0.121
SAD (n) (%)	46(32.9)	10(40.0)	36(31.3)	0.482

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVH: Sol ventrikül hipertrofisi; SVDİB: Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu; MY: Mitral yetersizliği; SAD: Sol atriyum dilatasyonu; AF VAR: 5 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 5 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Hastaların CHA2DS2-VASc skorlarına bakıldığında ise hastaların büyük çoğunluğunda CHA2DS2-VASc skoru 3 saptanmıştır (%32.1). Bunu %29.3 ile CHA2DS2-VASc skoru 4 olanlar takip etmektedir. Beş saniye üzerinde AF'si olanlara bakıldığında ise 25 hastanın %40'ında CHA2DS2-VASc skoru 3 iken, %36'sında CHA2DS2-VASc skoru 4 saptanmıştır. CHA2DS2-VASc skoru 8 olan 3 hastadan 2'sinde AF saptanmıştır, ancak bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle 5 saniye üzerinde AF'si olanların sadece %8'ini kapsamaktadır (Tablo-4.11).

Tablo-4.11:Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların CHA2DS2-VASc skoru dağılımı

CHA2DS2-VASc	TOPLAM n:140	AF VAR n:25	AF YOK n:115	P değeri
2 (n) (%)	13(9.3)	1(4.0)	12(10.4)	0.464
3 (n) (%)	45(32.1)	10(40.0)	35(30.4)	0.355
4 (n) (%)	41(29.3)	9(36.0)	32(27.8)	0.469
5 (n) (%)	16(11.4)	0(0)	16(13.9)	0.076
6 (n) (%)	17(12.1)	2(8.0)	15(13.0)	0.737
7 (n) (%)	5(3.6)	1(4.0)	4(3.5)	1.000
8 (n) (%)	3(2.1)	2(8.0)	1(0.9)	0.082

AF VAR: 5 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 5 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar değerlerinin ortalamalarına bakıldığında ise SVEF, SVDSH, SVSSH, sol ventrikül duvar kalınlıkları, sol atriyum boyutları açısından fark saptanmamıştır. Sol atriyum boyutunun 5 saniye üzerinde AF'si olanlarda olmayanlara göre hafif yüksek olduğu izlenmiştir (3.9 ± 0.44 ve 3.75 ± 0.50) (Tablo-4.12).

Tablo-4.12:Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar değerlerinin ortalamalarının karşılaştırması

Özellik (Ortalama±Standart Sapma)	AF VAR n:25	AF YOK n:115	P değeri
Yaş	79.48±8.65	73.43±6.33	<0.001
SVEF(ModifiyeSimpson)(%)	54.12±7.94	54.32±8.05	0.910
SVDSH (ml)	91.04±26.86	92.13±27.96	0.858
SVSSH (ml)	43.44±24.62	43.66±24.56	0.968
İVSK (cm)	1.20±0.14	1.20±0.17	0.919
SVADK (cm)	1.15±0.11	1.15±0.13	0.995
Sol atriyum (cm)	3.9±0.44	3.75±0.50	0.170
Kreatinin (mg/dl)	0.97±0.24	0.91±0.23	0.279
Hemoglobin (g/dl)	12.83±1.77	13.49±1.57	0.066
Beyaz küre (bin/uL)	7821±2493	7929±2297	0.834
Trombosit (bin/uL)	227600±80738	242391±73165	0.370
HDL-K (mg/dl)	42.76±10.00	43.40±10.91	0.785
LDL-K (mg/dl)	118.44±37.68	113.46±36.90	0.544
Trigliserid (mg/dl)	122.32±44.01	146.76±65.32	0.077
AST (U/L)	19.08±6.70	24.32±22.05	0.243
ALT (U/L)	17.40±7.51	23.89±19.53	0.105
TSH (mU/L)	2.22±3.31	3.75±11.41	0.510
Minimum kalp hızı	54.96±9.74	55.16±7.94	0.911
Maksimum kalp hızı	104.44±21.12	103.49±13.43	0.777

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVDSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacimi; SVSSH: Sol ventrikül sistol sonu hacimi; İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı; SVADK:

Sol ventrikül arka duvar kalınlığı; VAR: 5 saniye üzerinde AF'si olanlar; YOK: 5 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Yapılan lojistik regresyon analizinde ise 5 saniye üzerinde AF varlığının belirleyicilerinin yaş ve KOAH olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo-4.13).

Tablo-4.13:Beş saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastalardaki lojistik regresyon analizi

	β	P	Exp(B)	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
Yaş	0.113	0.001	1.12	1.049	1.196
KOAH	-1.803	0.002	0.165	0.165	0.521

4.3. Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri

Hastaların 24 saatlik Holter monitorizasyonu incelendiğinde 30 saniye üzerinde AF saptananların klinik özellikleri, kullandıkları medikal tedaviler, ekokardiyografik parametrelerinin değerlendirmesi karşılaştırılmıştır

Hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde 7 hastada 30 saniyenin üzerinde AF saptanmıştır (%5). Bu hastalarda da cinsiyet, HT, DM, KAH, KY, PAH, SVO/TİA öyküsü, KOAH varlığı açısından 30 saniye üzerinde AF'si olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Otuz saniye üzerinde AF'si olanların %14.3'ünde SVO/TİA öyküsü varken %85.7'sinde izlenmemiştir. Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri Tablo-4.14'de belirtilmiştir.

Tablo-4.14:Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların özellikleri

Özellik		TOPLAM n:140	AF VAR n:7	AF YOK n:133	P değeri
Cinsiyet (n) (%)	Kadın Erkek	70(50) 70(50)	4(57.1) 3(42.9)	66(49.6) 67(50.4)	1.000
HT (n) (%)		135(96.4)	7(100)	128(96.2)	1.000
DM (n) (%)		50(35.7)	2(28.6)	48(36.1)	1.000
KAH (n) (%)		72(51.4)	5(71.4)	67(50.4)	0.442
KY (n) (%)		7(5.0)	0(0)	7(5.3)	0.608
PAH (n) (%)		18(12.8)	1(14.3)	17(12.8)	0.884
SVO/TİA Öyküsü (n) (%)		36(25.7)	1(14.3)	35(26.3)	0.677
KOAH (n) (%)		19(13.6)	3(42.9)	16(12.0)	0.053
Sigara Kullanımı (n) (%)		64(45.7)	3(42.9)	61(45.9)	1.000
Hipertiroidi (n) (%)		4(2.9)	0(0)	4(3.0)	1.000
Hipotiroidi (n) (%)		19(13.6)	2(28.6)	17(12.8)	0.242
Kan basıncı yüksekliği (n) (%)		47(33.6)	0(0)	47(35.3)	0.095

HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; KY: Kalp yetmezliği; PAH: Periferik arter hastalığı; SVO/TİA: Serebrovasküler olay/Transiskemik atak; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; AF VAR: 30 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 30 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Hastaların medikal tedavileri karşılaştırıldığında 30 saniye üzerinde AF'si olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo-4.15).

