



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL YÜKSEK HIZLI ATAK TESPİT EDİLEN
HASTALARDA ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİM
SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

Dr. Ahmet Hilmi ÜNÜVAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2025



**T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL YÜKSEK HIZLI ATAK TESPİT EDİLEN
HASTALARDA ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİM
SIKLIğININ BELİRLENMESİ**

**Dr. Ahmet Hilmi ÜNÜVAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdullah Orhan DEMİRTAŞ**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, hastaların bulunması, tez yazımında verdiği desteklerden ve elektrofizyoloji laboratuvarındaki eğitimlerinden dolayı; değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Abdullah Orhan DEMİRTAŞ'a,

Asistanlık süresi boyunca tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum ve uzmanlık eğitim süresi boyunca desteklerini sürekli hissettiğim Prof. Dr. Ahmet YILDIZ'a, Doç. Dr. Veysel OKTAY'a, Doç. Dr. Ümit Yaşar SİNAN'a, Doç. Dr. Arafat YILDIRIM'a, Doç. Dr. Mert EVLİCE'ye, Doç. Dr. Onur Kadir UYSAL'a ve eğitim sürecime katkısı olan diğer tüm değerli hocalarıma; Uzm. Dr. Abdullah YILDIRIM'a, Uzm. Dr. Hazar HARBALIOĞLU'na, Uzm. Dr. Emre SEZİCİ'ye,

Anabilim dalı başkanı olarak geçiş süresindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. İbrahim Halil Kurt'a ve her sorunumuzu dinleyip çözüm üreten; her konuda yanımızda olan Prof. Dr. Şerafettin DEMİR'e

Berber çalıştığımız, birlikte birçok zor nöbetlerden geçtiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma

Pil kontrolündeki desteklerden ve tez hastalarımı bulmamı sağlamalarından dolayı pil kontrol bölümü hemşirelerimize,

İlk öğretmenim, hayatım boyunca öğretilerini benimsediğim, Tıp fakültesini seçmemi sağlayan, maddi ve manevi desteğini sürekli arkamda hissettiğim 2023 yılında vefat eden babam Adil ÜNÜVAR'a, annem Hatice ÜNÜVAR'a ve kardeşlerime,

Hayatı paylaştığım, en iyi ve en kötü her anımda yanımda olan; en büyük destekçim, iş dışında bir hayat olduğunu öğreten sevgili eşim Sedanur ÜNÜVAR'a ve gün ışığımız, güzel kızımız Nisan Defne ÜNÜVAR'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet Hilmi ÜNÜVAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	3
2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı	3
2.1.2. Atriyal Fibrilasyon Tarihçesi	3
2.1.3. Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi	4
2.1.4. Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması.....	4
2.1.5. Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi	5
2.1.5.1. Elektrofizyolojik Mekanizmalar ve Elektriksel Yeniden Şekillenme .	5
2.1.5.2. Atriyum yapısal anomaliler ve atriyal miyopati.....	6
2.1.5.3. Otonom sinir sistemi bozuklukları	7
2.1.5.4. Genetik Faktörler	7
2.1.6. Atriyal Fibrilasyon Klinik Özellikleri ve Hasta yönetimi	8
2.1.7. Komorbidite ve Risk Faktörlerinin Yönetimi	9
2.1.8. İnme ve Tromboembolizmden Kaçınma.....	11
2.1.9. Hız ve Ritim Kontrolü Sağlanarak Semptomların Azaltılması.....	13
2.1.9.1. Hız Kontrolü	13
2.1.9.2. Ritim Kontrolü	13
2.1.10. Değerlendirme ve Dinamik Yeniden Değerlendirme	14
2.2. ATRİYAL YÜKSEK HIZLI ATAK.....	14
2.2.1. Atriyal Yüksek Hızlı Atak ve Klinik Atriyal Fibrilasyon İlişkisi.....	16
2.2.2. Atriyal Yüksek Hızlı Atak Tedavisi.....	17
3. GEREÇ ve YÖNETİM.....	18

