



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NON-VALVÜLER ATRİYAL FİBRİLASYONLU  
HASTALARDA SOL ATRİYAL TROMBÜS VARLIĞININ  
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE  
C-REAKTİF PROTEİN İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat BAYRAK**

**Antalya, 2017**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NON-VALVÜLER ATRİYAL FİBRİLASYONLU  
HASTALARDA SOL ATRİYAL TROMBÜS VARLIĞININ  
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE  
C-REAKTİF PROTEİN İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat BAYRAK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ**

*“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2017**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında tez çalışmalarına beraber başladığım, uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve bu süreçte hiçbir yardımını esirgmeden her türlü desteği veren, insanlığı ve hocalığıyla bana her türlü desteği veren ve bana çok katkısı olan, kendisinden öğrendiğim her türlü bilgi, beceri ve insan ilişkilerindeki başarısının hekimlik hayatım boyunca unutulmaz olacağını bildiğim emekli öğretim üyesi hocam Prof. Dr. Necmi DEĞER'e,

Tez çalışmamın devamı ve tamamlanması süreci dahil, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden çok kez faydalandığım ve hekimlik hayatım boyunca da bu bilgi ve becerileri kullanmaktan asla vazgeçmeyeceğim, yardımlarını ve desteğini hiç esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ'a,

Eğitimimin her aşamasında katkısı olan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım, Prof. Dr. A. Selim YALÇINKAYA, Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Dr. Aytül Belgi YILDIRIM, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Doç. Dr. İbrahim BAŞARICI, Doç. Dr. Umuttan DOĞAN, Doç. Dr. Refik Emre ALTEKİN, Yrd. Doç. Dr. Murathan KÜÇÜK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Serkan KARAKAŞ'a,

Asistanlığım süresince gerek nöbetlerde gerekse mesai saatlerinde her türlü bilgi ve becerisini bana aktaran, kendisinden birçok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Mustafa UÇAR'a, tezimin veri toplanması ve yazımı aşamasında desteğini hiç esirgemeyen değerli asistan arkadaşım Dr. Ali Yaşar KILINÇ'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı sekreterimiz Aliye ONARAN, klinik ve poliklinikte çalışan sekreter, hemşire ve tüm personel çalışma arkadaşlarıma,

Son olarak desteğini ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen canımın içi biricik sevdiğim İpek'ime

*Sonsuz teşekkürler...*

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>viii</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Atriyal Fibrilasyon	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Prognoz	3
2.1.3. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırması	4
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.5. Atriyal Fibrilasyonun Fiziopatolojisi	8
2.1.6. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinami Üzerine Etkileri	9
2.1.7. Atriyal Fibrilasyonda Klinik	10
2.1.8. Atriyal Fibrilasyonda Ekokardiyografi	11
2.1.9. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında İlk Değerlendirme	12
2.1.10. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Hız Ve Ritim Tedavisi	13
2.1.10.1. Akut hız ve ritim tedavisi	14
Akut hız kontrolü	14
Ritim Kontrolü	14
Doğru akım kardiyoversiyon	16
2.1.10.2. Uzun vadeli hız ve ritim kontrolü	18
Uzun vadeli farmakolojik hız kontrolü	19
Atriyovenriküler düğüm ablasyonu ve modifikasyonu	21
Uzun vadeli farmakolojik ritim kontrolü	21
Sol atriyal kateter ablasyonu	22
Cerrahi ablasyon	24
2.1.11. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında LAA'da Trombüs Oluşumu	25
2.1.12. Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülan Tedavi	27
2.1.12.1. AF'de inme ve tromboembolizm için risk faktörleri	27

2.1.12.2. Antikoagulan tedavi	29
Optimal uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)	32
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
3.1. Verilerin Analizi	33
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>38</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>39</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>40</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AF</b>	Atriyal fibrilasyon
<b>AF-CHF</b>	Atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetersizliği
<b>AFFIRM</b>	Atriyal fibrilasyonda ritim tedavisine ilişkin izlem araştırması
<b>ANDROMEDA</b>	Orta ile ciddi derecede konjestif kalp yetersizliğinde dranedaron ile yapılan antiaritmik çalışma
<b>ARISTOTLE</b>	Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation
<b>AV</b>	Atriyoventriküler
<b>CHA2DS2-VASc</b>	Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş (iki katı), diyabet, inme (iki katı), damar hastalığı, cinsiyet kategorisi (kadın)
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DC</b>	Doğru akım
<b>DCCV</b>	Doğru akım kardiyoversiyon
<b>DEFKY</b>	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DMAH</b>	Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>EF</b>	Ejeksiyon fraksiyon
<b>EHRA</b>	Avrupa Kalp Ritmi Derneği
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>EKV</b>	Elektriksel kardiyoversiyon
<b>ENG AGE AF-TIMI 48</b>	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-thrombolysis in Myocardial Infarction 48

<b>ESC</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>EYB</b>	Elektriksel yeniden biçimlenme
<b>GFR</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GİA</b>	Geçici iskemik atak
<b>HOT-CAFE</b>	Kronik atriyal fibrilasyon nasıl tedavi edilir
<b>INR</b>	Uluslararası normalleştirilmiş oran
<b>Kanıt Düzeyi A</b>	Birden fazla randomize klinik çalışma veya meta analizlerden elde edilen veriler
<b>Kanıt Düzeyi B</b>	Tek bir randomize klinik çalışma veya geniş çaplı randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler
<b>Kanıt Düzeyi C</b>	Uzmanların fikir birliği ve/veya küçük çaplı çalışmalar, geriye dönük çalışmalar ve arşiv çalışmaları
<b>KOAH</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KV</b>	Kardiyoversiyon
<b>KY</b>	Kalp yetmezliği
<b>LA</b>	Sol atriyum
<b>LAA</b>	Sol atriyal apendiks
<b>LV</b>	Sol ventrikül
<b>LVEF</b>	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon
<b>MI</b>	Miyokart infarktüsü
<b>NHYA</b>	New York Kalp Yetmezliği Akademisi
<b>NOAK</b>	New oral anticoagulation
<b>OAK</b>	Oral antikoagölan
<b>PIAF</b>	Atriyal fibrilasyonda farmakolojik girişim çalışması
<b>RACE</b>	Israrcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü çalışması

<b>RE-LY</b>	Dabigatran ile yapılan uzun vadeli antikoagulan tedavinin randomize değerlendirilmesi çalışması
<b>ROCKET-AF</b>	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
<b>SA</b>	Sol atriyum
<b>SAA</b>	Sol atriyal apendiks
<b>SAFE-T</b>	Sotalol-amiodaron atriyal fibrilasyon etkinlik çalışması
<b>SEK</b>	Spontan eko kontrast
<b>Sınıf I</b>	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı, etkili olduğuna ilişkin kanıt ve / veya genel uzlaşısı
<b>Sınıf IIa</b>	Kanıtların/görüşlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine
<b>Sınıf IIb</b>	Kanıtlar/görüşler ile yararlılık/etkililik tam gösterilememiş
<b>Sınıf III</b>	Kanıtlar veya genel uzlaşısı belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı ve bazı olgularda zararlı olabildiğini gösteriyor
<b>SoV</b>	Sol ventrikül
<b>SPAF-III</b>	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III
<b>SR</b>	Sinüs ritmi
<b>TÖE</b>	Transözofageal ekokardiyografi
<b>TTE</b>	Transtorasik ekokardiyografi
<b>TTR</b>	Tedavi aralığı süresi
<b>UFH</b>	Unfraksiyone heparin
<b>VKA</b>	Vitamin K antagonisti
<b>YOAK</b>	Yeni oral antikoagulan

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
<b>2.1.</b>	EKG’de V1 derivasyonda düzensiz aralıklı QRS, f dalgaları (fibrilasyon dalgaları) ile karakterize AF ritmi	<b>3</b>
<b>2.2.</b>	AF hastalarının akut ve kronik yönetimi, istenen kardiyovasküler sonuçlar ve hastaya sağlanan yararlar	<b>13</b>
<b>2.3.</b>	Hemodinamik açıdan stabil AF’nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi	<b>17</b>
<b>2.4.</b>	AF’de uzun süreli kalp hızı kontrolü	<b>20</b>
<b>2.5.</b>	Semptomatik hastalarda ritim kontrolü tedavisine başlamak	<b>25</b>
<b>2.6.</b>	Sol atriyal apendiks (SAA) patolojik kesitleri	<b>26</b>

**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>2.1.</b> AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru	<b>12</b>
<b>2.2.</b> Non-valvüler AF’de CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skorlaması	<b>29</b>
<b>2.3.</b> Antikoagulan tedavi için güncel öneriler	<b>31</b>
<b>4.1.</b> Nötrofil lenfosit oranı t-testi sonuçları	<b>34</b>
<b>4.2.</b> CRP ortalama değerlerine göre trombüs karşılaştırma sonuç tablosu	<b>34</b>
<b>4.3.</b> CRP gruplamasına göre ki-kare testi sonuçları	<b>35</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) sık görülen ve yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sahip olan önemli bir kardiyak ritim bozukluğudur (1,3). İlerleyen yaş ile sıklığı artmaktadır (2). AF popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artacaktır (4). AF medikal veya elektriksel kardiyoversiyon (EKV) yöntemleri kullanarak sinüs ritmine döndürülebilir. Kardiyoversiyon işleminden sonra hastalarda tromboembolik komplikasyonları önlemek amacıyla 48 saatten uzun süreli AF'da işlemden önce ve sonra antikoagülasyon önerilmektedir (5,6). Kardiyoversiyondan sonra sinüs ritmi (SR) sağlanan hastalarda tromboembolik olayların mekanizma ve patogenezi tamamen anlaşılamamıştır.

Mekanizma kısmen gecikmiş sol atriyum sistolü ve sol atriyumun mekanik disfonksiyonu veya uzun süreli AF'nun SR'e döndürülmesi sonrası oluşan stunning ve bunlara bağlı olarak staz gelişimi ile açıklanmaktadır (7,8). Gerek trombositlerin ve gerekse koagülasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren testler ve kardiyoversiyon (KV) arasındaki ilişkiler önceki çalışmalarda araştırılmıştır (9,10).

Daha önce yapılan çalışmalarda C-reaktif protein (CRP) ve AF ilişkisi araştırılmış ve 1 yıllık takiplerde kronik AF ile inflamasyon arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir, ancak inflamasyon ile nonvalvüler AF hastalarında koagülasyon kaskadı aktivasyonu arasında ilişki bulunamamıştır (11). Nötrofil-lenfosit oranı vücutta inflamasyonu gösteren biyobelirteçlerdendir. AF ile inflamasyonun ilişkisi daha önceki birçok çalışmada kanıtlanmıştır (12). Bu bağlamda nötrofil-lenfosit oranının nonvalvüler AF'de sol atriyum trombüs oluşumu ile ilişkisi belirsizdir. Biz bu çalışmada nonvalvüler AF hastalarında inflamasyon belirteçleri olan CRP ve nötrofil-lenfosit oranının AF'deki trombüs oluşumunu öngörmedeki rolünü araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Atriyal Fibrilasyon

#### 2.1.1. Tanım

AF, elektrokardiyografide (EKG) düzenli P dalgalarının yerine düşük amplitüdü düzensiz ve hızı 350/dk-600/dk olan fibrilasyon dalgaları ile beraber, düzensiz R-R aralıklarının izlendiği, aynı anda ventriküler hızın 120/dk-180/dk olduğu sık karşılaşılan bir supraventriküler taşiaritmidir. EKG’de belirgin fibrilasyon dalgası varlığında kaba dalgalı AF, belirgin olmayan fibrilasyon dalgası varlığında ise ince dalgalı AF olarak adlandırılır (13). EKG’de atımlar arasında düzensizlik olması önemlidir. EKG’de dar QRS olur, fakat preeksitasyon sendromları veya dal bloğu gibi durumlar mevcut ise geniş QRS olabilir. Atriyovenriküler (AV) ileti sağlamsa ventriküler cevap hızlı ve düzensizdir. AF’de ventriküler yanıtı AV düğüm ve diğer ileten dokuların elektrofizyolojik özellikleri, vagal ve sempatik tonusun seviyesi, aksesuar ileti yollarının varlığı ve yokluğu, ilaçların etkinliği etkiler (14).

Framingham kalp çalışması ile AF’nin benign bir aritmi olmadığı, mortalite ve morbiditeye olumsuz etkiler yaptığı ortaya çıkmış, böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır (15). Geçen on yıl içerisinde AF gelişimini anlamada büyük mesafe kaydedilmiştir. Deneysel çalışmalar AF’nin başlangıç ve devam mekanizmasını anlamada büyük gelişmeler elde edilmesine yardımcı olmuştur. Spesifik kardiyak iyon kanallarına yönlendirilen ilaçlar, AF önleyici ya da kontrol edici olarak düzenlenen nonfarmakolojik tedavi girişimleri ve bazı hastalarda AF’ye genetik yatkınlığın olduğunun anlaşılması bu ilerlemelerden bazılarıdır (16).

Atriyal fibrilasyon valvüler ve non-valvüler AF olarak Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2010’da romatizmal kapak hastalığı ve mekanik kapak hastalığı dışındaki AF olan hastalar olarak tanımlanmıştır. ESC 2016’da AF mekanik kapak hastalığı ve orta şiddette-şiddetli mitral darlığı olan hastalar ve bunların dışındaki hastalar olarak ayrılmıştır.



**Şekil 2.1.** EKG’de V1 derivasyonda düzensiz aralıklı QRS, f dalgaları (fibrilasyon dalgaları) ile karakterize AF ritmi.

### 2.1.2. Epidemiyoloji Ve Prognoz

Atriyal fibrilasyon, erişkinlerde en sık görülen ritim bozukluğudur (17). AF popülasyonun %1-2’sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artacaktır (18,19). Sıklığı yaş ile beraber artmaktadır. Genç erişkinlerde %0.5’den az, 40-70 yaş arası %1.5, 70 yaş üzerinde ise %10 civarında görülmektedir (20). Framingham çalışmasında AF’lu hastaların yaş ortalaması 75 ve tüm hastaların üçte ikisinin 65 ila 85 yaşları arasında olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada erkeklerde daha sık olduğu (%2.2’ye karşılık %1.7) saptanmıştır (21). Avrupa Birliği’nde 4.5 milyon kişide, Kuzey Amerika’da tahminen 2.3 milyon kişide paroksizmal ya da persistent AF vardır (22).

Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografik kayıtları ile saptanmış olandan çok daha büyük bir oranda olmak üzere, akut inme hastalarında sistemik EKG takibiyle 20 hastadan 1’inde AF tanımlanır. AF uzun süre tanı konmadan kalabilir (sessiz AF) (23). Bu nedenle, AF’nin gerçek sıklığı büyük olasılıkla popülasyonun %2’sine yakındır (24). AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken, 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır (25,26). Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış kişilerde yaklaşık %25’tir (27).

Son 20 yılda nüfusun yaşlanması nedeniyle kronik kalp hastalığı prevalansındaki artış, ayakta izleme cihazlarının kullanılmaya başlanması ve diğer faktörler sonucunda, AF nedeniyle hastaneye yatışlar %66 artmıştır (28). Ülkemizde yapılan AFTER çalışmasında toplumumuzda en yaygın AF tipi non-valvuler AF (%78) iken, persistent-kalıcı AF tüm hastaların %81’inde mevcuttu. AF olan hastaların %60’ı kadındı. Hipertansiyon AF olan hastalarda en yaygın

komorbiditeydi (%67 oranında). Hastaların %15,3'ünde inme, geçici iskemik atak veya sistemik tromboemboli öyküsü mevcuttu ve hastaların %11,2'sinde kanama öyküsü vardı (28). Klinik çalışmalar AF'si olan hastalarda normal sinus ritmindekilere göre cinsiyetten bağımsız olarak prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir.

### **2.1.3. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırması**

Atriyal fibrilasyon için klinik, elektrokardiyografik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanan çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Ancak, AF'nin kompleks mekanizmasının tam anlaşılabilmesi, çok değişik nedenlerle oluşması ve farklı klinik tabloların ortaya çıkması sebebiyle tüm yönlerini kapsayan bir sınıflandırma mümkün olmamıştır. Kullanılan parametreler arasında etiyoloji, semptom, ventrikül hızı, yüzey EKG görünümü, zaman içindeki seyri, başlangıç şekli, elektrofizyolojik özellikler, fokal radyofrekansa yanıt bulunmaktadır (29). ESC'nin 2016 yılında yayınlanan kılavuzuna göre aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipi mevcuttur (30):

- 1- İlk kez AF sergileyen her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan AF'si olan bir hasta olarak kabul edilmektedir.
- 2- Paroksizmal AF kendi kendine geçer, çoğu olguda 48 saat sürer. Bazı AF nöbetleri 7 güne kadar devam edebilir. 7 gün içerisinde kardiyoversiyon uygulanan AF atakları paroksizmal kabul edilmelidir.
- 3- Isıracı (persistan) AF 7 veya sonraki günlerde kardiyoversiyonla (ister ilaç, isterse doğru akımlı kardiyoversiyon ile) sona eren ataklar dahil olmak üzere 7 günden uzun süren AF'dir.
- 4- Uzun süreli ısıracı 1 yıl ve daha uzun süre devam eden devamlı AF için bir ritim kontrolü stratejisi uygulanmasına karar verildiği zaman.
- 5- Kalıcı (kronik) AF, hasta (ve hekim) tarafından kabul edilen AF. Dolayısıyla, tanım gereği kalıcı AF hastalarında ritim kontrolü girişimlerine devam edilmez. Eğer bir ritim kontrolü stratejisi uygulanacaksa aritmi yeniden sınıflandırılır ve uzun süreli ısıracı AF olarak adlandırılır.

Sessiz AF (asemptomatik) AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanınabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir. Hekim, semptomatik olup olmadığından ya da kendiliğinden düzeliş düzelmediğinden bağımsız olarak saptanan ilk AF atağını ayırt edebilmeli ve atağın gerçekte ne kadar süreceğinin belirsiz olduğunu ve hastanın farkında olunmaksızın AF atakları geçirmiş olabileceğini bilmelidir. İki ya da daha fazla ataktan sonra, artık bunun yineleyen AF olduğu kabul edilir. Paroksizmal AF bulunan bir hastada, birkaç saniyede sonlanabileceği gibi saatlerce de sürebilen ataklar yıllarca devam edebilir (31).

Akut miyokart infarktüsü (MI), kardiyak cerrahi perimiyokardit, hipertiroidi ya da akut pulmoner hastalık koşullarında gelişen ikincil AF ayrı ele alınır. Bu koşullarda, AF birincil sorun değildir ve çoğu zaman eş zamanlı olarak altta yatan bozukluğun tedavisiyle aritmi sona erer. Bunun tersine, AF'nin iyi denetlenen hipertiroidi gibi eşzamanlı bir bozukluk sırasında gelişmesi durumunda, genel aritmi tedavi ilkeleri geçerlidir (32). Lone AF terimi, hipertansiyon da dahil olmak üzere kardiyopulmoner hastalığa ilişkin klinik ya da ekokardiyografik kanıt bulunmayan 60 yaşın altındaki kişileri kapsar (33). Bu hastalarda tromboemboli ve mortalite açısından prognoz olumludur. Zaman içinde hastalar yaşlanma nedeniyle ya da sol atriyum genişlemesi türünden kardiyak anormalliklerin gelişmesi sonucunda tek başına AF kategorisinin dışına çıkar, tromboemboli ve mortalite riski artar (34).

#### **2.1.4. Etyoloji**

Atriyal fibrilasyon neredeyse tüm kardiyovasküler hastalıklarda görülebilmekle birlikte gelişmiş ülkelerde en sık birliktelik gösterdiği hastalıkların başında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelmektedir (35,36). Konjestif kalp yetersizliği varlığı AF riskini belirgin derecede arttırmaktadır (36,37). Gelişmekte olan ülkelerde ise romatizmal kalp kapak hastalığı, hipertansiyon ve konjenital kalp hastalıkları AF ile ilişkili en sık hastalıklardır. AF'nin kardiyovasküler sistem hastalıkları dışında da geniş bir etyoloji yelpazesi mevcuttur. AF sistemik hipoksi, hiperkapni ve asidoz gibi metabolik bozuklukların sıklıkla geliştiği pulmoner ve sistemik hastalıklara eşlik edebilir. Toksik sebeplerin başında ise alkol tüketimi

gelmektedir. Elektrolit bozuklukları da AF'yi tetikleyebilir. Hastaların yaklaşık %30'unda AF herhangi bir kalp veya sistemik hastalık bulunmadan gelişebilmektedir. Buna "lone" atriyal fibrilasyon denmektedir (38).

Atriyal fibrilasyonun kardiyovasküler ve kardiyovasküler dışı nedenleri;

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

Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır. İlerleyen yaşla beraber atriyal miyokard kaybı ve izolasyonu ve bununla ilişkili iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riski artmaktadır.

Hipertansiyon hem AF için hem de inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilişkili komplikasyonlar için risk faktörüdür (39).

AF hastalarının %30'unda semptomatik kalp yetersizliği (40,41) ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (taşikardiyomyopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanzasyon), hem de artmış

atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüler disfonksiyon veya kronik nörohümorale stimulusyona bağlı olarak aritmi nedeni olabilir. Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu gözlemlendiğinde taşikardiyomyopatiden şüphelenilmelidir. Bu durum iyi AF hız kontrolü veya sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında LV işlevinin normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır.

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının %30'unda bulunmaktadır (40,41). AF mitral darlık ve/veya yetmezliğinin erken evre belirtisidir. AF aort kapak hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere (42), kardiyomyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan kardiyomyopatiler AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır (43,44). "Tek başına" AF'si olan hastaların küçük bir kısmı "elektriksel" kardiyomyopatiler için bilinen mutasyonları taşımaktadır.

Atriyal septal defekt daha eski anketlerde hastaların %10-15'inde AF ile ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki geçmişte inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş ve atriyal septal defektli olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir. AF riski oluşturan diğer konjenital kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu ve düzeltme operasyonlarıdır.

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur (40,41). Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir (45).

Aşırı tiroid işlev bozukluğu AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlaştırabilir (40,41).

Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır (44).

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

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

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

### **2.1.5. Atriyal Fibrilasyonun Fizyopatolojisi**

AF'nin fizyopatolojisinde farklı görüşler öne sürülmektedir. Histopatolojik değişiklikler arasında atriyal fibrozis ve atriyum kasında kitlesel azalma vardır. Fizyolojik olarak ise atriyum kompliyansında artma, atriyumun mekanik fonksiyonlarında kayıp bulunmakla birlikte, anatomik olarak atriyum genişlemesi, AF'da görülen değişikliklerdir (46,47). AF başlamasına neden olan temel mekanizma hızlı elektriksel uyarı oluşturan ektojik bir odak ya da reentry olabilir. Son zamanlarda, AF mekanizmasının, atriyumda refrakter doku parçacıklarının çevresinde gezinen bağımsız dalgacıklardan oluşan çok sayıda rastgele reentry ya da esas olarak pulmoner venlerden, daha az olarak vena kava süperior ya da Marshall ligamanından kaynaklanan odaksal bir aktivite artışı olduğu düşünülmektedir (48).

AF'ye neden olan mekanizma ve pulmoner ven gibi bir odağın tespit edilmesi, radyofrekans katater ablasyonu veya cerrahi yöntemler ile AF rekürrensinden başarılı olarak korunulacağı için önemlidir (49). AF ile atriyal refrakterlikte progresif azalmaya neden olan taşikardiomiopati ve atriyal elektriksel remodelling gelişmektedir (50,51). Elektriksel yeniden biçimlenme (remodeling-EYB), AF'nun refrakter periyotta indüklediği değişiklikler ile oluşan elektriki aktivasyonda yüksek hız sonucu oluşmaktadır (52). Uzun süreli AF'den sonra dahi EYB birkaç gün içinde geri dönebilir, kasılma işlevinin düzelmesi ise AF'nun süresine bağlı olarak birkaç ay sürebilir (53,54). AF'nin sinüs ritmine dönüştürülmesi sol atriyum ve sol atriyal appendikste geçici olarak mekanik işlev bozukluğuna ("stunning") neden olmaktadır ve bu AF'de sinüs ritmine dönüşümden sonra gözlemlenebilmektedir (55-59).

Süresi bilinmeyen ya da 48 saatten uzun süreli AF hastalarında kardiyoversiyondan önce 3 hafta, sonrasında 4 hafta antikoagülasyon önerilmektedir. Daha kısa süreli AF bulunan hastalarda sol atriyumda trombus ve sistemik emboli belgelenmiştir, ancak antikoagülasyon gereksinimi daha belirsizdir (33). Zaman içinde AF'de atriyumda yapısal değişiklikler meydana gelir. Hücre büyüklüğünde artış, perinükleer glikojen birikimi, miyofibrillerde kayıp, sarkoplazmik retikulum ve

mitokondride yapısal değişiklikler, hücrenin yapısal proteinlerinde değişikler saptanmıştır (60). AF’de gözlemlenen bu yapısal değişiklikler aşırı kalsiyum yüküne ve metabolik strese karşı fizyolojik adaptasyon süreci lehinedir (46). Sonuç olarak atriyum kasında yeniden şekillenme oluşmaktadır. Ayrıca, uzun süreli AF’li hastaların atriyal miyositlerinin arasında interstisyel fibrozis artışı saptanmıştır (61). Uzun süreli AF ritminde olan kalpte oluşan atriyal fibrozis, yeni reentri halkalarının gelişmesine neden olup AF’nun daha kalıcı hal almasına yol açar.

Atriyal Fibrilasyon ile ilişkili yapısal değişiklikler:

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

### **2.1.6. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinami Üzerine Etkileri**

AF’de hemodinamik etkiler atriyal kontraksiyonun kaybıyla oluşmaktadır. Atriyumdaki kanın diyastolde ventriküle geçen miktarının 3/4’ü erken dönemde pasif dolum ile geçer. Özellikle sol ventrikül fonksiyonları bozuk hastalarda atriyal katkının olmaması kliniği çok olumsuz etkiler. Ayrıca ventrikül hızı arttęı zaman diyastolik süre azalır, bu durumda özellikle diyastole kan akımı olan koroner arter etkilenip perfüzyon bozukluğu olur. Bu da yaygın koroner arter hastalığı olan kişilerde iskemiye sekonder sol ventrikül disfonksiyonu ile sonuçlanabilir (62).

### 2.1.7. Atriyal Fibrilasyonda Klinik

Çoğu AF atağı (%10) asemptomatiktir (63). Asemptomatik epizotlar genelde 48 saat içinde sonlanır (64). Semptomlar arasında çarpıntı, halsizlik, baş dönmesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve dispne olabilir. AF'li hastalarda fizik muayene bulgusu olarak düzensiz nabız, juguler a dalgasının yokluğu, özellikle ventrikül hızı arttığı zaman nabız defisiti saptanabilir. Ventrikül hızı çok arttığı veya azaldığı zaman presenkop-senkopa neden olabilir. Bazen ilk atak serebral ya da sistemik embolik olay olabilir.

Nonvalvular AF, serebral emboli ile en ilişkili kalp hastalığıdır. Nonvalvular AF'li vakalarda stroke riski AF'si olmayanlara göre 5-7 kat daha fazladır. Nonvalvular AF'li hastalarda stroke için risk faktörleri; eski stroke veya geçici iskemik atak öyküsü, hipertansiyon, ileri yas, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, sol atriyal dilatasyon, kalp kapak hastalığı, diabetes mellitus varlığıdır (65). Yaşı 75'den küçük ve eşlik eden risk faktörü olmayan hastada inme riski rölatif olarak düşüktür. Kronik ve paroksizmal AF arasında stroke açısından fark yoktur. Tromboemboli riski fazla olduğu için AF'li hastalarda antikoagulasyon tedavisi önemlidir. Antikoagulasyon yokluğunda AF'da stroke insidansı yıllık %3-5 civarındadır (60,61,66,67). AF'si olan hastalarda inme ve sistemik embolizm riski alta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir (68).

AF'deki "akış anormallikleri" azalmış sol atriyal apendiks (LAA) akış hızları ile birlikte, sol atriyum içinde staz şeklinde ortaya çıkmakta ve transözofageal ekokardiyografide (TÖE) spontan eko-kontrast olarak görüntülenmektedir. "Endokardiyal anormallikler" progresif atriyal dilatasyon, endokardiyal denüstasyon ve ekstraselüler matriksin ödemli/fibroelastik infiltrasyonunu içermektedir. Sol atriyal apendiks (LAA) valvüler olmayan AF'de baskın embolizm kaynağıdır (>%90) (68). "Kan bileşeni anormallikleri" AF'de iyi tanımlanmış olup inflamasyon ve büyüme faktörü anormalliklerinin yanı sıra, hemostaz ve trombosit aktivasyonunu içermektedir (68).