Tablo-4.15:Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların kullandıkları medikal tedaviler

Özellik	TOPLAM n:140	AF VAR n:7	AF YOK n:133	P değeri
Asetilsalisilik asit (n) (%)	80(57.1)	5(71.4)	75(56.4)	0.699
Klopidogrel (n) (%)	36(25.7)	2(28.6)	34(25.6)	1.000
Varfarin (n) (%)	15(10.7)	1(14.3)	14(10.5)	0.556
ADEİ (n) (%)	35(25.2)	0(0)	35(26.5)	0.192
ARB (n) (%)	48(34.3)	3(42.9)	45(33.8)	0.691
Beta blokör (n) (%)	66(47.1)	4(57.1)	62(46.6)	0.707
KKB (n) (%)	36(25.8)	1(14.3)	35(26.3)	0.400
Nitrat (n) (%)	16(11.4)	2(28.6)	14(10.5)	0.183
Statin (n) (%)	61(43.6)	3(42.9)	58(43.6)	1.000
Tiazid (n) (%)	47(33.6)	1(14.3)	46(34.6)	0.424
Spirolakton(n)(%)	7(5.0)	0(0)	7(5.3)	1.000

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; KKB: Kalsiyum kanal blokörü; AF VAR: 30 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 30 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Hastaların ekokardiyografik değerlendirmelerinde ise 30 saniye üzerinde AF'si olanlarda sol ventrikül hipertrofisi (%100), sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu (%100), mitral yetersizliği (%85.7) varlığının daha fazla olduğu izlenmiştir. Ancak her iki hasta grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo-4.16).

Tablo-4.16:Otuz saniye üzerinde süren atriyal fibrilasyon saptanan hastaların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırması

Özellik	TOPLAM n:140	AF VAR n:7	AF YOK n:133	P değeri
SVEF Düşüklüğü(n) (%)	25(17.9)	2(28.6)	23(17.3)	0.608
SVH (n) (%)	92(65.7)	7(100)	85(63.9)	0.095
SVDİB (n) (%)	125(89.3)	7(100)	118(88.7)	1.000
MY (n) (%)	80(57.1)	6(85.7)	74(55.6)	0.239
SAD (n) (%)	46(32.9)	3(42.9)	43(32.3)	0.684

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVH: Sol ventrikül hipertrofisi; SVDİB: Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu; MY: Mitral yetersizliği; SAD: Sol atriyum dilatasyonu; AF VAR: 30 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 30 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Yine tüm CHA2DS2-VASc skorlarında 30 saniye üzerinde AF'si olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo-4.17).

Tablo-4.17:Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastaların CHA2DS2-VASc skoru dağılımı

CHA2DS2-VASc	TOPLAM n:140	AF VAR n:7	AF YOK n:133	P değeri
2 (n) (%)	13(9.3)	1(14.3)	12(9.0)	0.502
3 (n) (%)	45(32.1)	2(28.6)	43(32.3)	1.000
4 (n) (%)	41(29.3)	2(28.6)	39(29.3)	1.000
5 (n) (%)	16(11.4)	0(0)	16(12.0)	1.000
6 (n) (%)	17(12.1)	1(14.3)	16(12.0)	1.000
7 (n) (%)	5(3.6)	0(0)	5(3.8)	1.000
8 (n) (%)	3(2.1)	1(14.3)	2(1.5)	0.144

AF VAR: 30 saniye üzerinde atriyal fibrilasyonu olanlar; AF YOK: 30 saniye üzerinde atriyal fibrilasyonu olmayanlar

Hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar değerlerinin ortalamalarına bakıldığında 30 saniye üzerinde AF'si olanlarda yaşı ortalaması 81.29 ± 9.58 iken, 30 saniye üzerinde AF'si olmayanlarda 74.15 ± 6.87 saptanmıştır. Gruplar arasında SVEF, SVDSH, SVSSH ölçümleri benzer saptanmıştır. Sol atriyum boyutu 30 saniye üzerinde AF'si olanlarda olmayanlara göre daha geniş saptanmıştır (4.15 ± 0.56 , 3.76 ± 0.49 , $p=0.042$). Yine Holter cihazı ile tespit edilen maksimum kalp hızı değerlendirildiğinde 30 saniye üzerinde AF'si olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (116.71 ± 29.35 , 102.97 ± 13.72 , $p=0.018$). Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan ve saptanmayan hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar değerlerinin ortalamalarının karşılaştırması Tablo-4.18'de belirtilmiştir.

Tablo-4.18:Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan ve saptanmayan hastaların ekokardiyografik ve laboratuvar değerlerinin ortalamalarının karşılaştırması

Özellik (Ortalama±Standart Sapma)	AF VAR n:7	AF YOK n:133	P değeri
Yaş	81.29±9.58	74.15±6.87	0.010
SVEF(ModifiyeSimpson)(%)	53.57±5.02	54.32±8.14	0.810
SVDSH (ml)	89.28±18.83	92.08±28.10	0.795
SVSSH (ml)	41.57±10.96	43.72±25.01	0.821
İVSK (cm)	1.22±0.04	1.20±0.17	0.734
SVADK (cm)	1.21±0.03	1.14±0.13	0,209
Sol atriyum (cm)	4.15±0.56	3.76±0.49	0.042
Kreatinin (mg/dl)	1.00±0.27	0.92±0.23	0.381
Hemoglobin (g/dl)	12.21±1.59	13.43±1.60	0.052
Beyaz küre (bin/uL)	8545±3155	7876±2283	0.460
Trombosit (bin/uL)	210571±44694	241285±75525	0.289
HDL-K (mg/dl)	41.85±10.74	43.36±10.75	0.718
LDL-K (mg/dl)	97.00±13.39	115.27±37.59	0.204
Trigliserid (mg/dl)	115.85±26.62	143.79±63.70	0.251
AST (U/L)	15.14±3.62	23.81±20.68	0.271
ALT (U/L)	14.14±2.79	23.18±18.48	0.199
TSH (mU/L)	4.2±5.98	3.44±10.64	0.852
Minimum kalp hızı	58.28±11.99	54.96±8.04	0.301
Maksimum kalp hızı	116.71±29.35	102.97±13.72	0.018

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVDSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacimi; SVSSH: Sol ventrikül sistol sonu hacimi; İVSK: İnterventrikülerseptum kalınlığı; SVADK:

Sol ventrikül arka duvar kalınlığı; AF VAR: 30 saniye üzerinde AF'si olanlar; AF YOK: 30 saniye üzerinde AF'si olmayanlar

Yapılan lojistik regresyon analizinde ise 30 saniye üzerinde AF varlığının belirleyicilerinin yaş ve Holter cihazında saptanan maksimum kalp hızı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo-4.19).

Tablo-4.19: Otuz saniye üzerinde atriyal fibrilasyon saptanan hastalardaki lojistik regresyon analizi

	β	P	Exp(B)	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
Yaş	0.119	0.028	1.126	1.013	1.252
Üst hız	0.041	0.044	1.042	1.001	1.084

5.TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen kalıcı ritim bozukluğu olması ve inme gibi kalıcı sekellere neden olması nedeniyle toplumsal maliyet açısından büyük öneme sahiptir. Yıllar geçtikçe yaşlı nüfusun artması ile birlikte AF insidansı artmakta, daha fazla kişi bu durumdan etkilenmektedir. Atriyal fibrilasyonun oluşumunda bazı risk faktörlerinin rol oynadığı ve bu risk faktörlerinin de AF'deki inme risk faktörleri ile benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Atriyal fibrilasyon, neden olduğu kalp yetmezliği, inme, diğer embolik olaylar nedeniyle ciddi bir morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu mortalite artışının AF'nin paroksizmal ya da kalıcı olmasıyla ilişkisi olmadığı gibi semptomatik ve asemptomatik olmasıyla da ilişkisi saptanmamıştır. Birçok çalışmada klinik olarak asemptomatik AF'nin de semptomatik AF kadar önemli olduğu, inme riskinde en az semptomatik olanlar kadar risk artışına neden olduğu belirtilmiştir. Atriyal fibrilasyonda asemptomatik epizodlar semptomatiklerden daha sık gelişmektedir.