3.1. HASTA SEÇİMİ	18
3.1.1. Hastaların Gruplandırılması	18
3.1.2. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	18
3.1.3. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	19
3.1.4. Primer Sonlanım Noktası	19
3.1.5. Sekonder Sonlanım Noktası	19
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	19
3.2.1. Elektrokardiyografik Değerlendirme	21
3.2.2. 24 Saatlik Ritim Holter İle Değerlendirme	21
3.2.3. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	21
3.2.4. İki Boyutlu Ekokardiyografik Değerlendirme	21
3.2.5. Kalp Pili Kontrolü	22
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR.....	46

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Atriyal fibrilasyon sınıflaması.....	5
Tablo 2. Atriyal fibrilasyon riskini artıran durumlar	10
Tablo 3. CHA2DS2-VA skorlama sistemi	11
Tablo 4. Direkt oral antikoagülanların önerilen tedavi dozları.....	12
Tablo 5. AHRE ile ilgili çalışmalar.....	15
Tablo 6. Yanlış negatif veya pozitif AF tespitinin nedenleri ve çözümleri.....	15
Tablo 7. Çalışma takip tablosu	20
Tablo 8. Demografik bulgular	25
Tablo 9. Ek hastalık bulguları.....	25
Tablo 10. Kardiyolojik parametrelere ait bulgular	26
Tablo 11. Laboratuvar bulguları	27
Tablo 12. Hastaların ilaç kullanım oranları.....	27
Tablo 13. Demografik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar.....	28
Tablo 14. Gruplar arası CHA2DS2-VA skorlaması ve ek hastalık bulguları karşılaştırılması.....	28
Tablo 15. Kardiyolojik parametrelere ait bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar.....	30
Tablo 16. Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	33
Tablo 17. İlaç kullanımının gruplar arasındaki farklılıklar	34
Tablo 18. EF, LA çap, TAPSE, LA alan, CRP ve NT-proBNP değerinin AF öngörebilmesinin Roc Curve testi ile incelenmesi	36
Tablo 19. AF ön gördürücülerinin lojistik regresyon analizi	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Atriyal fibrilasyon EKG örneği	3
Şekil 2. Otonom sinir sistemi bozukluğunun atriyal fibrilasyon gelişimindeki katkısı	7
Şekil 3. Çalışma grubuna ait bulgular	24
Şekil 4. CHA2DS2-VA değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar	29
Şekil 5. EF değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar	31
Şekil 6. LA çap değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar	31
Şekil 7. TAPSE değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar	32
Şekil 8. LA alan değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar	32
Şekil 9. EF, LA çap, TAPSE ve LA alan değerinin AF'yi öngörebilmesinin ROC Curve testi ile incelenmesi	34
Şekil 10. NT-proBNP ve CRP düzeyinin AF'yi öngörebilmesinin ROC curve testi ile incelenmesi	35

KISALTMALAR

ACEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AF-CARE	: AF, Komorbidite ve Risk Faktörlerinin Yönetimi, İnme ve Tromboembolizmden Kaçınma, Hız ve Ritim Kontrolü Sağlanarak Semptomların Azaltılması, Değerlendirme ve Dinamik Olarak Yeniden Değerlendirme
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
AHRE	: Atriyal Yüksek Hızlı Atak
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ASA	: Asetilsalisilik Asit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CA+2	: Kalsiyum
CHA2DS2-VA	: Kalp Yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş, Diyabetes Mellitus, Stroke, Vasküler Hastalık, Yaş
ÇİED	: İmplant Edilebilir Kardiyak Elektronik Cihaz
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRP	: C- Reaktif Protein
CRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
DM	: Diyabetes Mellitus
DOAK	: Direkt Oral Antikoagülan
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EHRA	: Avrupa Kalp Ritim Derneği
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: Avrupa Kalp Cemiyeti
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBA1c	: Glikolize Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
ICD	: İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör

İK1	: İçe Doğru Potasyum Kanalı
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
İNİR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KMP	: Kardiyomiyopati
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LA	: Sol atriyum
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NT-proBNP	: N-Terminal Pro-Bnp
OAK	: Oral Antikoagölan
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromuas
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PM	: Kalıcı Kalp Pili
RA	: Sağ Atriyum
RV	: Sağ Ventriköl
SCAF	: Subklinik Atriyal Fibrilasyon
SR	: Sinüs Ritmi
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
SVEA	: Supraventriköler Ekstra Atım
TAPSE	: Triküspit Anöler Düzlem Sistolik Ekskürsiyonu
TİA	: Trans İskemik Atak
TSH	: Tiroit Uyarıcı Hormon
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VKA	: Vitamin K Antagonistleri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Atriyal Yüksek Hızlı Atak Tespit Edilen Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Gelişim Sıklığının Belirlenmesi