### 2.1.8. Atriyal Fibrilasyonda Ekokardiyografi

AF ve diğer aritmilerde ekokardiyografi (EKO) ilk değerlendirme esnasında eşlik eden kalp hastalıklarını saptamada, tedavinin etkinliğini göstermede ve prognostik bilgiler açısından çok önemlidir. AF'ye eşlik eden kalp hastalıkları arasında EKO ile saptanabilecek arasında konjenital anomaliler, miyokart hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, perikart ve koroner arter hastalığına bağlı değişiklikler sayılabilir. Hem transtorasik ekokardiyografi (TTE), hem de transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE) bunları saptamakta oldukça faydalıdır (69). Transtorasik EKO sol atriyum boyutunu ölçmekte faydalıdır. Mitral kapak hastalığı, hipertansiyonu, sol ventrikül dilatasyonu olan AF'li hastalarda sol atriyal dilatasyon yaygındır (70). Bunun yanı sıra AF'nin kendisi de sol atriyal dilatasyon nedenidir (71). Sol atriyal dilatasyon varlığı prognostik olarak önemlidir, çünkü varlığında uzun dönemde SR korunma olasılığı düşmektedir (72-74). Transözofajiyal EKO ile TTE'ye göre sol atriyum (SA) ve sol atriyal apendiks (SAA) daha iyi görüntülenir. Böylece tromboemboliye neden olabilecek SAA'deki trombüs veya kompleks aort plakları saptanabilir (64).

Yapılan çalışmalarda 4 haftalık etkin antikoagulasyon tedavisi ile TÖE ile SA incelenmesi sonrası kardiyoversiyon yapılması arasında benzer sonuçlar gözlenmiştir (75). Transözofajiyal EKO'nun SA trombüs için sensitivitesi %93-100, spesifitesi %99-100 olarak tespit edilmiştir (76,77). Yapılan bazı çalışmalarda TÖE eşliğinde yapılan kardiyoversiyon ile işlemden en az 3 hafta önce başlanan etkin antikoagulasyon tedavisi sonrası yapılan kardiyoversiyon tromboembolik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (78). Spontan eko kontrast (SEK) ise efektif olmayan atriyal kasılma ve atriyumdaki düşük akım hızı sonucu oluşan artmış eritrosit agregasyonunu yansıttığı düşünülen duman benzeri ekolar veren TTE veya TÖE bulgusudur (79,80). Eritrosit agregasyonuna ise özellikle fibrinojenin ve diğer plazma proteinlerinin eritrositleri agregasyondan koruyan normal elektrostatik güçleri düzenleyerek kırmızı hücre rulo formasyonu oluşturarak neden olduğu saptanmıştır (81). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III) çalışmasında SEK'in tromboemboli riskinin artması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82). Mitral kapakta yetmezlik olan kronik AF'li olgularda SEK daha az görülmektedir (83). Warfarin tedavisi ile trombüs rezolusyonu ve tromboembolik

olaylarda azalma olmakla birlikte, SEK oluşumu azalmamaktadır (81,84,85). Atriyal apendiks kan akım velositesi ile apendikte trombüs oluşumu ve SEK yoğunluğu arasında ilişki mevcuttur. Kan akım velositesinde belirgin düşüş olduğu zaman (< 15 cm/sn) inme riski artmaktadır (83,86,88). Atriyal apendiks kan akım velositesi yüksek olan hastalara kardiyoversiyon yapıldığında 1 yıl sonra SR'de kalma ihtimali yüksektir (89).

### 2.1.9. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında İlk Değerlendirme

Şüpheli veya bilinen AF'si olan hastadan kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalıdır. AF hastalarının akut tedavisi semptomların ortadan kaldırılmasına ve AF ile ilişkili riskin değerlendirilmesine yönelik olmalıdır. Klinik değerlendirme Avrupa Kalp Ritim Derneği (EHRA) skorunun belirlenmesini (Tablo 2.1.), inme riskinin hesaplanmasını ve AF'ye yatkınlaştıran durumların ve aritminin komplikasyonlarının araştırılmasını içermelidir. On iki erivasyonlu EKG yapısal kalp hastalığı belirtileri için incelenmelidir.

**Tablo 2.1.** AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru.

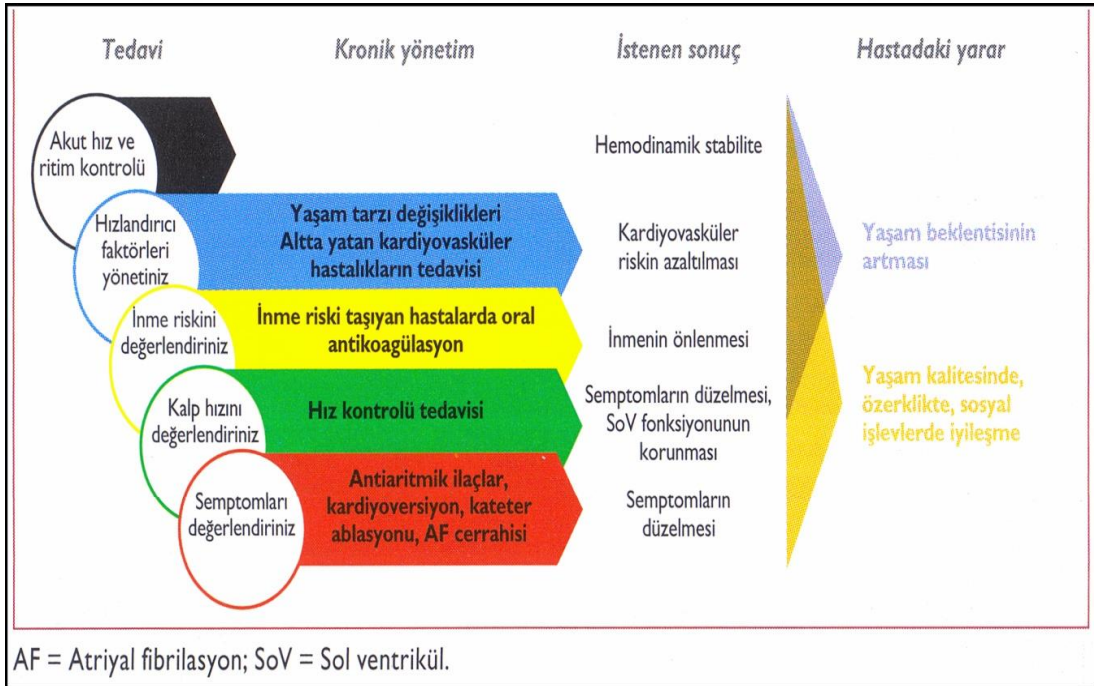
Değiştirilmiş EHRA skoru	Semptomlar	Tanım
1	Yok	AF herhangi bir semptomla yol açmaz
2a	Hafif	Normal günlük aktivite AF ile ilişkili semptomlardan etkilenmez <sup>a</sup>
2b	Orta şiddette	Normal günlük aktivite AF ile ilişkili semptomlardan etkilenmez, fakat hasta semptomlardan rahatsızdır <sup>a</sup>
3	Şiddetli	Normal günlük aktivite AF ile ilişkili semptomlardan etkilenir
4	Yeti kaybına yol açan	Normal günlük aktivite sona ermiştir

AF = Atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Derneği.

<sup>a</sup>EHRA sınıf 2a ve 2b, hastaların AF semptomlarından fonksiyonel olarak etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilmesi yoluyla ayırt edilebilir. AF semptomları en sık olarak bitkinlik/yorgunluk ve egzersizde nefes darlığı ya da daha seyrek olarak çarpıntı ve göğüs ağrısıdır.

### 2.1.10. Atrial Fibrilasyon Hastalarında Hız Ve Ritim Tedavisi

AF hastalarının tedavisindeki hedef AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesi ve semptomların azaltılmasıdır. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların tedavisine dayanmaktadır. Semptomların ortadan kalkması amacı ile kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi ve ablasyon tedavisi ile ritim kontrolü tedavisini gerektirebilir. ESC 2016 AF kılavuzunda AF hastalarında entegre tedavinin kullanılması önerilmiştir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. AF hastalarının akut ve kronik yönetimi, istenen kardiyovasküler sonuçlar ve hastaya sağlanan yararlar.

### **2.1.10.1. Akut hız ve ritim tedavisi**

AF'si olan hastaların akut tedavisi tromboembolik olaylara karşı akut koruma ve kardiyak fonksiyonun akut iyileşmesi ile gerçekleştirilmektedir. AF ile ilgili semptomların şiddeti sinüs ritminin akut şekilde yeniden sağlanmasına veya ventrikül hızının akut yönetimine ilişkin kararı etkilemektedir.

#### ***Akut hız kontrolü***

Hızlı bir ventrikül yanıtına sahip hastalar çoğunlukla ventrikül hızının akut kontrolüne ihtiyaç duymaktadır. Akut veya uzun süreli hız kontrolü beta blokerler, digoksin, kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem ve verapamil) veya kombinasyon tedavisi ile sağlanabilir. AF hastalarında optimal kalp hızı hedefi kesin değildir semptomlar daha katı bir hız kontrolünü gerektirmediği sürece istirahat kalp hızı <110 atım/dak kabul edilebilirdir (30).

Beta blokerler hız kontrolü amacı ile genel olarak ilk seçilecek ajanlardır. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük kalp yetmezliği (DEFKY) hastalarında görülen AF'de bile bu ilaçların prognostik bir yararı bulunmamıştır. Sol ventrikül EF'si %40 ve üzerinde olan hastalarda hız kontrolünde verapamil veya diltiazem uygun ajanlardır ve bu ajanların semptomları azalttığı gösterilmiştir. Kardiyak glikozitlerin mortalite üzerine ölçülebilir bir etkileri olmaksızın hız kontrolündeki faydaları sınırlı kanıtlarla gösterilmiştir (30).

Hız kontrolünde ilaçlar başarısız olduğunda kalıcı kalp pili implantasyonu ile ileti sistemi ablasyonu gündeme gelebilecek bir tedavi şeklidir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ağır derece bozuk olan hastalarda gerekli durumlarda intravenöz amiodarone iyi bir seçenektir. Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda acil kardiyoversiyon düşünülmelidir (30).

#### ***Ritim kontrolü***

Farmakolojik kardiyoversiyon Birçok AF atağı ilk saatler veya günler için kendiliğinden sonlanmaktadır. Eğer tıbbi açıdan endikeyse, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik kalan hastalarda veya ritim kontrolü tedavisinin izlendiği hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonuna antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir. Antiaritmik ilaçlar ile konversiyon hızı doğru akım

kardiyoversiyon (DCC) ile olduğundan daha düşüktür, ancak uyanık sedasyon veya anestezi gerektirmemektedir ve AF nüksünün önlenmesi için antiaritmik ilaç tedavisi seçimini kolaylaştırabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon için çeşitli ajanlar mevcuttur. Kısa süreli AF'si olan hastalara intravenöz yolla verilen flekainid sinüs ritminin yeniden sağlanması üzerine belirli bir etki göstermektedir (90). Oral flekainid uygulaması yeni başlayan AF için etkili olabilir. Flekainid anormal LV fonksiyonunu ve iskemiye içeren altta yatan kalp hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (90).

Önceki yapılan çalışmalar yeni başlayan AF'nin sinüs ritmine dönüşümünde propafenonun etkinliğini göstermiştir (91). Propafenon ısrarcı AF'nin konversiyonu ve atriyal flutter için yalnızca sınırlı bir etkinliğe sahiptir. Propafenon da anormal LV fonksiyonunu ve iskemiye içeren altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (92). Buna ilave olarak, zayıf  $\beta$ -bloke edici özelliklerine bağlı olarak, propafenon ağır obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmamalıdır. Propafenon oral yolla uygulanması halinde de etkilidir (92,93).

Amiodaron diğer bir seçenektir ve amiodaron ile yapılan kardiyoversiyon ile sinüs ritmine dönüş flekainid veya propafenondan birkaç saat sonra meydana gelmektedir. İbutilid yeni başlayan AF'de kullanılabilir olan diğer bir seçenektir. En önemli yan etki çoğunlukla sürekli olmayan polimorfik ventrikül taşikardisidir ancak DCC gerekebilir ve QTc aralığının  $\sim 60$  ms kadar artması beklenmektedir. Vernekalant intravenöz infüzyon olarak uygulanan diğer bir antiaritmik ajandır. Yapılmış çalışmalarda özellikle 7 günden kısa süreli AF'de plaseboya göre anlamlı düzeyde sinüs ritmine dönüş sağlamıştır (94), en sık yan etkisi tat değişikliğidir ve genellikle 5-15 dakikada düzelir. Vernakalant infüzyonu sonrasında QTc aralığında uzama görülebilir. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 100$  mmHg), son 30 gün içinde akut koroner sendrom, NHYA Sınıf 3-4 kalp yetersizliği, ciddi aort darlığı ve QT intervalinde uzama (düzeltilmemiş QT 440 msn üzeri) olan hastalarda kontrendikedir. EF %35 ve altında olan hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır.