Son zamanlarda asemptomatik AF epizodlarının insidansı, iskemik inmeye etkisi araştırmacılar arasında merak konusu olmuştur. Bugüne kadar yapılan çalışmalar arasında asemptomatik AF insidansı değişkenlik göstermektedir. Bunun nedenleri içinde takip araçlarının asemptomatik AF'yi tespit gücü ve ritim bozukluğunun paroksizmal olması nedeniyle takip süreleri sıralanabilir. Bazı çalışmalarda 24 saatlik Holter monitorizasyonu kullanılırken bazılarında aralıklı 30 günlük ritim takibi, bazılarında ise implante edilen cihazlar kullanılmıştır. Diğer önemli bir neden ise iskemik inme açısından kabul edilecek AF süresinin tam olarak anlaşılammış olmasıdır. Birçok çalışmada farklı AF süreleri anlamlı kabul edilmiştir.

En önemli çalışmalardan biri olan ASSERT çalışmasında 6 dakika üzerinde subklinik atriyal taşiaritmi varlığı ve 2.5 yıllık takipte bu hastalarda inme veya sistemik emboli riski incelenmiştir. Çalışmaya 65 yaş ve üzerinde, medikal tedavi gerektiren hipertansiyonu olan ancak bilinen AF öyküsü olmayan, 8 hafta içinde iki odacıklı pacemaker ya da defibrilatör implante edilmiş olan 2580 hasta dahil edilmiştir. Herhangi bir nedenle varfarin kullanmak ve atriyal fibrilasyon ya da atriyal flutter öyküsü olması dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Altı dakika üzerinde süren yüksek hızlı atriyal epizodlar (190 atım/dakika ve üzerinde) AF olarak tanımlanmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak iskemik inme ve sistemik embolizm, ikincil

sonlanım noktası olarak vasküler ölüm, miyokard infarktüsü, herhangi bir nedenle inme, atriyal taşikardi olarak belirlenmiştir. Üç ay sonunda yapılan cihaz sorgulamasında hastalar AF açısından değerlendirilmiştir. Hastalar çalışma sonuna kadar her 6 ayda bir tekrar değerlendirilmiştir. Çalışmada 6 dakika üzeri AF epizodlarına bakıldığında 3 aylık takipte %10, 2.5 yıllık takipte ise %34.7 hastada subklinik atriyal taşiaritmi izlenmiştir. Subklinik atriyal taşiaritmi varlığı diğer risk faktörlerinden ve klinik atriyal fibrilasyon gelişmesinden bağımsız olarak inme veya emboli geçirme riskini 2.5 kat artırmaktadır ($p<0.007$). Aynı zamanda ileride bu hastalarda klinik AF gelişme riski de yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Asemptomatik AF sıklığına bakıldığında ise subklinik atriyal taşiaritmilerin klinik atriyal fibrilasyona göre 8 kat fazla olduğu izlenmiştir. Hastaların CHADS2 skorları da değerlendirilmiştir. Subklinik atriyal taşikardilerde ve CHADS2 skoru 2'den büyük olanlarda yıllık inme riski %3.78/yıl bulunmuştur. İnme riski bu hastalarda AF süresi ile ilişkili saptanmıştır. Atriyal fibrilasyon süresi uzadıkça inme riskinde de belirgin artış saptanmıştır (213). Bu çalışma asemptomatik AF hastalarındaki inme riskinin önemli düzeyde arttığını göstermesi nedeniyle dönüm noktası olmuştur.

Pacemaker implante edilmiş 2010 hastanın katıldığı bir diğer çalışma olan MOST çalışmasında 6 yıllık takipte AHRE (atrial high rate episodes) - 5 dakikadan uzun süren 220 atım/dakikanın üzerinde seyreden yüksek hızlı atriyal epizod- tespit edilenlerde total mortalite, inme ve ileride klinik AF gelişme riski yüksek saptanmıştır ($p=0.0092$, $p=0.0011$, $p=0.0001$). Ancak MOST çalışmasında daha önceden AF öyküsü olup olmadığına bakılmamıştır. Semptomlar açısından değerlendirildiğinde AHRE tespit edilenlerin çoğunlukla semptom tariflediği gözlenmiştir (212).

İnme geçirmiş hastaların dörtte birinin nedeni bilinmeyen inme grubunda olması nedeniyle sebebin asemptomatik AF epizodları olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla bu grup hastaların etiyojilerinin aydınlatılması amacıyla çeşitli araçlar kullanılarak sessiz AF epizodları tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalardan biri olan EMBRACE çalışmasında kriptojenik inme/TİA öyküsü olan hastalarda uzun ve kısa süreli takip yöntemleri ile 30 saniye ve 2.5 dakika üzerinde AF araştırılmıştır. Bu çalışmaya 55 yaş ve üzerinde, bilinen AF öyküsü olmayan, 6 ay içinde kriptojenik inme/TİA geçirmiş olan 572 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 30 günlük ritim takibi yapılan ve 24 saatlik Holter takibi yapılan olarak iki gruba

ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak 30 saniye ve üzerinde saptanan AF, ikincil sonlanım noktası olarakta 30 saniye, 2.5 dakika üzerinde ve herhangi bir sürede saptanan AF belirlenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktalarına bakıldığında 30 günlük ritim takibi ile saptanan AF %16.1 iken, 24 saatlik Holter takibi ile saptanan AF %3.2 oranında saptanmıştır (P<0.001). İki buçuk dakika üzerinde seyreden AF'ye bakıldığında ise 30 günlük ritim takibi yapılanlarda %9.9, Holter takibi yapılanlarda ise %2.5 oranında saptanmıştır (P<0.001). Herhangi bir sürede saptanan AF'ye bakıldığında ise uzun süreli takip ile %19.7 oranında saptanırken kısa süreli takipte %4.7 oranında saptanmış, bu da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu çalışmada uzun süreli ritim takibi ile nedeni bilinmeyen inmeli hastalarda AF saptanma olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Önemli bir bulguda monitorizasyon yöntemlerinden bağımsız olarak klinik AF sadece %0.5 hastada saptanmıştır (35).

Bir diğer çalışmada ise nedeni bilinmeyen inmeli hastalarda 24 saatlik Holter takibinin AF'yi dışlamada yeterli olmayacağı, daha uzun süreli takiplerin gerektiğinin düşünüldüğü CRYSTAL çalışmasıdır. Kriptojenik inmesi olan, 40 yaş ve üzerindeki, AF öyküsü olmayan 447 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar sürekli ritim takibi yapılabilen kardiyak monitör (ICM, insertable cardiac monitors) ve kontrol gruplarına (EKG) ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak 6. ayda saptanan 30 saniye ve üzerindeki AF, ikincil sonlanım noktası ise 12. ayda saptanan AF olarak belirlenmiştir. Altı ay sonunda ICM'li hastaların %8.9'unda, kontrol grubundaki hastaların %1.4'ünde AF saptanmıştır (hazard oranı, 6.4; 95% güven aralığı [CI], 1.9 -21.7; P<0.001). ICM grubunda AF saptanana kadar geçen ortalama süre 41 gün iken kontrol grubunda 32 gün olarak saptanmıştır. ICM grubundaki hastaların %74'ünde AF'lerin asemptomatik olduğu izlenmiştir. İkincil sonlanım noktalarına bakıldığında ise 12 ay sonrasında ICM grubunda %12.4, kontrol grubunda ise %2.0 hastada AF saptanmıştır (hazard oranı, 7.3; 95% CI, 2.6 -20.8;P<0.001) (216).