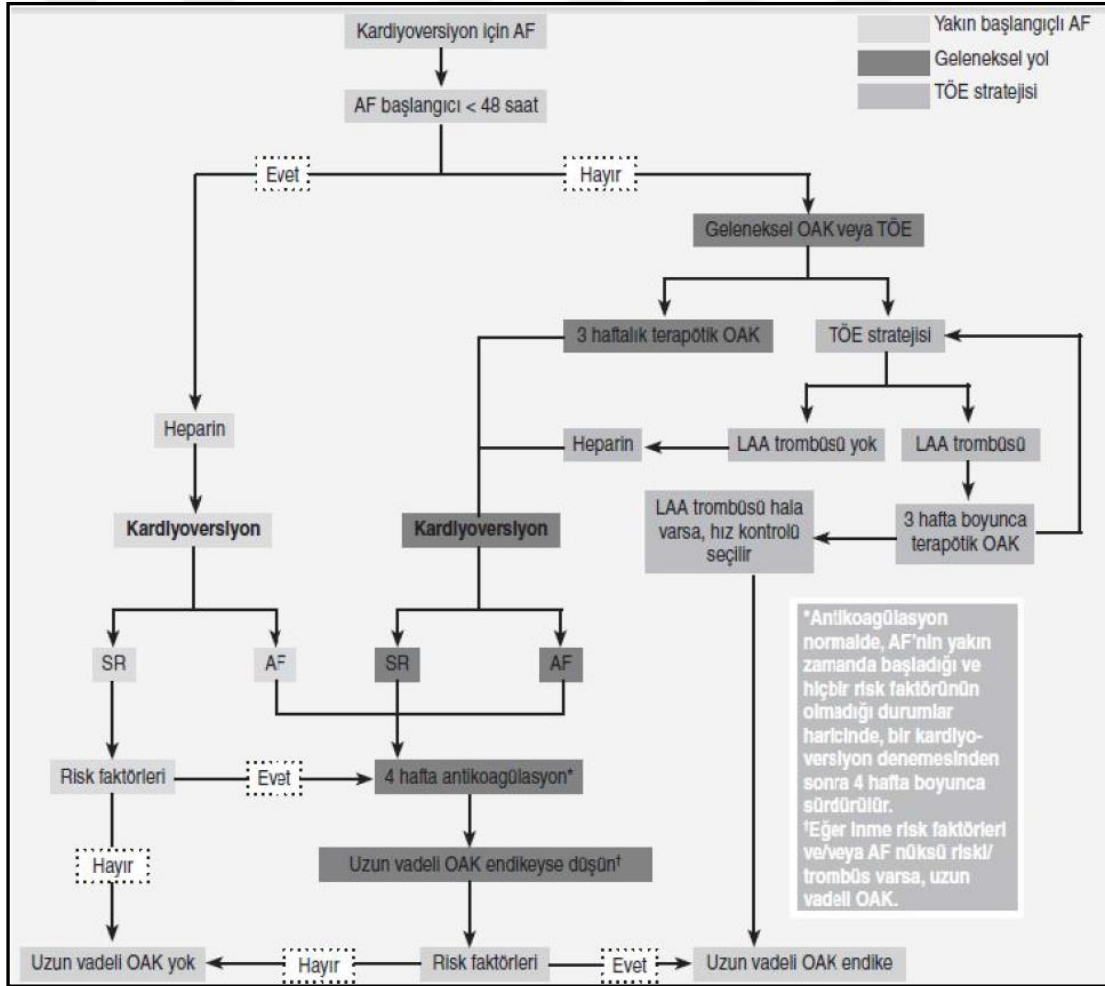
Sayılan ilaçların birbirlerine etkinlik açısından karşılaştırılmasına ilişkin veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, ilaç seçimi kontrendikasyonlara, yan etkilere ve/veya maliyetlere dayalı olarak yapılabilir.

### ***Doğru akım kardiyoversiyon***

AF'si ve devam eden miyokart iskemisi, semptomatik hipotansiyonu, anjinası veya kalp yetersizliği olan hastalarda yüksek ventrikül hızı farmakolojik önlemlere hemen yanıt vermediğinde acil DCC önerilmektedir. Hızlı taşikardi veya hemodinamik instabilite mevcut olduğunda, preeksitasyonu ve AF'si olan hastalar için acil DCC önerilmektedir. Kardiyoversiyonun ardından artmış tromboembolizm riski iyi bilinmektedir. Dolayısıyla, 48 saatin üzerinde AF veya süresi bilinmeyen AF için elektif kardiyoversiyondan önce antikoagölasyon zorunlu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca antikoagölün tedavi verilmelidir (95). Kırk sekiz saatten uzun AF'nin elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyonu için tromboprofilaksi önerilmektedir. Kardiyoversiyondan sonra sol atriyum/LAA işlev bozukluğuna bağlı (atriyal stunning) tromboembolizm riski nedeniyle kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca antikoagölasyona devam edilmelidir (77,96) İnme veya AF nüksü için risk faktörleri bulunan hastalarda, kardiyoversiyonun ardından sinüs ritminin sağlanması bağımsız olarak antikoagölün tedaviye yaşam boyu devam edilmelidir (96). AF başlangıç süresi kesin olarak < 48 saat olan hastalarda, kardiyoversiyon intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) altında uygun bir şekilde yapılabilir ve tedaviye infüzyon şeklinde veya subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile devam edilebilir.

İnme için risk faktörleri bulunan hastalarda, oral antikoagölüne (OAK) kardiyoversiyondan sonra başlanmalı ve yaşam boyu devam edilmelidir. Tromboembolik risk faktörleri olmayan hastalarda OAK gerekmemektedir. Hemodinamik instabilitesi olan ve AF süresi 48 saatin üzerindeki hastalarda acil kardiyoversiyon yapılmalı ve kardiyoversiyondan önce UFH veya DMAH uygulanmalıdır. Kardiyoversiyondan sonra, OAK başlanmalıdır. OAK tedavisinin süresi (4 hafta veya yaşam boyu) inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olacaktır. Kardiyoversiyondan önceki zorunlu 3 haftalık OAK dönemi, transözefagiyal ekokardiyografi (TÖE) ile sol atriyum (LA) veya sol atriyal apendikte (LAA) trombüs görülmemişe kısaltılabilir. TÖE yalnızca LAA içindeki veya sol atriyumun herhangi bir yerindeki trombüsü göstermekle kalmayıp, aynı zamanda spontan eko-kontrast veya kompleks aort plağını da tanımlayabilir. Erken kardiyoversiyon gerektiğinde, kardiyoversiyon öncesi OAK hasta seçimine veya potansiyel kanama

risklerine bağlı olarak verilemediğinde veya yüksek bir LA/LAA trombus riski olduğunda TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon stratejisi deneyimli ekip ve uygun olanaklar mevcut ise 3 haftalık kardiyoversiyon öncesi antikoagülasyona alternatif olarak önerilmektedir (97). Eğer TÖE’de sol atriyumda veya LAA’da bir trombus saptanırsa, en az 3 hafta boyunca oral antikoagülasyon gerekir ve bu sürenin sonunda TÖE tekrar edilmelidir. Eğer trombus açıkça çözülmüşse, kardiyoversiyon yapılabilir ve kardiyoversiyondan sonra OAK yaşam boyu devam edilir. Eğer trombus hala aşıkarsa, özellikle AF ile ilgili semptomlar kontrol edildiğinde, ritim kontrol stratejisi bir hız kontrolü stratejisine değiştirilebilir çünkü kardiyoversiyonun yapılması halinde yüksek bir tromboembolizm riski vardır (Şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi

AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; LA = sol atrium; LAA = sol atriyal apendiks; OAK= oral antikoagülan; SR = sinüs ritmi; TÖE = transözofageal ekokardiyografi.

### 2.1.10.2. Uzun vadeli hız ve ritim kontrolü

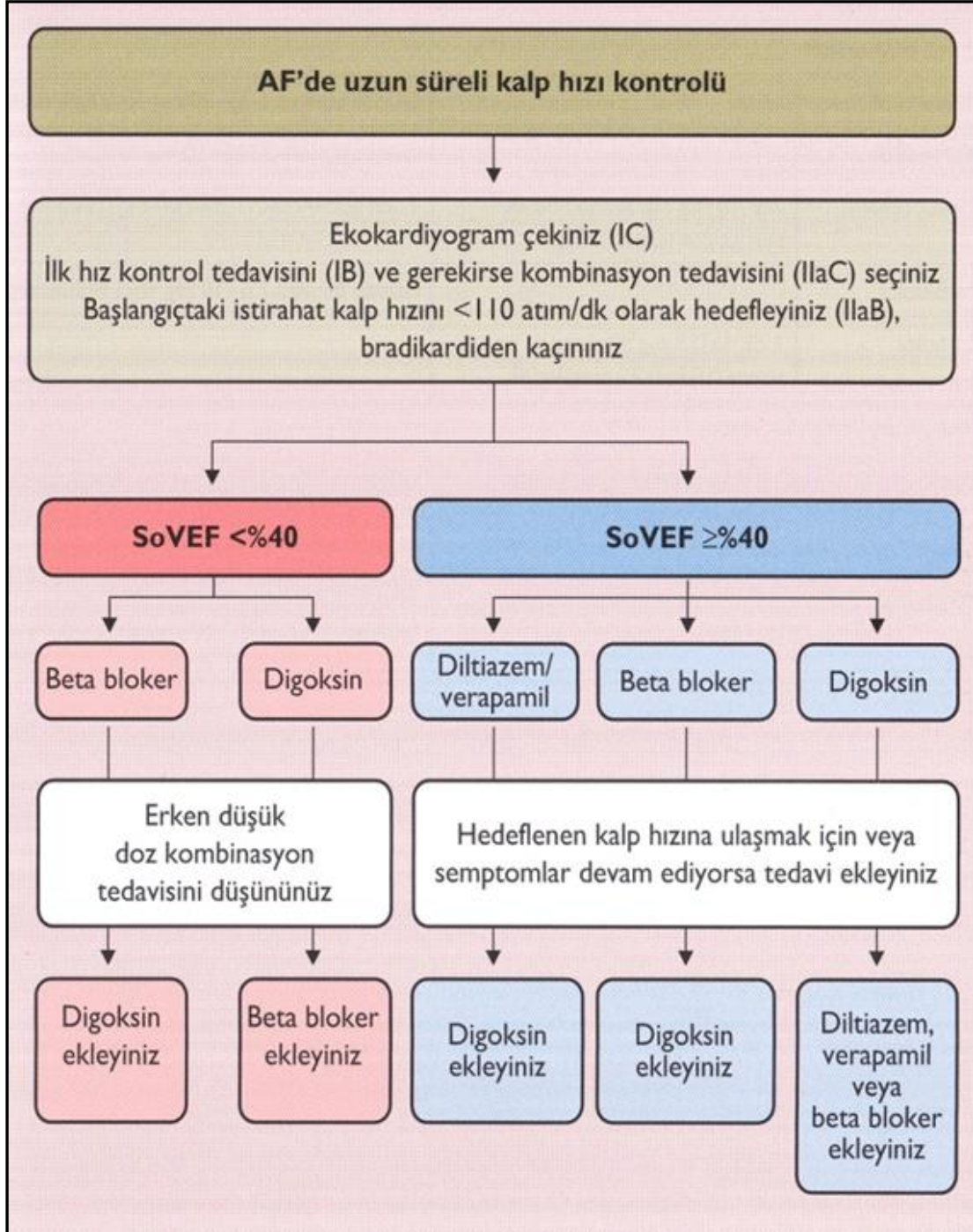
AF'si olan hastalarda hız kontrolüne karşı ritim kontrolü stratejilerinin sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar mevcuttur (98,99). Atriyal Fibrilasyonda Ritim Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması (AFFIRM), Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim (PIAF), Israrcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü (RACE) çalışmalarında yaşam kalitesi açısından kalp ritim kontrolü ile kalp hızı kontrolü arasında fark saptanamamıştır. PİAF ve HOT-CAFE (Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir) çalışmalarında kalp ritim kontrolü ile sağlanan egzersiz toleransı kalp hızı kontrolüne göre daha yüksektir. Ancak bu fark yaşam kalitesinde düzelmeye yansımamıştır.

Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği (AF-CHF) çalışması LVEF'si  $\leq 35$ , konjestif kalp yetersizliği semptomları ve AF öyküsü olan, hız veya ritim kontrolüne randomize edilmiş hastalar arasında kardiyovasküler mortalite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği kötüleşmesini içeren ikincil sonuçlarda hiçbir fark gözlemlenmemiştir (100). AF ile ilgili semptomlar, ritim kontrolü başarısını etkileyebilecek faktörlere ilaveten, hız veya ritim kontrolünün seçilmesine ilişkin kararın alınmasında önemli bir belirleyicidir (örn.; global olarak EHRA skoru ile değerlendirilir). Bu faktörler uzun bir AF öyküsünü, ileri yaşı, daha ağır ilişkili kardiyovasküler hastalıkları, diğer ilişkili tıbbi durumları ve büyümüş sol atriyumunu içermektedir. Kalp yetersizliği gelişimi AFFIRM, RACE veya AF-CHF çalışmalarında hız kontrolü ve ritim kontrolü tedavi grupları arasında farklı bulunmamıştır (98,100,101). Ritim kontrolü tedavisi semptomların iyileştirilmesi için makuldür, ancak antitrombotik, hız kontrolü veya altta yatan kalp hastalığına yönelik tedavilerin kesilmesi ile sonuçlanmamalıdır. Bununla birlikte genç hastalarda, ilk başvuruda "lone AF" olanlarda, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan (EHRA skoru $>2$ ) hastalarda, AF'si ve AF ile ilgili kalp yetersizliği olan hastalarda düzeltilmiş bir tetikleyiciye veya substrata ikincil AF'si olan hastalarda ritim kontrolü düşünülmelidir (95).

### ***Uzun vadeli farmakolojik hız kontrolü***

Morbidite, yaşam kalitesi ve semptomlar açısından optimal kalp hızı kontrol düzeyi hala bilinmemektedir. Yakın zamanda yayınlanan RACE II (kalıcı atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği) çalışması sıkı hız kontrolünün hafif hız kontrolü tedavisinden üstün bir yararını tanımlamamıştır (102). Hafif hız kontrolü terapötik hedef olarak AF'de 110/dk altında bir istirahat kalp hızı kullanırken, sıkı hız kontrolü 80/dk altında bir istirahat kalp hızını ve orta düzeyde egzersiz ile kalp hızında yeterli bir artışı amaçlamıştır (102). Yaygın olarak kullanılan ilaçlar  $\beta$ -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digitalerdir. İlaç kombinasyonları gerekli olabilir. Dronedaron da AF nöksleri sırasında kalp hızının etkili şekilde düşürülmesinde etkili olabilir. Amiodaron başka şekilde hız kontrolünün sağlanamadığı bazı hastalar için uygun olabilir. Bir  $\beta$ -bloker ve digitalis kombinasyonu kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olabilir.  $\beta$ -blokerler özellikle AF ile ilişkili olarak meydana gelen semptomatik miyokart iskemisinde ve yüksek adrenerjik tonus varlığında yararlı olabilir. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil ve diltiazem) AF'nin akut ve kronik hız kontrolü için etkilidir. Bu ilaçlar negatif inotropik etkileri nedeniyle sistolik kalp yetersizliği (EF<%40) olan hastalarda kullanılmamalıdır (103). Digoksin ve digitoksin istirahat halinde (egzersiz halinde değil) kalp hızı kontrolü için etkilidir. Digoksin (yaşamı tehdit eden) olumsuz olaylara neden olabilir ve dolayısıyla dikkatlice uygulanmalıdır. Diğer ilaçlar ile etkileşimler meydana gelebilir (104). Dronedaron istirahat halinde ve egzersiz sırasında kalp hızını anlamlı olarak azaltarak, kronik tedavi için hız kontrolü sağlayan bir ilaç olarak etkilidir. Dronedaron etkileri diğer hız kontrol ajanlarının etkilerine aditifdir. NYHA sınıf III-IV veya unstabil kalp yetersizliği olan hastalar haricinde, kalıcı olmayan AF'de dronedaron uygulaması ile hız kontrolü sağlanması makuldür (105-107). Amiodaron etkili bir hız kontrol ilacıdır. İntravenöz amiodaron hemodinamik açıdan hasta kişilerde etkilidir ve iyi tolere edilmektedir. Amiodaron ayrıca konvansiyonel önlemler etkili olmadığında kronik tedavi için kullanılabilir ancak tiroid işlev bozukluğu ve bradikardi gibi ciddi kalp dışı olumsuz olaylara neden olabilir. Çoğunlukla ritim kontrolü için başlanan amiodaron, AF'nin kalıcı hale gelmesi durumunda hız kontrolü için farkında

olunmayarak kullanılmaya devam edilebilir. Daha güvenli ajanlar uygun olduğu sürece, amiodaron bu durumda kesilmelidir.



Şekil 2.4. AF'de uzun süreli kalp hızı kontrolü.

### ***Atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve modifikasyonu***

Atriyoventriküler düğümün ablasyonu palyatif ancak geri dönüşümsüz bir işlemdir ve dolayısıyla, ilaç kombinasyonu da dahil olmak üzere farmakolojik hız kontrolünün başarısız olduğu veya ilaçlar ve/veya LA ablasyonu ile ritim kontrolünün başarısız olduğu hastalarda uygulanması makuldür. Bu tip hastalarda, atriyoventriküler düğüm ablasyonu yaşam kalitesini iyileştirmektedir ve mortaliteyi genel popülasyondaki ölüm oranları ile benzer kılmaktadır. Uygun kardiyak implantın seçimi AF tipine, ilişkili kardiyovasküler hastalık varlığına ve şiddetine, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) ve kalp yetersizliği semptomlarının varlığına ve şiddetine bağlıdır. Azalmış LV fonksiyonu olan hastaların LV fonksiyonunun kötüleşmesini engellemek için atriyoventriküler düğüm ablasyonundan sonra biventriküler kalp pili uygulamasına ihtiyaç duyabileceklerinin varsayılması mantıklıdır.

### ***Uzun vadeli farmakolojik ritim kontrolü***

Ritim kontrolü tedavisine başlamanın ana hedefi AF ile ilgili semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Bunun aksine, asemptomatik hastalar (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenler) genel olarak antiaritmik ilaçlar almamalıdır.  $\beta$ -blokerler tirotoksikoz ve egzersiz ile indüklenen AF haricinde nükseden AF'nin önlenmesinde yalnızca orta düzeyde bir etki göstermektedirler. Flekainid, propafenon, sotalol ve amiodaron çoğu Avrupa ülkesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Disopiramid vagal olarak indüklenen AF haricinde az kullanılmaktadır. Flekainid sinüs ritminin korunma olasılığını yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır. Özellikle sol dal bloğu başta olmak üzere, intraventriküler iletim gecikmesi olduğunda flekainid kullanırken önlemler alınmalıdır (108). Propafenon nükseden AF'yi engellemektedir. Amiodaron AF nüksünü önleyen diğer bir ajandır. Amiodaron diğer antiaritmik ilaçlar ile yapılan tedaviye rağmen, sık, semptomatik AF nüksleri olan hastalarda iyi bir terapötik seçenektir. Sotalol kinidin-verapamil sabit doz kombinasyonu ile aynı etkinlik düzeyinde AF nükslerini önlemektedir (109), ancak amiodarona göre daha az etkilidir.

Sotalol-Amiodaron Atrial Fibrilasyon Etkinlik Çalışmasında (SAFE-T), sotalolün sinüs ritmini korumadaki etkinliği iskemik kalp hastalığı bulunan hasta alt

gruplarında amiodarondan düşük bulunmamıştır (P= 0.53) (110). Sotalol ile gözlenen ilaç ile indüklenen proaritmi QT aralığının aşırı uzamasına (111) ve/veya bradikardiye bağlıdır. QT uzaması (111) ve anormal TU dalgaları (108) için dikkatli takip zorunludur. 500 ms'nin üzerinde QT aralığına ulaşan hastalarda, sotalol durdurulmalıdır veya doz azaltılmalıdır. Kadınlar ve belirgin LV hipertrofisi, ağır bradikardisi, ventriküler aritmileri, böbrek işlev bozukluğu veya hipokalemisi veya magnezemisi olan hastalar artmış proaritmi riski altındadırlar (112). Dronedaron sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanallı bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Spesifik olarak, dronedaron proaritmi için düşük bir potansiyele sahip gibi görünmektedir (113,114). Dronedaron ilk AF veya atriyal flutter nüksü sırasında ventrikül hızını anlamlı olarak azaltmıştır. Sinüs ritminde olan ve ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastalarda yapılan, morbidite azalmasını değerlendiren orta ile ciddi derecede konjestif kalp yetersizliğinde dronedaron ile yapılan antiaritmik çalışma (ANDROMEDA) dronedaron ile gözlenen artmış mortalite nedeniyle erken dönemde sonlandırılmıştır (115). Bu çalışmada dronedaron grubundaki ölümler esas olarak kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı olarak meydana gelmiş, herhangi bir proaritmi veya ani ölüm insidansında artış saptanmamıştır.

### ***Sol atriyal kateter ablasyonu***

Paroksizmal AF'deki tetikleyicilerin pulmoner venler kaynaklı olduğu daha önce gösterilmiştir (116) ve pulmoner ven kateter ablasyonu rekürren AF korumasında sık kullanılan bir yöntem halinde gelmiştir (117,118). Deneyimli merkezlerde yapılan ablasyon ile sinüs ritminin idamesinde antiaritmik ilaç tedavisine göre daha efektif sonuçlar alınmıştır ve komplikasyon oranları antiaritmik ilaç tedavisine benzer oranlarda olmuştur (119,120). Paroksizmal, persistan ve uzun süreli persistan AF'de, ilaç tedavisine intoleransı olan veya ilaç tedavisinin semptomatik olduğu hastalarda sinüs ritminin korunması ve idamesi için ikinci basamak tedavi konumuna gelmiştir (120-126). Birinci basamak tedavi olarak paroksizmal AF'de ablasyon uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalarda antiaritmik ilaçlara göre ablasyon ile ritim sonlanımlarında hafif düzeyli bir iyileşme olduğu

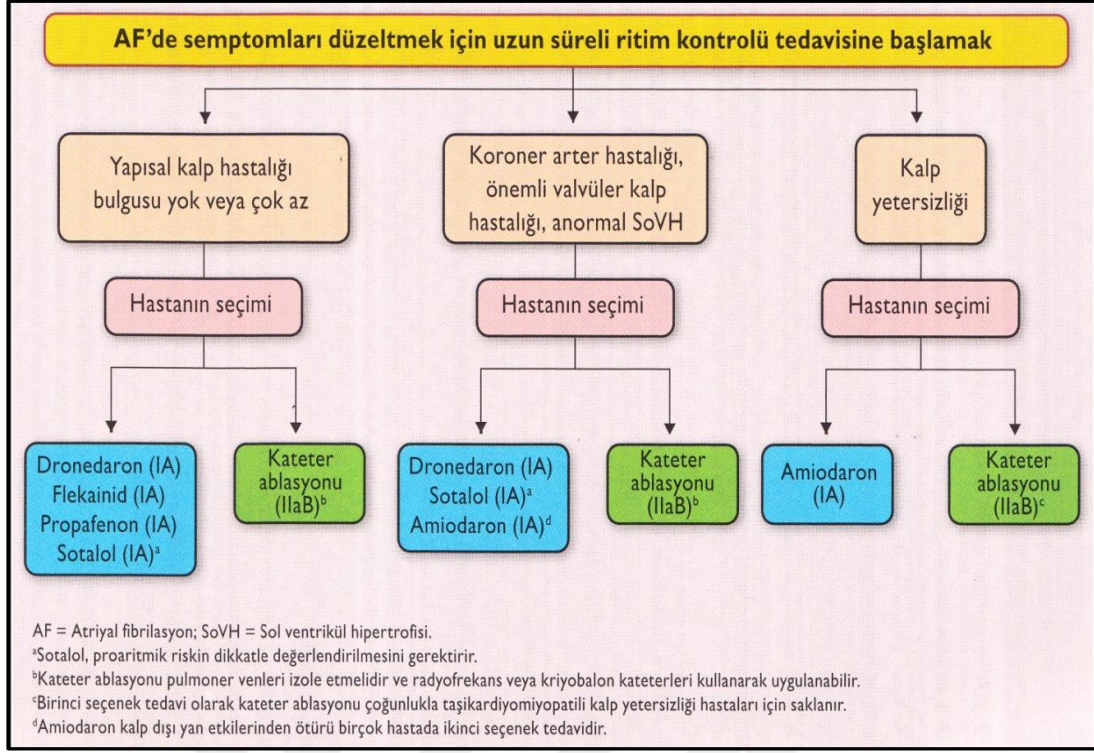
görülmüştür (119, 127-129). Yine bu grup hastalarda da komplikasyon oranı antiaritmik ilaçlarla benzer oranda bulunmuştur.

Persistan ve uzun süreli persistan AF hastalarında kateter ablasyonunun etkililik ve güvenliliğine dair daha az çalışma mevcuttur yine de bu hastalarda ablasyon ile rekürrens oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir (120,121, 129-133). Komplet pulmoner ven izolasyonu en iyi bilinen ablasyon hedefidir. Bu amaçla radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon uygulanabilmektedir ve her iki yöntemin sonuçları birbirine benzemektedir (134-140). Komplet izolasyonun ritim kontrolünü sağlamada inkomplet izolasyona üstün olduğu bilinmektedir (134). Ablasyon sonrası ritim sonlanımlarını predikte etmek zor görünmektedir (123,141). Bazı hastalarda semptom kontrolü elde etmek için birden fazla prosedür gerekmektedir (123,132,141). Genel olarak daha iyi ritim kontrolü ve daha düşük komplikasyon oranı, AF öykü ve sıklığı kısa olan, kısa AF epizotları ve yapısal kalp hastalığı olmayan kişilerde görülmektedir (142).

Kateter ablasyonu sinüs ritminin idamesi açısından antiaritmik ilaç tedavisine daha üstündür (133,143). Ciddi semptomatik AF epizotu olmadan sinüs ritmi paroksizmal AF hastalarının %70'inde, persistan AF hastalarının %50'sinde görülmektedir (123,141,144). Hastaların %5-7'sinde ciddi komplikasyonlar meydana gelmektedir, %2-3 hastada ise hayatı tehdit eden ve genellikle tedavi edilebilen komplikasyonlar görülmektedir (145-148). Prosedür sırasında ölüm %0.2'nin altındadır (149). En önemli komplikasyonlar inme veya geçici iskemik atak, kardiyak tamponad, pulmoner ven stenozu, ciddi özofajial hasara yol açabilen atriyoözofajial fistüldür. Sessiz inmeler kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyonu yapılan hastaların %10'unda görülmektedir ve tanısı serebral manyetik rezonans görüntüleme ile konulmaktadır (150). Sessiz inmelerin klinik önemi belirli değildir (147). İnme riski en sık ilk hafta içerisinde (151). Geç perikardiyal tamponad ise günler içerisinde meydana gelmektedir. Özofajial fistüller genel olarak 7-30. günlerde meydana gelmektedir (149). Vitamin K antagonistleri (VKA) ile antikoagülasyona prosedür sırasında da devam edilmelidir (INR 2-3 arasında ise) (152). Yeni oral antikoagülanlar (YOAK) VKA'ya alternatiftir (153-158). Hastaların tamamında işlem sonrası antikoagülasyona en az 8 hafta devam edilmelidir.

### ***Cerrahi ablasyon***

Kateter bazlı teknikler ile karşılaştırıldığında, cerrahi ablasyon transmural lezyonlar ile tam izolasyonu kolayca sağlayabilir ve ayrıca sol atriyal appendiksini (LAA) dışlanmasına/eksizyonuna imkan tanır ve "dikme" tekniğine dayanan ve AF'nin kalıcı olmasını önleyen elektriksel engeller oluşturan 3 farklı maze prosedürü geliştirilmiştir (159). Mitral kapak ameliyatı geçiren hastalarda 15 yılı aşkın bir izleme döneminde başarı oranlarının %95 dolaylarında olduğu bildirilmektedir (160). Diğer bazı çalışmalar başarının %70 olduğunu bildirmektedir (161). Cox-maze prosedüründen en fazla fayda gören hastalar ağır sol ventrikül disfonksiyonu, non-valvüler AF'si olan ve kronik atriyal fibrilasyondan ziyade paroksizmal AF'si olanlardır. Sinüs ritminin sağlanması sistolik fonksiyonu ve fonksiyonel durumu anlamlı olarak iyileştirmiştir (162). "Kes ve dik" teknikleri mitral annulus, sağ ve LAA ve koroner sinüse kadar uzanacak şekilde PV'lerin izole edilmesi için kullanılmaktadır. Teknik "maze işlemi" olarak bilinmektedir. Mitral kapak hastalığı olan hastalarda, tek başına kapakçık cerrahisi nükseden AF'nin veya inmenin azaltılmasında başarılı değildir. Ancak eşzamanlı bir maze işlemi sinüs ritmindeki hastalar ile benzer sonuçlar sağlamakta ve LA'nın yeniden etkin bir şekilde kasılmasına olumlu etki etmektedir (162). Cerrahi ablasyondan sonra ters yeniden şekillenme meydana gelir ve bu süreçte sıklıkla aritmiler gözlenmektedir. Antiaritmik ilaçlar ve antikoagülan ilaçları en az 3 ay boyunca devam etmektedir ve ilaçları kesme 3, 6 ve 12 aylık izlemde yapılan klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmeye dayalı olarak gerçekleştirilmektedir.