Biz çalışmamızda 24 saatlik Holter takibi ile 5 saniye ve 30 saniye üzerinde süren asemptomatik AF görülme sıklığı ve bu durumu etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda 5 saniye üzerinde asemptomatik AF saptanan hastaların oranı %17.9 iken 30 saniye üzerinde asemptomatik AF saptanan hastaların oranı %5 idi. Literatürde bizim çalışmamıza benzer hastaların bu amaçla değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Bu

nedenle çalışmamızda gözlenen oranları diğer çalışmalarla birebir karşılaştırmak mümkün değildir. Ancak incelenen popülasyon aynı olmasa bile 24 saatlik ritim takibi yapılan diğer bir çalışma olan EMBRACE çalışmasında AF sıklığı benzer oranda saptanmıştır. ASSERT'e bakıldığında ise her ne kadar anlamlı kabul edilen AF süreleri farklı olsa da bizim çalışmamızda saptadığımız 30 saniye üzeri asemptomatik AF insidansının ASSERT'deki 3 aylık ve 2.5 yıllık takipte saptanan oranlardan daha düşük saptanmıştır. Bunun sebebinin çalışmamızda sadece tek bir kez ve kısa süreli elektrokardiyografik izlem yapılmış olduğunu düşünmekteyiz. ASSERT'de önemli bir bulgu da subklinik atriyal taşiaritmi olayının saptandığı ilk 3 aydaki ortanca sürenin 36 gün olmasıdır. Bu nedenle kısa süreli takipler ile asemptomatik AF saptanma olasılığı daha da düşmektedir. Bu tespitlerle uyumlu olarak daha önceden bilinen AF'si olmayan ve iskemik inme/ TIA geçiren hastaların alındığı bir çalışmada 24 saatlik Holter monitorizasyonu ve 30 günlük aralıklı ritim takibi ile %10'undan fazlasında asemptomatik AF saptanmıştır. Yine bu çalışmada AF saptamada aralıklı 30 günlük ritim takibinin 24 saatlik Holter monitorizasyonuna üstün olduğu saptanmıştır ($p=0.013$) (217).Görülmektedir ki hastalara uygulanan yöntemlerde takip süreleri uzadıkça asemptomatik AF görülme sıklığı da artmaktadır. Günümüzde sebebi bilinmeyen inme nedeni olarak araştırılan asemptomatik AF tespitinde 24 saatten daha uzun ritim takipleri gerekmektedir.

Atriyal fibrilasyon oluşumunda en önemli risk faktörlerinden birisi yaştır. AF'nin yaşla ilişkisi Framingham çalışmasında ispatlanmıştır (4). Bu çalışmada 50 yaşından sonra her dekatta AF insidansının ikiye katlandığı, 80 yaşlarında % 10'lara ulaştığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 5 saniye ve 30 saniye üzerindeki asemptomatik AF varlığının yaşla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (5 saniye üzerinde AF olanlarda yaş ortalaması 79.48 ± 8.65 , 30 saniye üzerinde AF saptananlarda ise 81.29 ± 9.58 , $p<0.001$ ve $p=0.01$). Yaşın ilerlemesi ile asemptomatik AF sıklığı artmaktadır. Diğer çalışmalara bakıldığında ise çelişkili sonuçlar bulunmuştur. AFFIRM çalışmasında daha önce AF öyküsü olup olmamasına bakılmayarak asemptomatik ve semptomatik AF karşılaştırılmış ve bizim bulgumuzu destekler nitelikte ileri yaşlarda semptomatik AF'ye göre asemptomatik AF'nin daha sık görüldüğü izlenmiştir (214). Çoğunlukla yaşlı hastalarda semptomların daha az görüldüğü belirtilmiştir. 'Prevalence of unknown atrial fibrillation in patients with risk factors' başlıklı çalışma da bilinen AF öyküsü olmayan, AF risk faktörlerine sahip 132 hastanın semptomatik

AF görülme sıklığının araştırıldığı bir diğer çalışmadır. Bu çalışmada AF saptananların yaş ortalaması 74 ± 6 saptanmış olup AF görülmeyenlerden daha yüksek saptanmıştır ($p=0.05$). Yaş arttıkça semptomatik AF görülme olasılığı da artmaktadır (218). ASSENT ve MOST çalışmalarında ise yaşın asemptomatik AF görülmesinde belirleyici bir faktör olmadığı tespit edilmiştir (212, 213).

Bizim çalışmamızda 5 saniye üzerinde asemptomatik AF incelendiğinde yaş faktöründen sonra ikinci anlamlı faktör ise kronik obstruktif akciğer hastalığıdır. KOAH hipoksiyi tetikleyerek AF'ye zemin hazırlayabilmektedir. Çalışmamızda 5 saniye üzerinde AF saptananlarda daha fazla oranda KOAH saptanmıştır ($p=0.001$). AFFIRM çalışmasında ise pulmoner hastalıklar asemptomatik AF hastalarında daha az oranda izlenmiştir ($p=0.001$) (214). Bu çelişkili sonuçlara rağmen KOAH'ın atriyal fibrilasyon gelişmesinde rol oynayan faktörlerinden olabileceği genel bir kanı olarak bilinmektedir.

Çalışmamızda Holter monitorizasyonu sırasında saptanan maksimum kalp hızı 30 saniye üzerindeki AF hastalarında daha yüksek bulunmuştur (AF saptananlarda 116.71 ± 29.35 atım/dakika, AF saptanmayanlarda 102.97 ± 13.72 atım/dakika, $p=0.018$). Sempatik aktivite artışının AF patofizyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Buradan yola çıkarak sempatik aktivitesi yüksek olanlarda asemptomatik AF riskinin de yüksek olduğu söylenebilir. AFFIRM çalışmasında ise asemptomatik AF olanların maksimum kalp hızının daha düşük olduğu izlenmiştir (214). Ancak AFFIRM çalışmasında asemptomatik AF'si olanlarla semptomatikler karşılaştırdığı için bu bulgu saptanmış olabilir. Hastaların daha çok yüksek kalp hızlarına bağlı semptom tariflemeleri ve normal kalp hızlarının daha az semptoma neden olması AFFIRM çalışmasında saptanan bu bulguya açıklama getirebilir. ASSENT çalışmasında da subklinik atriyal taşiaritmisi olanların istirahat kalp hızı düşük saptanmıştır (Subklinik atriyal taşiaritmisi olanlarda 68 ± 12 atım/dakika, subklinik atriyal taşiaritmisi olmayanlarda 70 ± 12 atım/dakika, $p=0.001$).

Bilindiği üzere AF'de inme görülme olasılığını belirlemek için kullanılan CHA2DS2-VASc skoru önemli bir belirleyicidir. Bundan önceki çalışmalarda sıklıkla CHADS2 skoru kullanılmıştır. ASSENT çalışmasında her iki grupta CHADS2 skoru 2'nin üzerinde olup subklinik atriyal taşiaritmisi olanlarda yıllık inme gelişimi %3.78 iken subklinik atriyal

taşiaritmisi olmayanlarda yıllık inme gelişim %0.97'dir (hazard oranı, 3.93; 95% güvenlik aralığı [CI], 1.55-9.95; P=0.35) (213). Ayrıca subklinik atriyal taşiaritmi saptanan ve CHADS2 skoru 1 olan hastalarda yıllık inme gelişimi %0.56 olup skor 2'nin üzerinde olanlardan daha düşük saptanmıştır. CHA2DS2-VASc skoru inme riskini belirlemekle birlikte AF risk faktörlerini de içermektedir. Çalışmamızda CHA2DS2-VASc skoru ile asemptomatik AF insidansı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmamıştır. Biz çalışmamızda en yüksek AF oranlarını CHA2DS2-VASc skoru 3 olanlarda gözlemledik. CHA2DS2-VASc skoru 3'ün üzerinde olanlarda AF görülme oranlarını daha düşük saptadık. Ancak skor arttıkça AF sıklığının arttığı bilinmektedir, çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı nedeniyle bu durumun ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz. 'Prevalence of unknown atrial fibrillation in patients with risk factors' çalışmasında ise CHADS2 skoru arttıkça asemptomatik AF riski artmaktadır (218). Hastalarımızın CHA2DS2VASc skoru ortalaması kadınlarda 4.4±1.4, erkeklerde 3.68±1.3 saptanmıştır (p=0.002). CHADS2 skoru ortalaması ASSERT çalışmasında subklinik atriyal taşiaritmi saptananlarda 2.2±1.1 saptanmış ve diğer grupla istatistiksel fark izlenmemiştir (p=0.47)

Hastaların hem klinik hem de ekokardiyografik, AF risk faktörleri olarak değerlendirilebilecek etkenlere bakıldığında ise 5 saniye üzerinde asemptomatik AF oluşumunda etkileri gösterilememiştir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 5 saniye üzerinde AF'si olanlarda sol atriyum boyutu daha büyük saptanmıştır (3.9±0.44 cm, 3.75±0.50 cm, p=0.17). Otuz saniye üzerinde AF olanlarda ise sol atriyum dilatasyonu daha fazla izlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (4.15±0.56, 3.76±0.49cm, p=0.042). Sol atriyum dilatasyonunun AF oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu bulgular da daha önceki çalışmaların bulguları ile örtüşmektedir.

Diğer ekokardiyografik parametrelerden olan sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu, mitral yetersizliği açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir. Fakat 30 saniye üzerinde AF olanların tamamında sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu saptanmıştır.

Bilinmektedir ki AF'de etkili oral antikoagülasyon tedavisi ile inmelerin üçte ikisinden korunulabilir. AsemptomatikAF'nin semptomatiklerden daha fazla izlenmesi ve ASSERT

çalışmasında gösterildiği gibi asemptomatik AF epizodlarının inme riskini artırması nedeniyle bu AF'lerin tespiti ve hastanın inme riski göz önüne alınarak antikoagülasyonu, tedavi aşamasında önemli bir yer tutacaktır. Tesadüfen saptanan asemptomatik AF epizodları olan hastaların antikoagülasyonu konusunda da tartışmalı durumlar söz konusudur. İnme riskinin hangi süredeki AF epizodlarında arttığı bilinmemektedir. Çalışmalara bakıldığında ASSERT'de 6 dakika üzerinde süren subklinik atriyal taşiaritmilerde inme riski artmıştır. MOST çalışmasında yine 5 dakika ve üzerindeki AHRE'ler mortaliteyi artırmıştır. Bazı diğer çalışmalarda 30 saniye ve üzeri AF varlığı değerlendirilmiştir (35, 216). Bu farklı AF süreleri nedeniyle ortak bir fikir birliği oluşturulamamakla birlikte çoğunlukla 30 saniye ve üzeri AF'lar hastanın inme riski göz önüne alınarak antikoagüle edilmesi uygun görülmektedir. Biz çalışmamızda hastaları inme açısından izlemedik. Bu nedenle çalışmamız bu konuda bir fikir vermemektedir.

Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar birçok hastada asemptomatik AF sıklığının daha önceden tahmin edilenden daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda inme riskinin artmış olabileceğini göstermektedir. Ancak hiçbir çalışmada AF ile inme arasında doğrudan bir neden sonuç ilişkisi gösterilememiştir. ASSERT çalışmasının verileri subklinik atriyal taşiaritmi varlığı ile inme ve sistemik embolinin zamansal ilişkisi açısından değerlendirilmiştir (219). Çalışmada takip süresinde inme ve sistemik emboli gelişen 51 hastanın %51'inde subklinik atriyal taşiaritmi saptanmıştır. Bu 51 hastanın %35'inde subklinik atriyal taşiaritmi inme ve sistemik emboli gelişmeden önce saptanmıştır. Ancak inme ve sistemik emboli gelişmeden önceki 30 gün içinde subklinik atriyal taşiaritmi 4 hastada saptanmıştır, bunun oranı ise sadece %8'dir. Yani çok az hastada inme ve sistemik emboli olayı olmadan önceki ay içinde subklinik atriyal taşiaritmi saptanmıştır. Bu nedenle AF'si olan hastalardaki inmelerin birçoğunun doğrudan AF nedeniyle değil de eşlik eden risk faktörleri nedeniyle gelişmiş olması muhtemeldir. Benzer şekilde AF'si olmadığı düşünülen hastalarda gelişen inmelerin birçoğunun da subklinik AF nedeniyle gelişmiş olması da mümkündür. Sonuç olarak hem AF, hem de inme için risk faktörleri oldukça benzerdir.

Çalışmamızda asemptomatik hastalarda kısa süreli AF oldukça sık gözlenmiştir. Bunun sebebinin çalışmaya genellikle CHA2DS2-VASc skoru yüksek olan hastaların alınması olduğu kanısındayız. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu hasta grubunda asemptomatik AF

sıklığını araştıran başka bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmayla inme açısından yüksek riskli olan hastalarda asemptomatik AF'nin önemine dikkat çekmek istedik. Bilindiği zere AF'li hastalarda inme riskinin ve antikoaglasyon gerekliliğinin değerlendirilmesinde CHA2DS2-VASc skoru kullanılmaktadır. Bu skora sistemi günümüzde sadece AF'li hastalar için geçerlidir. Çalışmamıza alınan hastaların hiçbirinde AF olduğu bilinmediğinden antikoaglasyon endikasyonu yoktu. Ancak bu çalışmayla hastaların bir kısmında asemptomatik AF episodları saptandı. Bu sonuç bize inme riski yüksek olan hastaların en azından bir kısmının antikoaglasyon endikasyonu doğuracak AF atakları olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda inme ile ilgili bir değerlendirme yapılmadığından hangi hastalarda inme sıklılığının artmış olduğu konusunda fikir sahibi değiliz. Sonuç olarak bu çalışmada inme açısından yüksek riskli olan hastalarda asemptomatik AF sıklılığının yüksek olduğunu ve ileri yaş ile KOAH varlığının bu riski arttırdığını saptadık.

6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- ✓ Asemptomatik AF tanısı konulmasında hastaların hiç semptom tariflememesi öngörülmüştür. Ancak hastalarda sadece sersemlik, yorgunluk gibi semptomlara da sebep olabilen AF, bu semptomların toplumda sık görülmesi nedeniyle bizim çalışmamızda semptomatik sorgulamaya dahil edilmemiştir.
- ✓ Hastalarda 24 saatlik Holter monitorizasyonu yapılmış, bu süreçte gelişen asemptomatik AF epizodları kayıt edilmiştir. Ancak bilinmektedir ki asemptomatik AF proksismaldir ve her 24 saat içinde tekrar etmeyebilir. 24 saatlik kayıtlar asemptomatik AF tespitinde yetersiz kalabilmektedir. Bu yetersizliğe hasta sayımızın az olmasının önemli katkısı bulunmaktadır.