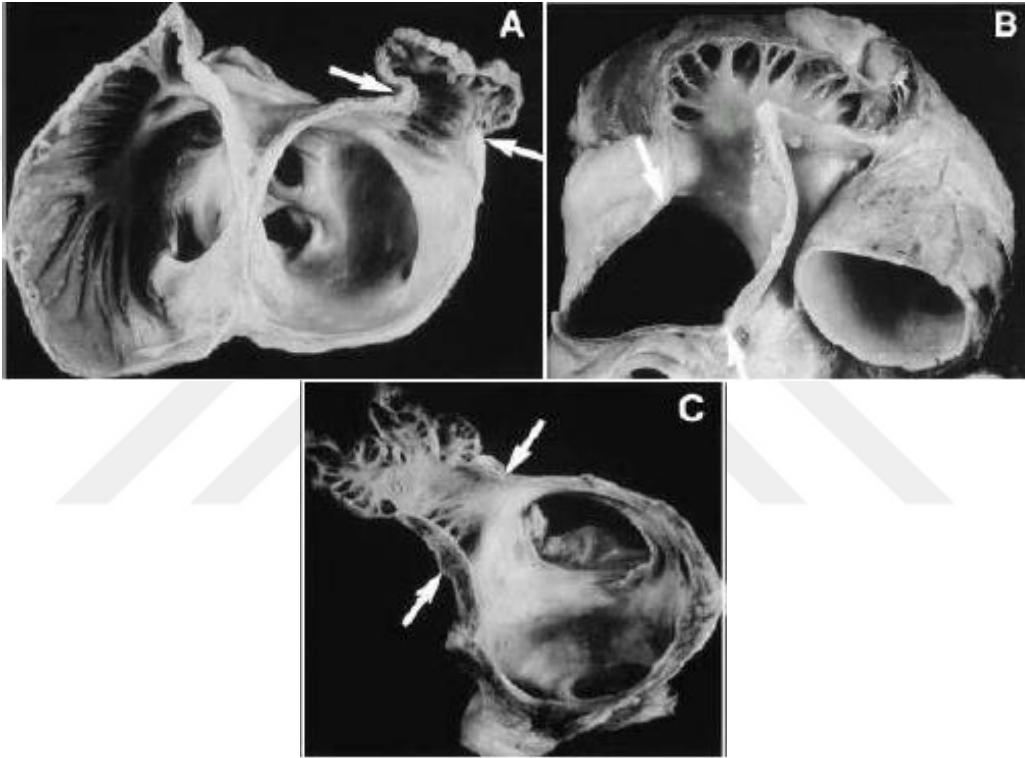


**Şekil 2.5.** Septomatik hastalarda ritim kontrolü tedavisine başlamak.

### 2.1.11. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında LAA'da Trombüs Oluşumu

Sol atriyum pulmoner venlerden gelen oksijenden zengin kanı alan, ventrikül sistolü sırasında depo görevi gören, ventrikül diyastolünün erken döneminde pulmoner venler ile sol ventrikül arasında kanal görevi gören ve ventrikül diyastolünün son döneminde kasılarak içindeki kanı sol ventriküle boşaltan kalbin dört odacığından biridir (163). Sol atriyum kalbin orta hattının üst kısmında ve diğer kalp boşluklarının arkasında yerleşmiştir. Arka duvarından özefagus ve inen aorta, ön duvarından asendan aorta ile komşudur. Sağ alt ve üst, sol alt ve üst olmak üzere toplam dört pulmoner ven sol atriyuma açılmaktadır. Üst pulmoner venler öne ve yukarı doğru sol atriyuma açılırken alt pulmoner venler ise arka duvarına dik olarak sol atriyuma açılmaktadır. Her ne kadar pulmoner venlerin sol atriyuma açıldığı yerde kapakçıklar yoksa da, sol atriyal kas kitlesi pulmoner venler içine 1 veya 2 cm uzanarak sfinkter görevi yapar. Bu mekanizma ile atriyal sistol sırasında veya mitral yetersizliği durumunda pulmoner venlere kaçacak olan kan akımını engeller (163). Sol atriyal apendiks anterolateral bölgede bulunur ve sol sirkumfleks arterin veya bazı kişilerde sol ana koroner arterin üzerinde sol atrioventriküler olukta uzanır. Sol

atriyum apendiksi üçgen şeklindedir fakat üçgenin tepesine uyan apendiks ucu sivri değildir. Sol atriyal apendiks (LAA) %80 oranında birden fazla loba sahiptir (en sık iki lobludur fakat dört loblu da olabilir). LAA uzun ve dar ağızlı olup kıvrımlı bir tüp şeklindedir (164). Sol atriyal apendiksdeki kaslara pektinat kaslar denir ve diğer sol atriyum bölgelerinde bulunmaz (163). Sol atriyumun duvarı ortalama 3 mm kalınlığındadır. Sol atriyumun iç yüzü tek katlı endotel hücresi ile kaplıdır ve atriyum yüzeyi pürüzsüzdür (163).



**Şekil 2.6.** Sol atriyal apendiks (SAA) patolojik kesitleri.

**A:** İki loblu LAA, **B:** Distal bölümüne ek bir apendiks bulunan tek loblu LAA, **C:** Çok loblu LAA (Courtesy of Dr.W.B.Edwards, Department of Anatomic Pathology, Mayo Clinic).

AF’de trombüs oluşum patogenezi yalnızca zayıf kontraksiyonların neden olduğu staz ile ilişkili olmayıp multifaktöriyeldir (165). Trombüs oluşum mekanizması henüz net bir şekilde ortaya konmuş değildir, Virchov triadı; staz, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülopati üçlüsü atriyum içinde oluşan trombüste de etkili mekanizmadır (165). AF’de trombüs oluşum patogenezinde staz ve anormal hemostaz gibi anormal değişiklikler net bir şekilde ortaya konmuştur (165). AF’de endotelial hasarın detayları iyi tanımlanmış olup elektron mikroskopunda

görüntülenebilir. Özellikle LAA'da hasar belirgindir. Bazı hayvan deneylerinde AF'de LAA'da nitrik oksit yoğunluğunun belirgin derecede düştüğü gösterilmiştir. Goldsmith ve ark. yaptığı bir çalışmada LAA'da endokardiyal hasarın sağ atriyal appendiksteki hasara göre çok daha ciddi olduğunu, mitral darlıklı veya AF'li hastalarda bu hasarın daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (165). Başka bir çalışmada da araştırmacılar AF'li hastaların atriyum endokardını "pürüzlü endokard" olarak tanımlamışlardır. Endokarda ödem ve fibrin transformasyonu olduğunu bunun da küçük trombotik agregasyonlar oluşturduklarını ifade etmişlerdir (165). AF'de atriyal sistol kaybı sol atriyum genişlemesine bu da staza ve trombüse neden olmaktadır. AF'de atriyal staz, transözefagial eko (TÖE) işleminde sol atriyum ve sol atriyal appendikte spontan eko kontrast (SEK) izlenmesiyle gösterilebilir. SEK, eritrositlerin fibrinojen aracılığıyla kümeleşerek hematokrit konsantrasyonunun artması ve bunun TÖE tetkiki sırasında hiperekojen, sigara dumanı görünümü alması halidir. SEK, kan akımı ile çok ilişkilidir. Kan akımının yavaşladığı, stazın geliştiği hastalıklar (atriyal fibrilasyon, mitral darlık gibi) SEK için önemli predispozan faktörlerdir. SEK varlığı, bazı protrombotik faktörlerle (protrombin fragment 1 ve 2, fibrinopeptid A) çok anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (165). SEK, stroke için önemli bir risk faktörü olup ritim sinüs olsa dahi antikoagülan tedavi gereklidir (165).

## **2.1.12. Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülan Tedavi**

### **2.1.12.1. AF'de inme ve tromboembolizm için risk faktörleri**

AF'de inme risk faktörlerini kanıta dayalı olarak araştıran/ortaya koyan iki sistematik derleme geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır (166,167). İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ila ciddi LV sistolik işlev bozukluğunun varlığı çok değişkenli analizde inme için bulunan tek bağımsız ekokardiyografik risk faktörüdür. TÖE'de, LA trombüs varlığı, kompleks aortik plaklar, spontan eko kontrast ve düşük LAA hızları inme ve tromboembolizmin bağımsız öngördürücüleridir. Paroksizmal AF'si olan hastalar risk faktörleri varlığında, ısrarcı (persitant) veya kalıcı (permanent) AF ile benzer bir inme riskine sahip olarak kabul edilmelidirler (165). "Tek başına AF"si olan – yani, hiçbir klinik

kardiyovasküler hastalık öyküsü veya ekokardiyografik bulgusu olmayan - 60 yaş altı hastalar 15 yıl boyunca tahmini %1.3 inme riski taşımaktadırlar. Klinik verilere dayanan kalp yetersizliği tanısı, her zaman sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu göstermediğinden inme için tutarlı bir risk faktörü olmamıştır; yani, bir “kalp yetersizliği” etiketi mutlaka sistolik LV bozukluğu yansıtmayabilir. Orta ila ağır şiddette sistolik bozuklukta tromboembolizm riski açıkça görülürken, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde tromboembolizm riski daha zayıf olarak tanımlanmıştır (166-168). Aterosklerotik damar hastalığı varlığı inme riskine katkıda bulunabilir. Miyokart enfarktüsü öyküsü ile artmış bir inme ve tromboembolizm riski çoğu çalışmada mevcuttur (169). Ayrıca, AF periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalarda kötü bir prognoza yol açmaktadır ve TÖE’de desandan aortada kompleks aort plağı varlığı inme ve tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörüdür (165). Yapılan tüm çalışmalardan elde edilen cinsiyet analizleri de kadın deneklerde daha yüksek tromboembolizm oranlarını ortaya koymaktadır. Kronik böbrek hastalığı AF’de tromboembolizm riskini arttırabilir ancak bu tip hastalar aynı zamanda artmış mortalite ve kanama riski altındadır ve bu prospektif klinik çalışmalarda çalışılmamıştır. Tirotoksikozu olan hastalar AF gelişim riski altındadırlar ancak inme riski daha çok eşlik eden klinik inme risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili olabilir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve amiloidoz gibi diğer durumlar inme için risk faktörleri olabilir ancak bunlar tromboprofilaksiye ilişkin klinik çalışmalarda çalışılmamış veya bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Çeşitli klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çok sayıda inme risk ölçeğinin oluşmasına yol açmıştır. Çoğu, inme riskini (yapay olarak) “yüksek”, “orta” ve “düşük” risk tabakalarına kategorize etmiştir. Bu konuda günümüzde kullanılan risk ölçeği: CHA2DS2-VASc [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş  $\geq 75$  (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)] (170). Bu şema 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya yaş  $\geq 75$  için verildiği ve 1’er puanın 65-74 arası yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet, yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik, damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve geçmiş revaskülarizasyon, PAH’a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (Tablo 2.2.). Dolayısıyla, bu kısaltma antikoagülasyon uygulanıp

uygulanmayacağına dair karar vermeyi sağlamaktadır. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc puanlamasının geçerliliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır (171).

**Tablo 2.2.** Non-valvüler AF’de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlaması.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc
C = Kalp yetmezliği/LVEF ↓
H = Hipertansiyon
A = Yaş ≥ 75
D = DM
S = İnme/GİA
V = Vasküler hastalık
A = Yaş 65-74
Sc = Cinsiyet (Kadın)

#### 2.1.12.2. Antikoagülan tedavi

Varfarin ve diğer vitamin K antagositleri (VKA) AF’de kullanılan ilk antikoagülanlardır. Yapılan çalışmalarda kontrol grubu (asetilsalisilik asit ve diğer medikasyonlar) ile karşılaştırıldığında VKA’lar ile inme riskinde üçte iki, mortalitede dörtte bir azalma sağlanmıştır (172). VKA’ların hedef INR (International Normalization Ratio) düzeyini tutturmak ve hedeflenen tedavi aralığı süresini sağlamak (TTR) kimi zaman güç olabilmektedir. Bununla beraber düzenli kullanımı ile inmeden korunmada efektif bir tedavi sağlar (173). VKA’lar hala günümüzde romatizmal mitral kapak hastalığı ve prostetik kapak hastalığı olan kişilerde tek tedavi seçeneğidir (174). Vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülanlar (YOAK) dabigatran, direkt trombin inhibitörü ve faktör Xa inhibitörleri apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban bu grupta yer almaktadır. Bu ilaçlar inmeden korunma için VKA’lara alternatiflerdir (175). Klinik kullanımları giderek daha da yaygınlaşmaktadır. Tüm YOAK’lar antikoagülasyon için monitorizasyon gerekmeden kullanılabilirler.

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation) çalışmasında günde iki kez 5 miligram (mg) apiksaban ile varfarine göre sistemik embolizm ve inmede %21 oranında risk azalması sağlamış ve kombine major kanamalarda %31, mortalitede ise %11 azalma sağlamıştır (176).

Hemorajik stroke ve intrakraniyal kanama apiksaban grubunda daha az görülmüşken gastrointestinal kanama her iki grupta birbirine benzer bulunmuştur.

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) çalışmasında günde iki kez 150 mg dabigatran kullanımı ile varfarine göre sistemik embolizm ve inme riskinde %35'lik risk azalması sağlanmıştır. Major kanama olaylarında belirgin farklılık gözlenmemiştir (177). Günde iki kez 110 mg olarak kullanılan dabigatran ile ise sistemik embolizm ve inmede varfarine benzer oranda koruma sağlamış olup, kanama riskinde %20 oranında azalma izlenmiştir. Her iki dabigatran dozunda da hemorajik inme ve intrakraniyal kanama da belirgin azalma görülmüştür. Çift doz 150 mg dabigatran ile iskemik inmede %24, vasküler mortalitede %12 risk azalması sağlanırken gastrointestinal kanamada varfarine göre %50 artış görülmüştür (177,178).

ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) çalışmasında günde bir kez 30 ve 60 mg'lık edoksaban ile varfarin karşılaştırılmıştır (179). 60 mg edoksaban ile varfarin birbirine benzer bulunmuştur. İnme ve sistemik embolizmde %21, major kanamalarda ise %20 risk azalması varfarine göre sağlamıştır. 30 mg edoksaban ile ise inme ve sistemik embolizmde varfarine benzer bulunmuş ayrıca kanama riskinde %53 azalma sağlamıştır (179).

ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) çalışmasında hastalar 20 ve 15 mg [Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) 30-49 olanlarda]'lık rivaroksaban kollarına randomize edilmişlerdir. Varfarin ile kıyaslandığında rivaroksaban grubunda sistemik embolizm veya inmede %21 risk azalması sağlanmıştır. İskemik stroke, kanama ve mortalitede ise risk azalması sağlamamıştır. Gastrointestinal kanamalarda artış olmuşken, hemorajik inme ve intrakraniyal kanamada varfarine göre risk azalması olduğu görülmüştür (180,181).

Antiplatelet tedavinin AF'si olan hastalarda inmeden korunma için kullanımına dair veriler kısıtlıdır (172, 182-184). VKA tedavisi ile gerek monoterapi, gerekse kombine asetilsalisilik asit ve klopidogrel tedavisi karşılaştırıldığında, VKA ile sistemik embolizm, inme, miyokard enfarktüsü ve vasküler ölümlerde daha iyi korunma sağlanmıştır (185). Daha yüksek TTR ile daha fazla yarar sağlandığı

görülmüştür. Özellikle ikili antiplatelet tedavi ile daha belirgin olmak üzere kanama riski oral antikoagülan tedaviye göre artmıştır. Bu sebeplerden ötürü antiplatelet tedavi AF'si olan hastalarda inmeden korunma amacı ile önerilmemektedir (30).

**Tablo 2.3.** Antikoagülan tedavi için güncel öneriler.

<b>Atriyal fibrilasyon hastalarında inmenin önlenmesi için öneriler</b>		
<b>Öneriler</b>	<b>Sınıf<sup>a</sup></b>	<b>Düzye<sup>b</sup></b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc risk skoru 2 ve üzerinde olan tüm erkek AF hastalarında tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülasyon tedavisi önerilir.	<b>I</b>	<b>A</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc risk skoru 3 ve üzerinde olan tüm kadın AF hastalarında tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülasyon tedavisi önerilir.	<b>I</b>	<b>A</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc risk skoru 1 olan erkek AF hastalarında bireysel özellikleri ve hastanın tercihlerini göz önünde bulundurarak tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülasyon tedavisi düşünülmelidir.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc risk skoru 2 olan kadın AF hastalarında bireysel özellikleri ve hastanın tercihlerini göz önünde bulundurarak tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülasyon tedavisi düşünülmelidir.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Orta şiddette-şiddetli mitral stenozu veya mekanik kalp kapakçığı bulunan AF hastalarında inmenin önlenmesi için K vitamini antagonisti tedavisi (INR 2.0-3.0 veya daha yüksek) önerilir.	<b>I</b>	<b>B</b>
Bir AF hastasında oral antikoagülasyona başlandığı zaman hasta bir NOAK (apiksaban, dabigatran, edoksaban veya rivaroksaban) için uygunsa K vitamini antagonistinin yerine NOAK'ın tercih edilmesi önerilir.	<b>I</b>	<b>A</b>
Hastalar bir K vitamini antagonistiyle tedavi edildiği zaman, terapötik aralıkta kalınan zaman (TTR) mümkün olduğu kadar yüksek tutulmalı ve yakından izlenmelidir.	<b>I</b>	<b>A</b>
Hâlihazırda bir K vitamini antagonistiyle tedavi almakta olan AF hastaları eğer tedavi uyumu iyi olmasına rağmen TTR iyi kontrol edilemiyorsa veya hasta tercih ediyorsa, NOAK açısından bir kontrendikasyon olmaması durumunda (örn. protez kapak) NOAK tedavisi için düşünülebilir.	<b>IIIb</b>	<b>A</b>
Oral antikoagülan ve trombosit inhibitörü kombinasyonları kanama riskini arttırmaktadır ve ayrıca bir trombosit inhibisyonu endikasyonu bulunmayan AF hastalarında kaçınılmalıdır.	<b>III (zararlı)</b>	<b>B</b>
İnme için ek risk faktörü bulunmayan erkek veya kadın AF hastalarında inmenin önlenmesi için antikoagülan veya antitrombosit tedavi önerilmemektedir.	<b>III (zararlı)</b>	<b>B</b>
AF hastalarında inmenin önlenmesi için, inme riskinden bağımsız olarak, antitrombosit monoterapisi önerilmemektedir.	<b>III (zararlı)</b>	<b>B</b>

### ***Optimal uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)***

Güncel olarak, antikoagülan düzeyi gerçek protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen INR ile ifade edilmektedir. Düşük INR'ler ile inme riski ve yüksek INR'ler ile artan bir kanama riski arasında bir dengeye ulaşmaya dayalı olarak, valvüler olmayan AF'si olan hastalarda inmenin ve sistemik embolizmin önlenmesi için 2.0-3.0'luk bir INR optimal aralıktır (186). VKA ile antikoagülasyonda yaşanan birçok sorundan biri INR'deki yüksek birey içi ve bireyler arası değişkenliktir. VKA'lar ayrıca anlamlı ilaç, gıda ve alkol etkileşimlerine sahiptir. Aralık dahilindeki INR'nin idamesi, güvenliliği ve etkinliği, özellikle sitokrom P450 2C9 geni (CYP2C9) ve K vitamini epoksit redüktaz kompleks 1 geni (VKORC1) başta olmak üzere, VKA tedavisinin farmakogenetiğinden etkilenebilir. CYP2C9 ve VKORC1 genotipleri varfarin dozu gereksinimlerini etkileyebilirken, CYP2C9 varyantı genotipleri kanama olayları ile ilişkilendirilmektedir. Valvüler olmayan AF'si olan tipik hastalar için maliyet-etkinlikten uzak olan sistematik genotipleme çoğunlukla gerekli değildir ancak VKA tedavisine başlayan yüksek hemoraji riski taşıyan hastalarda maliyet etkili olabilir (186).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 1998 ile Ağustos 2016 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde transözafagial eko yapılan hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 461 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların transözafagial ekokardiyografik bulguları ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için etik kurul onayı alınmış ve hasta bilgilerine ulaşabilmek için Başhekimlik Veri Kullanım İzni alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 240 tanesi erkek (%52), 221 tanesi (%48) kadındır. Hastaların 289 tanesinde TÖE ile sol atriyum veya sol atriyal apendikte trombus saptanmamıştır. Kalan 172 hastada ise trombus mevcuttu. Çalışmaya alınan tüm hastaların nörofil lenfosit oranları ve C-reaktif protein düzeyleri (CRP) eş zamanlı incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- 18 yaş üstü hastalar,
- 2- Nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalar.

Dışlama kriterleri:

- 1- Mekanik veya biyoprotez kapağı ve romatizmal mitral kapak hastalığı olan hastalar,
- 2- Konjenital kalp hastalığı olan hastalar,
- 3- Malignite tanısı alan hastalar.

Hastaların tümüne Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği Ekokardiyografi Laboratuvarında, Vivid 7 ultrason sistemi (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) ile 5 MHz multifaz proba kullanılarak transözofagiyal ekokardiyografi yapılmıştır. Hastaların tamamında sol atriyum ve sol atriyal apendiks net olarak görüntülenmiştir.

#### 3.1. Verilerin Analizi

Veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, ortanca, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İstatistiksel analiz için t ve ki-kare testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya TÖE yapılan 26-86 yaş arasında toplam 461 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 240 tanesi (%52) erkek, 221 tanesi kadındı. Trombüs olmayan grupta hastaların yaş aralığı 26 ile 86 yaş arasındaydı ve ortalama yaş  $59.48 \pm 12.65$  idi. Trombüs olan grupta yaş aralığı 30-85 idi ve ortalama yaş  $62.66 \pm 12.07$  idi. Çalışmaya alınan hastaların tamamının yaş ortalaması  $60.67 \pm 12.52$  idi. Trombüs varlığı ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkiye bakıldığında trombüs olmayan grupta nötrofil lenfosit oranı ortalama  $3.37 \pm 4.16$  iken, trombüs olan grupta nötrofil lenfosit oranı  $3.1 \pm 2.03$  idi ve her iki grupta sonuçlar birbirine benzerdi (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Nötrofil lenfosit oranı t-testi sonuçları.

	Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma	
<b>Trombüs Olan</b>	172	$3,10 \pm 2,03$	t= 0,805 p= 0,421
<b>Trombüs Olmayan</b>	289	$3,37 \pm 4,16$	

CRP ile trombüs arasındaki ilişkiye bakıldı ve CRP ortalama değeri üzerinden t-testi ile karşılaştırma yapıldı ayrıca CRP değeri laboratuvarımızda belirlenen normal sınır 0-0.5 mg/dl ve >0.5 mg/dl olacak şekilde gruplandırılıp ki-kare testi ile değerlendirildi. Trombüs olmayan grupta 176 hastada, trombüs olan grupta 103 hastada CRP değerine ulaşıldı. Trombüs olmayan grupta ortalama CRP  $1.33 \pm 2.11$  ve trombüs olan grupta  $2.31 \pm 5.05$  olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** CRP ortalama değerlerine göre trombüs karşılaştırma sonuç tablosu.

	Sayı (n)	Ortalama±Standart Sapma	
<b>Trombüs Olan</b>	176	$1,33 \pm 2,11$	p= 0,065
<b>Trombüs Olmayan</b>	103	$2,31 \pm 5,05$	

Ki-kare testi sonucuna göre CRP düzeyi her iki grupta 0.5 ve üzeri şekilde gruplandırılıp değerlendirildiğinde yine her iki grup arasında benzer sonuçlar bulunduğu görüldü (Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3.** CRP gruplamasına göre ki-kare testi sonuçları.

		Trombüsü Olmayan		Trombüsü Olan		Toplam	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
CRP	Grup-1	98	64,2	50	33,8	148	53
	Grup-2	78	59,5	53	40,5	131	47
Toplam		176	63,1	103	36,9	279	100

Grup-1: CRP değeri 0,5 mg/dl ve altında olanlar. C Grup-2: RP değeri 0,5 mg/dl üzerinde olanlar.

$$\chi^2 = 1.33 \text{ p} = 0.249$$

## 5. TARTIŞMA

AF, EKG’de düzenli P dalgalarının yerine düşük amplitüdüdü düzensiz ve hızı 350/dk-600/dk olan fibrilasyon dalgaları ile beraber, düzensiz R-R aralıklarının izlendiği, aynı anda ventriküler hızın 120/dk-180/dk olduğu sık karşılaşılan bir supraventriküler taşiaritmidir. Atriyal fibrilasyon, erişkinlerde en sık görülen ritim bozukluğudur. AF popülasyonun %1-2’sini etkilemekte ve bu oranın gelecek 50 yıl içinde artması beklenmektedir (18,19). Sıklığı yaşla beraber artmaktadır ve 70 yaş üzerindeki kişilerde sıklığı %10’lara ulaşmaktadır (20). Atriyal fibrilasyon neredeyse tüm kardiyovasküler hastalıklarda görülebilmekle birlikte, gelişmiş ülkelerde en sık birliktelik gösterdiği hastalıkların başında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelmektedir (35,36).

ESC 2016’da AF mekanik kapak hastalığı ve orta şiddette-şiddetli mitral darlığı olan hastalar ve bunların dışındaki hastalar olarak ayrılmıştır. Nonvalvular AF, serebral emboli ile en ilişkili kalp hastalığıdır. Nonvalvular AF’li vakalarda stroke riski AF’si olmayanlara göre 5-7 kat daha fazladır. Nonvalvular AF’li hastalarda stroke için risk faktörleri; eski stroke veya geçici iskemik atak öyküsü, hipertansiyon, ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, sol atriyal dilatasyon, kalp kapak hastalığı, diabetes mellitus varlığıdır (65). AF ve diğer aritmilerde ekokardiyografi (EKO) ilk değerlendirme esnasında eşlik eden kalp hastalıklarını saptamada, tedavinin etkinliğini göstermede ve prognostik bilgiler açısından çok önemlidir. Transtorasik EKO sol atriyum boyutunu ölçmekte faydalıdır. Transözofajiyal EKO ile TTE’ya göre sol atriyum (SA) ve sol atriyal apendiks (SAA) daha iyi görüntülenir. Transözofajiyal EKO’nun SA trombüs için sensitivitesi %93-100, spesifitesi %99-100 olarak tespit edilmiştir (76,77).

Acevedo ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada CRP ile atriyal fibrilasyon arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 130 nonvalvüler AF’si olup antitrombotik tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 1 yıl takip edilmişler. İnflamatuvar markerların yüksekliği ile koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve inflamasyon varlığı ile kronik AF arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (11).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde CRP ve nötrofil lenfosit oranı trombüs olan ve olmayan gruplarda birbirlerine benzer bulunmuştur ve bu

bulgular inflamatuvar markerlarla trombüs oluşu arasında herhangi bir ilişki olmadığını bize düşündürmüştür.

Diğer yandan Chung ve arkadaşlarının 2001 yılında yapmış oldukları bir çalışmada CRP yüksekliği ile atriyal aritmilerin ilişkisi incelenmiş ve toplam 202 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Non-postoperatif AF'si olan hastalarda CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (187).

CRP yüksekliğinin sebebi saptanmış fakat inflamatuvar durumun persistan AF'e yatkınlık oluşturabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda da AF'si olan tüm hastalarda CRP düzeyi üst sınırın üzerinde bulunmuş fakat her iki grup arasında benzer saptanmıştır.

Saliba ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada AF'si olan hastalarda inme riski ile nötrofil lenfosit oranını karşılaştırmışlar. Toplamda 32.912 hasta çalışmaya alınmış. Nötrofil lenfosit oranı direkt olarak inme riski ile ilişkili bulunmuş (188).

Bizim çalışmamızda ise AF'si olan ve trombüsü olan ve olmayan hastalarda her iki grupta da nötrofil lenfosit oranı benzer bulunmuştur.

Yalçın ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada nonvalvüler AF'si olan hastalarda nötrofil lenfosit oranının sol atriyal trombüsü predikte etmedeki rolünü araştırmışlardır. Toplam 309 hasta çalışmaya alınmış. Hastaların tamamına TÖE yapılmış ve 32 hatada sol atriyal trombüs saptanmış. Sol atriyal trombüsü olanlarda nötrofil lenfosit oranının bizim çalışmamızın aksine daha yüksek olduğu görülmüştür (189).

Min ve arkadaşlarının 2016 yılında Çin'de yaptıkları bir çalışmada akut iskemik inme geçiren AF'si olan hastalarda nötrofil lenfosit oranı ile inme arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Nötrofil lenfosit oranı yüksekliği ile inme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (190).