7.SONUÇLAR

- ✓ Toplumda 65 yaş üzerinde AF açısından risk faktörleri olan hastalarda 5 saniye üzerinde saptanan asemptomatik AF insidansı diğer çalışmalarla benzer, 30 saniye ve üzeri AF insidansı ise daha az saptanmıştır.
- ✓ Yaş artışı semptomatik AF’de olduğu gibi asemptomatik AF’de de önemli bir risk faktörüdür. Asemptomatik AF’nin inme riskini artırması nedeniyle özellikle de yaşlı hastalarda AF açısından uzun süreli tarama yapılması önerilebilir.
- ✓ Asemptomatik AF tespitinde 24 saatlik Holter takibi ile daha kısıtlı sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle özellikle de nedeni bilinmeyen inmelerde 24 saatlik Holter takibi sonucunda AF tespit edilememesi etiyoloji açısından AF’yi ekarte ettiremeyebilir.
- ✓ CHA2DS2VASc skoru ile asemptomatik AF görülmesi arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmamıştır.
- ✓ Diğer çalışmalarla çelişkili bulgular saptadığımız pulmoner hastalıklar ve maksimum kalp hızının asemptomatik AF’ye etkisini araştırmak amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8.KAYNAKLAR

- 1) Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Eindhoven. *Am J Cardiol* 73:384-9, 1994.
- 2) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, agedistribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 155:469–473, 1995.
- 3) Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fi brillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114: 119–125, 2006.
- 4) Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 22: 983–988, 1991.
- 5) Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study).*The American Journal of Cardiology* 74:236–241, 1994.
- 6) Smit MD, VanGelder IC. New treatment options for atrial fibrillation: towards patient tailored therapy. *Heart* 97: 1796–802, 2011.
- 7) Cuddy TE. Chronic and paroxysmal atrial fibrillation: course, prognosis, and stroke risk. *J Thromb Thrombolysis* 7: 7-11, 1999.
- 8) Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace* 14: 8–27, 2012.
- 9) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 12: 1360–420, 2010.
- 10) Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 13: 1517–25, 2011.
- 11) Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 31: 967–75, 2009.
- 12) Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 35:183–7, 2000.
- 13) Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life and management. *J Interv Card Electrophysiol* 4: 369–82, 2000.
- 14) Rizos T, Wagner A, Jenetzky E, Ringleb PA, Becker R, Hacke W. Paroxysmal atrial fibrillation is more prevalent than persistent atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients. *Cerebrovasc Dis* 32: 276–82, 2011.
- 15) American Heart Association. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association, 1998

- 16) Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG, Gur AY, Treves TA, Oved M. The Tel Aviv Stroke Registry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 27: 1770–3, 1996.
- 17) Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke* 28: 311–5, 1997.
- 18) 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* 27: 1760–1764, 1996.
- 19) Marini C, De SF, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 36: 1115–9, 2005.
- 20) Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr, Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 266: 1976-80, 1991.
- 21) Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:406-26, 1991.
- 22) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:569-83, 1991.
- 23) Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 89: 1665-80, 1994.
- 24) Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 106:2479-85, 2002.
- 25) Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 101:194-9, 2000.
- 26) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 114: e257–354, 2006.
- 27) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 147:1561-4, 1987.
- 28) Benjamin EJ, Levy D, D'Agostino RB, Balenger AJ, Wolf PA. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Study (abstract). *J Am Coll Cardiol*:230 A, 1995.
- 29) Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 94: 500-504, 2004.

- 30) Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: A meta-analysis. *Chest* 125:2309-2321, 2004.
- 31) Patel P, Gersh B, Hodge D. Increased mortality in patients with new onset atrial fibrillation: Significance of noncardiovascular medical comorbidities on long term survival. *J Am Coll Cardiol* 37: 113, 2001.
- 32) Schneider EL, Guralnik JM. The aging of America: impact on health care costs. *JAMA* 263:2335–2340, 1990.
- 33) Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation* 108:711-716, 2003.
- 34) Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. Epidemiological Profile of Atrial Fibrillation: A Contemporary Perspective. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 48, No. 1: pp 1-8, 2005.
- 35) Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. Jun 26;370(26):2467-77, 2014.
- 36) Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96: 2455–2461, 1997.
- 37) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett ELC. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89: 224 –227, 1994.
- 38) Chesebro JH, Fuster V, Halperin JL. Atrial fibrillation-risk marker for stroke. *N Engl J Med* 323:1556 –1558, 1990.
- 39) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Lévy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomström-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A. 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. *Circulation* 104:2118–50, 2001.
- 40) Bang A, McGrath NM. The incidence of atrial fibrillation and the use of warfarin in Northland, New Zealand stroke patients. *N Z Med J* 124: 28–32, 2011.
- 41) Ott AO, Breteler MMB, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hoffman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: The Rotterdam Study. *Stroke* 28: 316 –321, 1997.

- 42) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 92:835–841, 1995.
- 43) Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 245:1540–1544, 1981.
- 44) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 98: 476–484, 1995.
- 45) Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 36:214-222, 2008.
- 46) Ramanna H, Hauer RN, Wittkamp FH, de Bakker JM, Wever EF, Elvan A, Robles De Medina EO. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation*. 101:995-1001, 2000.
- 47) Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavée C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haïssaguerre M. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 112:789-97, 2005.
- 48) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 109:327-34, 2004.
- 49) Ausma J, van der Velden HM, Lenders MH, van Ankeren EP, Jongasma HJ, Ramaekers FC, Borgers M, Allessie MA. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 107:2051-8, 2003.
- 50) Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 379: 648–61, 2012.
- 51) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 271:840–844, 1994.
- 52) Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 373: 739–45, 2009.
- 53) Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, Ambrose M, Alonso A. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 107: 85–91, 2011.
- 54) Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Macleod R, Konety S, Alonso A. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 123: 1501–08, 2011.

- 55) Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham study. *Am Heart J* 131:790-795, 1996.
- 56) Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, O'Fallon WM, Bailey KR, Wiebers DO, Sicks JD, Christianson TJ, Seward JB, Gersh BJ. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: Changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 42: 93- 100, 2003.
- 57) Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 9: iii-iv, ix-x, 1-74, 2005.
- 58) 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* 285:2370- 2375, 2001.
- 59) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 98: 946-952, 1998.
- 60) Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110: 1042-46,2004.
- 61) Liberthson RR, Salisbury KW, Hutter AM Jr, DeSanctis RW. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Med* 60: 956-960, 1976.
- 62) Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 30: 406-13, 1997.
- 63) Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 140:878-885, 2000.
- 64) Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, Behar S. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. Circulation* 97: 965-970, 1998.
- 65) Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 61: 714-17, 1988.
- 66) Kramer RJ, Zeldis SM, Hamby RI. Atrial fibrillation-a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease. *Br Heart J* 47: 606-8, 1982.
- 67) Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 336:1429 -1434, 1997.

- 68) Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, and the SPRINT Study Group. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 13: 45–50, 1992.
- 69) Goldberg RJ, Seeley D, Becker RC, Brady P, Chen Z, Osganian V, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 119:996–1000, 1990.
- 70) International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 346:329–336, 1995.
- 71) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31: 2369–429, 2010.
- 72) Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, Petty GW, Seward JB. Left atrial volume: Important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 76: 467- 475, 2001.
- 73) Losi MA, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, Cacace A, Tocchetti CG, Barbati G, Chiariello M. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 94: 895- 900, 2004.
- 74) Al-Khatib SM, Shaw LK, Lee KL, O'Connor C, Califf RM. Is rhythm control superior to rate control in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure? *Am J Cardiol* 94: 797- 800, 2004.
- 75) Probst P, Goldschlager N, Selzer A. Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. *Circulation* 48: 1282-87, 1973.
- 76) Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A, Göksel S. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 77: 96-98, 1996.
- 77) Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 40: 84-92, 2002.
- 78) Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J* 32: 652-9, 1970.
- 79) Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 15:1279-1285, 1990.

- 80) Cecchi F, Olivotto I, Monteregeggi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 26: 1529-1536, 1995.
- 81) Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 135:1061-1073, 2001.
- 82) Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J* 129:799-808, 1995.
- 83) Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:331-5, 1987.
- 84) Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 56:539-49, 1993.
- 85) Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 82: 892-5, 1998.
- 86) Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, Orav EJ, Lee TH. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med* 129:279-285, 1998.
- 87) Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 94: 390-397, 1996.
- 88) Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 25:1673-80, 1995.
- 89) Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, Chandra V, Ujino K, Daly RC, Kushwaha SS, Edwards BS, Maalouf YF, Seward JB, McGregor CG, Chandrasekaran K. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transplant* 25:53-60, 2006.
- 90) Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101:2271-76, 2000.
- 91) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A populationbased study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 113:359-364, 2002.
- 92) Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: Morbidity and risk factors. *J Intern Med* 250:382-389, 2001.
- 93) Barnes M, Miyasaka Y, Rosales A. Obesity as an independent predictor of first atrial fibrillation in adults aged 65 years and older (abstr). *J Am Coll Cardiol* 43:240A-241A, 2004.
- 94) Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 292: 2471-2477, 2004.

- 95) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
- 96) Weber DM, Phillips JH Jr. A re-evaluation of electrocardiographic changes accompanying acute pulmonary embolism. *Am J Med Sci* 251:381-398, 1966.
- 97) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353:1386-89, 1999.
- 98) Hald EM, Enga KF, Løchen ML, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Braekkan SK, Hansen JB. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J Am Heart Assoc* 3:e000483, 2014.
- 99) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, Sahadevan J. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173:910-6, 2006.
- 100) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 107:2589-94, 2003.
- 101) Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 336:905-911, 1997.
- 102) Ellinor P.T, Shin J.T, Moore R.K, Yoerger D.M, Macrae C.A. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 107:2880-2883, (2003).
- 103) Chen Y.H, Xu S.J, Bendahhou S, Wang X.L, Wang Y, Xu W.Y. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 299:251-254, (2003).
- 104) Grunnet M, Jespersen T, Rasmussen H.B, Ljungstrom T, Jorgensen N.K, Olesen S.P. KCNE4 is an inhibitory subunit to the KCNQ1 channel. *J Physiol* 542:119-130, 2002.
- 105) Yang Y, Xia M, Jin Q, Bendahhou S, Shi J, Chen Y. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet* 75:899-905, 2004.
- 106) Shen AY, Contreras R, Sobnosky S, Shah AI, Ichijui AM, Jorgensen MB, Brar SS, Chen W. Racial/ethnic differences in the prevalence of atrial fibrillation among older adults—a cross-sectional study. *J Natl Med Assoc* 102: 906-13, 2010.
- 107) Turagam MK, Velagapudi P, Visotcky A, Szabo A, Kocheril AG. African Americans have the highest risk of in-hospital mortality with atrial fibrillation related hospitalizations among all racial/ethnic groups: a nationwide analysis. *Int J Cardiol* 158:165-6, 2012.
- 108) Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Study. *Circulation* 89: 724-730, 1994.
- 109) Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial

ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 22:1972-1982, 1993.

110) Bode F, Katchman A, Woosley R, Franz MR. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 101:2200- 2205, 2000.

111) Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 40:1636- 1644, 2002.

112) Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ. Left atrial size in hypertensive men: Influence of obesity, race and age. Department of Veterans Affairs Cooperative study group on antihypertensive agents. *J Am Coll Cardiol* 29:651- 658, 1997.

113) Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 124:594-601, 2003.

114) Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Hypertension* 39:739- 743, 2002.

115) Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 25:1155- 1160, 1995.

116) Loperfido F, Pennestri F, Digaetano A, Scabbia E, Santarelli P, Mongiardo R, Schiavoni G, Coppola E, Manzoli U. Assessment of left atrial dimensions by cross sectional echocardiography in patients with mitral valve disease. *Br Heart J* 50:570- 578, 1983.

117) Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 327:94-98, 1992.

118) Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 164:1675-1678, 2004.

119) Chen YC, Chen SA, Chen YJ, Chang MS, Chan P, Lin CI. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol* 39:366- 372, 2002.

120) Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331:1249-52, 1994.

121) Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 142:838-42, 2001.

122) Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, Boone J, Sheldon R, Green M, Talajic M, Wang X, Connolly S. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 156:2221-4, 1996.

- 123) Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 158:629-36, 2009.
- 124) Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 123:2946-53, 2011.
- 125) Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, Warnock DG, Muntner P. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circulation* 4:26-32, 2011.
- 126) Thornton JR. Atrial fibrillation in healthy non-alcoholic people after an alcohol binge. *Lancet* 1013–1014, 1984.
- 127) Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121: 2955-68, 2011.
- 128) Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, Halperin JL, Kirchhof P, Lip GY, Nattel S, Ruskin J, Banerjee A, Blendea D, Guasch E, Needleman M, Savelieva I, Viles-Gonzalez J, Williams ES. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation *Am Heart J*. Sep;164(3):292-302, 2012.
- 129) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland Jr JC, Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, TracyCM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* (2014), doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- 130) Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 108:668-71, 2003.
- 131) Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 108:3006-10, 2003.
- 132) Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 9:17-28, 2000.
- 133) Allessie MA. Atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans: what is the next step? *Cardiovasc Res* 44:10-2, 1999.
- 134) Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1:62-73, 2008.
- 135) Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective, *Cardiovascular Pathology* 23: 71–84, 2014.
- 136) Saffitz JE, Schuessler RB. Altered atrial structure begets atrial fibrillation, but how? *J Cardiovasc Electrophysiol* 15:1175–6, 2004.

- 137) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 96:1180-4, 1997.
- 138) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 415:219–226, 2002.
- 139) Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100:1879-86, 1999.
- 140) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339:659-66, 1998.
- 141) Kolb C, Nürnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *Am J Cardiol* 88:853-7, 2001.
- 142) Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*. 62:105-11, 2004.
- 143) Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B, Leung TK, Mitamura H, Ogawa S, Nattel S. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res*. 2007;74:75-84
- 144) da Cunha DN, Hamlin RL, Billman GE, Carnes CA. n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling. *Br J Pharmacol*. 2007;150:281-5.
- 145) Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 301:1080-5, 1979.
- 146) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 96:3710-20, 1997.
- 147) Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Lamberti F, Ammirati F, Santini M. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 98:2860-5, 1998.
- 148) Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15:507-12, 2004.
- 149) Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, Tieleman RG, Tuinenburg AE, Wietses M, Grandjean JG, Van Gilst WH, Crijns HJ. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 103:684-90, 2001.