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm verilerine sağlıklı olarak ulaşılammış olup hastaların inme risk skorları belirlenmemiştir. Ayrıca çalışmamıza 461 hasta dahil edilmiştir. Prospektif olarak daha geniş popülasyonlu çalışmalarla daha sağlıklı verilere ulaşılabilinecektir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmada non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyum ve sol atriyum apeksinde oluşan trombüs ile inflamasyon markerları arasında ilişki varlığını araştırdık. Yapılan bazı çalışmalarda nötrofil-lenfosit oranı ile inme arasında ilişki saptanması, bu ilişkinin trombüs oluşumu ile de ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada ise nötrofil-lenfosit oranı ile trombüs oluşumu arasında ilişki saptanmamıştır.

Bazı çalışmalarda CRP ile AF ilişkisi araştırılmış olup kiminde CRP yüksekliğinin AF ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise önceki çalışmaların tersi sonuçlar gösterilmiştir. Bu çalışmada CRP'nin AF'li hastalarda trombüs oluşumu ile ilişkisine baktık ve anlamlı bir ilişki tesbit edemedik.

Bu sonuçlarla AF'li hastalarda trombüs oluşumunun inflamasyon parametreleri ile ilişkisinin olmadığını tesbit ettik fakat bu bulgularımızın daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalarla araştırılması gerektiğinin daha doğru ve faydalı bilgiler sağlayacağı kanaatindeyiz.

## 7. ÖZET

### **Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Sol Atriyal Trombüs Varlığının Nötrofil-Lenfosit Oranı Ve C-Reaktif Protein İle İlişkisi**

Çalışmamızın amacı nonvalvüler AF hastalarında inflamasyon belirteçleri olan CRP ve nötrofil-lenfosit oranının AF'deki trombüs oluşumunu öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümünde Mart 1998 ile Ağustos 2016 yılları arasında nonvalvüler AF'si olan ve sol atriyum ve/veya sol atriyal apendikte trombüs varlığını göstermek amacı ile TÖE yapılmış 18 yaş üstü 461 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 240 tanesi erkek, 221 tanesi kadındır. Hastaların 289 tanesinde TÖE ile sol atriyum veya sol atriyal apendikte trombüs saptanmamışken 172 hastada ise trombüs olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların CRP düzeyleri ve nötrofil-lenfosit oranları kaydedilmiştir ve istatistiksel olarak işlenmiştir.

İşlenmiş olan veriler sonucunda nonvalvüler AF'si olan hastalarda trombüsü olan ve olmayan gruplar arasında CRP düzeyi ve nötrofil-lenfosit oranı birbirine benzer bulunmuştur. Ayrıca CRP düzeyi 0,5 mg/dl ve altında (normal değer) olanlar ile 0,5 mg/dl üzerinde olanlar gruplandırılarak yapılan analizlerde de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte AF'si olan hastalarda CRP düzeyinin normal referans aralıktan daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlar ışığında AF'li hastalarda trombüs oluşumunun inflamasyon parametreleri ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, transözefagial ekokardiyografi, sol atriyal trombüs, C-reaktif protein, nötrofil-lenfosit oranı.

## 8. ABSTRACT

### **Relationship Between Neutrophil-Lymphocytes and C-Reactive Protein of Left Atrial Thrombus in Non-Valvular Atrial Fibrillated Patients**

The aim of our study is to investigate the predictive role of CRP and neutrophil-lymphocyte ratio, which are inflammation markers, in thrombosis formation in nonvalvular AF patients.

461 patients over 18 years of age who had nonvalvular AF and underwent TEE for the purpose of showing left atrial and / or left atrial appendiceal thrombus at the Akdeniz University Medical Faculty Hospital Department of Cardiology between March 1998 and August 2016 were included the study. 240 of the patients were male and 221 were female who were included in the study. In 289 patients, left atrial or left atrial appendiceal thrombus were not detected by TEE whereas thrombus was present in 172 patients. CRP levels and neutrophil-lymphocyte ratios of the patients who were included the study were recorded and statistically processed.

As a result of the processed data, CRP levels and neutrophil-lymphocyte ratios were found to be similar between patients with and without thrombosis in patients with nonvalvular AF. In addition, no significant difference was found in the analyzes performed in two groups with CRP level equal to/ less than 0.5 mg/dL (normal value) and over 0.5 mg/dL. However, in patients with AF, CRP levels were found to be higher than the normal reference range.

All these results indicate that, thrombus formation in patients with AF is not associated with inflammation parameters.

**Key words:** Atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, left atrial thrombus, C-reactive protein, neutrophil-lymphocyte ratio.

## 9. KAYNAKLAR

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-6.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-64.
4. Türk Atriyal Fibrilasyon (TAF) Çalışması. Z. Yiğit (TAF araştırmacıları adına) Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2000; 28: 8-19.
5. Lip G. How would I manage a 60 year old woman presenting with atrial fibrillation?. *Proceedings of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 1999;29: 301-6.
6. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579-89.
7. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1535-40.
8. Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation* 1999; 99: 3024-7.
9. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur Heart J* 2001; 22: 1741-7.
10. Giansante C, Fiotti N, Calabrese S. D-dimer and anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. A 2-year follow-up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1320-4.
11. Acevedo M, Corbala'n R, Braun S. C-reactive protein and atrial fibrillation: "Evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia". *International Journal of Cardiology* 2006; 108: 326-31.
12. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder. *European Heart Journal* 2006; 27: 136-49.

13. Nakagawa K, Hirai T, Shinokawa N. Relation of fibrillatory wave amplitude with hemostatic abnormality and left atrial appendage dysfunction in patients with chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 2001; 65: 375-80.
14. Moe G. Atrial Fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58(1): 59-70.
15. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *AM J Cardiol* 2009; 104: 1534-9.
16. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1997; 336: 905-11.
17. Geraets DR, Kienzle MG. Atrial fibrillation and atrial flutter. *Clin Pharm* 1993; 12: 721-35; quiz 783-724.
18. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-21.
19. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719-47. doi: 10.1093 /eurheartj /ehs253.
20. Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; 84: 469-81.
21. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
22. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke prevention in Atrial fibrillation investigators. Stroke* 1997; 1101-6.
23. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NET-work (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–17.
24. Friberg J, Buch P, Scharling H. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14: 666-72.
25. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Eng J Med* 1982; 306: 1018-22.

26. ACC/AHA/ESC guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 49: 2118-50.
27. Benjamin J, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D, Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: the Framingham Heart Study *Circulation* 1998; 98: 946-52.
28. Ertas F, Kaya H, Kaya Z, Fındı S, Kose N, Rose M, Butler Eren N, Çağlıyan CE, Koroğlu B, Country B, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter study AFTER. *Turk ESC* 2013; 41(2): 99-104.
29. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 18-28.
30. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893–962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
31. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 155: 2118-50.
32. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 154: 2118-50.
33. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4): 854-906.
34. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 104: 2118-50.
35. Valentin F, Wayne RA, Rober A. Atrial fibrillation, the Heart 2007.
36. Crijns HJ, Tjedsma G, Dekam PJ. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1238-45.
37. Prytowssky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: *Textbook of cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 1661.
38. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines

- (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4): 854-906.
39. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155–66.
  40. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41: 876—8.
  41. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563–70.
  42. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–16.
  43. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–34.
  44. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–34.
  45. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050–6.
  46. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-46.
  47. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577-86.
  48. Aslan Ö. Atrial Fibrilasyonda Baslatıcı / Tetikleyici Mekanizmalar ve “Yeniden Biçimlendirme (Remodeling)” Süreci. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Oto MA Ankara* 2002; 2(4): 459-74.

49. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
50. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1080-5.
51. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
52. 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* 1997; 18; 96(10): 3710-20.
53. Yu WC, Lee SH, Tai CT. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 470-6.
54. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995; 75: 624-6.
55. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 307-16.
56. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1092-6, A1099-1010.
57. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 435-9.
58. Bellotti P, Spirito P, Lupi G, Vecchio C. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1199-202.
59. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and

- its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1125-9.
60. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allesie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-63.
  61. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
  62. Myebug RJ KE, Castellanos A. Recognition clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances. Fuster V, Alexander RW, O'roke RA, Hurst's *The Heart* McGraw-Hill, tenth edition USA 2001; 4(24): 804-29.
  63. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224-7.
  64. 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* 2004; 43: 47-52.
  65. Olgin JE ZD. Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment Braunwald E, Zipes DP, Libby P *Heart Disease* 8<sup>th</sup> edition A Text Book of Cardiovascular Medicine WB Saunders Company Philadelphia 2008; 35: 869-73.
  66. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke* 1983; 14: 664-7.
  67. 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* 2000; 35: 183-7.
  68. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-66.
  69. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-62.

70. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Am Heart J* 1999; 137: 494-9.
71. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 792-7.
72. Hoglund C, Rosenhamer G. Echocardiographic left atrial dimension as a predictor of maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. *Acta Med Scand* 1985; 217: 411-5.
73. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 193-7.
74. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Luckett CR, Morton R, Henry WL. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1065-8.
75. Klein AL, Grimm RA, Murray RD. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20.
76. Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol* 1993; 72: 677-81.
77. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 817-22.
78. Seidl K, Rameken M, Drogemuller A. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1436-42.
79. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 451-7.
80. Fatkin D, Herbert E, Feneley MP. Hematologic correlates of spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and implications for thromboembolic risk. *Am J Cardiol* 1994; 73: 672-6.

81. Fatkin D, Loupas T, Low J, Feneley M. Inhibition of red cell aggregation prevents spontaneous echocardiographic contrast formation in human blood. *Circulation* 1997; 96: 889-96.
82. Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1622-6.
83. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 961-9.
84. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 398-404.
85. Tsai LM, Chen JH, Lin LJ, Teng JK. Natural history of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 80: 897-900.
86. de Divitiis M, Omran H, Rabahieh R. Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: its frequency and its clinical predictors. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1023-8.
87. Santiago D, Warshofsky M, Li Mandri G. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 159-64.
88. Shively BK, Gelgand EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1722-9.
89. Verhorst PM, Kamp O, Welling RC, Van Eenige MJ, Visser CA. Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1355-9.
90. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1445-52.
91. Kingma JH, Suttorp MJ. Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992; 70: 56-61.
92. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, Gentili C, Pistole S. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. *Am J Cardiol* 1989; 64: 335-8.

93. Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, Antman EM. Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1275-8.
94. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–20.
95. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P. Transesophageal two dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 163-6.
96. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295-304.
97. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–20.
98. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
99. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–94.
100. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
101. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
102. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363–73.
103. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49: 47–59.
104. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-6.

105. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–99.
106. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–78.
107. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedronone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedronone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008; 156: 527.e1–527.e9.
108. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1445–52.
109. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–94.
110. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, et al. Amiodronone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–72.
111. Kaab S, Hinterseer M, Nabauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a case control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003; 24: 649–57.
112. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216–31.
113. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–78.
114. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, et al. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–99.
115. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedronone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–87.

116. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–66.
117. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, et al, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014; 35: 1466–78.
118. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, et al. 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. *Europace* 2012; 14: 528–606.
119. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587–95.
120. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, et al, SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicenter, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014; 35: 501–7.
121. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1894–903.
122. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, et al. ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333–40.
123. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349–61.
124. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 308–17.

125. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 18–24.
126. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 200–9.
127. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17: 370–8.
128. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 692–700.
129. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–40.
130. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934–41.
131. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-center, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216–21.
132. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 22–8.
133. Amit G, Nyong J, Morillo CA, Casas JP, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto Merino D, Lambiase P. Efficacy and safety of ablation for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 8: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
134. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, et al, Gap-AF-AFNET 1 Investigators. Impact of Complete Versus Incomplete

- Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003337.
135. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, Wong MC, Walters TE, et al. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J* 2015; 36: 1812–21.
  136. Verma A, Sanders P, Macle L, Deisenhofer I, Morillo CA, Chen J, Jiang CY, Ernst S, Mantovan R. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J* 2012; 164: 1–6.e6.
  137. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: 474–83.
  138. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, Schmidt K, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation* 2015; 132: 1311–9.
  139. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, Lewalter T, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1–7.
  140. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al, FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235–45.
  141. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004549.
  142. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 163–8.

143. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 841–52.
144. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, et al, STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372: 1812–22.
145. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32–8.
146. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1014–9.
147. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, L DIB, Christopoulos G, Schade A, Mugge A, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 455–63.
148. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 1082–8.
149. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, et al. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2696–7.
150. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 265–70.
151. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, Piorkowski C, Myrda K, Arya A, Sommer P, et al. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1934–40.
152. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinhouse GJ, et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation* 2014; 129: 2638–44.

153. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1162–8.
154. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013; 15: 1407–11.
155. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, Gangireddy S, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 982–8.
156. Providencia R, Marijon E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, Hireche H, Morais J, Boveda S. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 1137–44.
157. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, Marcus GM, Lee BK, Tseng ZH, Vedantham V, Olgin J, Scheinman M, Gerstenfeld EP. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 40: 33–8.
158. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–51.
159. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 473-84.
160. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 2016-21.
161. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 147-57.
162. Stulak JM, Dearani JA, Sundt TM, Daly RC, McGregor CG, Zehr KJ, Schaff HV. Superiority of cut-and-sew technique for the Cox-maze procedure: comparison with radiofrequency ablation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 133(4): 1022-7.
163. Hurst's the Heart Ninth Edition. McGRAW-HILL Health profession division. s19-80.

164. Gregory YH Lip a, Eduard Shantsila. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation-Author's reply *The Lancet* 2009; 373, Issue 9668: 1006-7.
165. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-66.
166. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295-304.
167. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546-54.
168. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
169. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038-45.
170. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
171. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9(1): 344-51.
172. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
173. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013; 144: 1555-63.
174. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, et al, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14.
175. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Non-vitamin K

- antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace* 2015; 17: 187–93.
176. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
  177. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, et al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
  178. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
  179. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, et al, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
  180. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, et al, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.
  181. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG, XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1145–53.
  182. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527–39.
  183. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a ‘real world’ nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–49.
  184. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014; 16: 631–8.
  185. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.

186. ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, Türk Kardiyol Dern Arş 2010; 38: 1-65.
187. Chung MK. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias. *Circulation* 2001; 104: 28-33.
188. Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M and Rennert G. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13: 1971–1979.
189. Yalcin M, Aparci M, Uz O, Neutrophil–Lymphocyte Ratio May Predict Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015; 21(2): 166-71.
190. Min K, Kwon S, Cho SY, Atrial Fibrillation is Strongly Associated With the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Acute Ischemic Stroke Patients: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2016; 00: 1–6.