- 150) Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MC, Allessie MA, Crijns HJ. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 95:1945-53, 1997.
- 151) Tieleman RG, Blaauw Y, Van Gelder IC, De Langen CD, de Kam PJ, Grandjean JG, Patberg KW, Bel KJ, Allessie MA, Crijns HJ. Digoxin delays recovery from tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 100:1836-42, 1999.
- 152) Sticherling C, Oral H, Horrocks J, Chough SP, Baker RL, Kim MH, Wasmer K, Pelosi F, Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, Morady F. Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness. *Circulation* 102:2503-8, 2000.
- 153) Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 96:1675-85, 1997.
- 154) Van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allessie MA, Jongsma HJ. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 46:476-86, 2000.
- 155) 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design, *Heart Rhythm*. 9:632-96, 2012.
- 156) He B, Scherlag BJ, Nakagawa H, Lazzara R, Po SS. The intrinsic autonomic nervous system in atrial fibrillation: a review. *ISRN Cardiol*. 2012:490674, 2012.
- 157) Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 27:24-8, 2012.
- 158) Coumel P, Attuel P, Lavallee J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 71:645-56, 1978.
- 159) Patton KK, Zacks ES, Chang JY, Shea MA, Ruskin JN, Macrae CA, Ellinor PT. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:630-8.
- 160) Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 57:1330-7, 2011.
- 161) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 57:e101-e198, 2011.
- 162) Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, Khrestian CM, Stewart RW, Markowitz AH, Waldo AL. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation*. 110:3293-9, 2004.

- 163) Voigt N, Trausch A, Knaut M, Matschke K, Varro A, Van Wagoner DR, Nattel S, Ravens U, Dobrev D. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 3:472-80, 2010.
- 164) Lip GY, Tse H-F. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 370: 604–18, 2007.
- 165) Hylek EM. The need for new oral anticoagulants in clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 10:605–9, 2009.
- 166) Feinberg WM, Kronmal RA, Newman AB, Kraut MA, Bovill EG, Cooper L, Hart RG. Stroke risk in an elderly population with atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 14:56- 59, 1999.
- 167) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly. The Framingham study. *Arch Intern Med* 147: 1561-1564, 1987.
- 168) Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen stroke study. *Stroke* 27:1765-1769, 1996.
- 169) Miyasaka Y, Barnes ME, Cha SS. Overall and sex-specific trends and prognosis of ischemic stroke following incident atrial fibrillation: Data from 2 decades (1980-2000) (abstr). *Circulation* 110:III-640, 2004.
- 170) Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: The Framingham Heart Study. *JAMA* 290:1049-1056, 2003.
- 171) Thadani V, Meyer ML, Bridgers SL, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 92:2178–2182, 1995.
- 172) Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and Significance of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 84:131R–138R, 1999.
- 173) Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 10:668–73, 2008.
- 174) Manning WJ, Douglas PS. Transesophageal echocardiography in atrial fibrillation: added value or expensive toy? *Ann Intern Med* 128:685– 687, 1998.
- 175) Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154:1449 –1457, 1994.
- 176) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 116:1–5, 1992.
- 177) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 285:2864-70, 2001.
- 178) Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 107:1172-9, 2012.

- 179) Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, Moorman LP, Moorman JR. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med.* 125:603-6, 2012.
- 180) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137:263–72, 2010.
- 181) Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342:d124, 2011.
- 182) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146:857–67, 2007.
- 183) Li J, Zeng Z, Viollet B, Ronnett GV, McCullough LD. Neuroprotective effects of adenosine monophosphate-activated protein kinase inhibition and gene deletion in stroke. *Stroke* 38:2992–9, 2007.
- 184) Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled ‘research perspectives in atrial fibrillation’. *Europace* 11:860–85, 2009.
- 185) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation* 107:2920- 2925, 2003.
- 186) Miyasaka Y, Barnes ME, Cha SS. Risk of first congestive heart failure following incident atrial fibrillation and trends over 2 decades (1980-2000)(abstr). *Circulation* 110:III – 475.
- 187) Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardiainduced cardiomyopathy: A reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 57:563- 570,1986.
- 188) Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: Consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol* 82:29N-36N,1998.
- Olmsted County clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 19:95-106, 1996.
- 189) Fenelon G, Wijns W, Andries E. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 19:95-106, 1996.
- 190) Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL.. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 69:1570-1573, 1992.
- 191) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.*Circulation* 98:946-52, 1999.

- 192) Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 49:986-92, 2007.
- 193) Miyasaka Y, Barnes ME, Cha SS. Trends of overall and sex-specific mortality risks after first atrial fibrillation in Olmsted County, MN (1980-2000) (abstr). *J Am Coll Cardiol* 45:335A, 2005.
- 194) Vidaillet H, Granada JF, Chyou PH, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, Sharma P, Smith PN, Hayes J. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 113:365- 370, 2002.
- 195) Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, Aurup P, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Rokkedal J, Devereux RB. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 45:705-11, 2005.
- 196) Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 20:896-9, 1999.
- 197) Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 115:3050-6, 2007.
- 198) Krummen DE, Peng KA, Bullinga JR, Narayan SM. Centrifugal gradients of rate and organization in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 32:1366-78, 2009.
- 199) Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 60:628-36, 2012.
- 200) Ausubel K, Steingart RM, Shimshi M, et al: Maintenance of exercise stroke volume during ventricular versus atrial synchronous pacing: Role of contractility. *Circulation* 72:1037- 1043, 1985.
- 201) Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 48:79–87, 2005.
- 202) Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 43:47- 52, 2004.
- 203) Frykman V, Frick M, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Asymptomatic versus symptomatic persistent atrial fibrillation: Clinical and noninvasive characteristics. *J Intern Med* 250:390-397, 2001.
- 204) Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS. Silent atrial fibrillation in Olmsted county, MN (1980-2000): Risk and prognosis (abstr). *J Am Coll Cardiol* 45:335A, 2005.
- 205) Quirino G, Giammaria M, Corbucci G, Pistelli P, Turri E, Mazza A, Perucca A, Checchinato C, Dalmaso M, Barold SS. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables. *Pacing Clin Electrophysiol* 32:91-8, 2009.

- 206) Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm* 2:125-31, 2005.
- 207) Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L, Sahr D, Hettrick DA. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 30:404-11, 2007.
- 208) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 14:1385–413, 2012.
- 209) Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 11:671–87, 2009.
- 210) Seet RC, Paul A, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 124:477–86, 2011.
- 211) Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 121:1904–11, 2010.
- 212) Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, Cook J, Paraschos A, Love J, Radoslovich G, Lee KL, Lamas GA; MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Sub-Study of MOST. *Circulation* 107:1614-9, 2003.
- 213) Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366:120–9, 2012.
- 214) Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, Mickel M, Barrell P. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 149:657–63, 2005.
- 215) Dobreanu D, Svendsen JH, Lewalter T, Hernández-Madrid A, Lip GY, Blomström-Lundqvist C. Current practice for diagnosis and management of silent atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 15:1223-1225, 2013.
- 216) Doliwa Sobocinski P, Anggårdh Rooth E, Frykman Kull V, von Arbin M, Wallén H, Rosenqvist M. Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 14: 1112–1116, 2012.
- 217) Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 370:2478-86, 2014.
- 218) Samol A, Masin M, Gellner R, Otte B, Pavenstädt HJ, Ringelstein EB, Reinecke H, Waltenberger J, Kirchhof P. Prevalence of unknown atrial fibrillation in patients with risk factors. *Europace*. May;15(5):657-62, 2013.

219) Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. May 27;129(21):2094-9, 2014.