Giriş ve Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen sürekli aritmidir. İlerleyen yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. AF'nin prevalansı %2-%4 arasındadır. Atriyal fibrilasyonda tanı ve tedavisi için geliştirilen yöntemlere rağmen kardiyak kökenli inme, morbidite ve mortalite artışına yol açan en önemli hastalıklardandır. Atriyal fibrilasyon iskemik inmelerin yaklaşık olarak %20'sinden sorumludur. Atriyal yüksek hızlı atak (atrial high rate episode, AHRE) implante edilebilir kardiyak elektronik cihazlar (CİED) tarafından algılanan atriyal taşiaritmileri ifade eder. AHRE tanımlamasında süre ve atriyal hız için net bir değer yoktur. Çalışmalarda kabul edilen AHRE süresi ve atriyal hızı değişkenlik göstermiştir. 2024 Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) atriyal fibrilasyon kılavuzunda atriyal hız ≥ 170 /dk ve süre ≥ 5 dk olarak kabul edilmiştir. ARTESIA çalışmasında atriyal hız ≥ 175 /dk ve süre ≥ 6 dk olarak kabul edilmiştir. TRENDS çalışmasında ise atriyal hız >175 /dk ve süre ≥ 20 sn olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızdaki amacımız pil kontrolünde AHRE tespit edilen ve daha öncesinde oral antikoagülan tedavi almayan hastaların çalışmaya alınması ve çalışmaya alınan hastalarda sık takip (tanı anında ve sonrasında 3. 6. 9. 12. aylarda EKG, 3. 6. 9. 12. aylarda ritim holter) ile birlikte klinik atriyal fibrilasyon tespit edilmeye çalışılmıştır. Klinik atriyal fibrilasyon gelişimindeki etkenler incelenecektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza CİED ile AHRE tanısı koyulan 108 hasta çalışmaya dahil edildi. 3 hasta takipler esnasında exitus olmasında dolayı çalışmaya 105 hastayla devam edildi. Çalışmaya alınan hastalara 3, 6, 9 ve 12. Aylarda 24 saatlik ritim holter ve EKG taramaları yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi ve demografik verileri kayıt altına alındı. 1 yıllık takip süresi sonunda klinik atriyal fibrilasyon gelişim sıklığına bakıldı.

Bulgular: Çalışmamızda AHRE kabulü için AHRE süresi ≥ 20 sn, AHRE hızı ≥ 170 /dk olarak belirlendi. Çalışmaya alınan hastalar 1 yıl takip edildi. 1 yıllık takip sonunda %16,2 hastada klinik atriyal fibrilasyon geliştiği izlendi. Atriyal fibrilasyon izlenen grupta NT-proBNP düzeyi istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,001$), SR'li gruba karşı AF'li grupta ortalama CHA2DS2-VA skoru daha yüksekti ($2,82 \pm 1,6$ ya karşılık $3,94 \pm 1,6$ $p=0,013$) LA çap değeri SR'li gruba karşı AF'li grupta daha yüksekti ($38,1 \pm 4,3$ mm'e karşılık $45,1 \pm 3,5$ mm $p<0,001$).SR'li gruba karşı AF'li grupta EF değerleri daha düşüktü ($48,8 \pm 12,9$ 'a karşı $41,5 \pm 14,9$ $p=0,04$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda AHRE'li hastalarda 1 senelik takip sonrasında %16,2 oranında AF gözlemlendi. AHRE'li hastalarda AF tespit edilen grupta yüksek NT-proBNP düzeyi, yüksek CHA2DS2-VA skoru, yüksek LA çapına sahip hastalarda klinik atriyal fibrilasyon gelişim sıklığı daha fazladır. Bu özelliklere sahip hastalara klinik atriyal fibrilasyon taraması açısından daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, AF, Atriyal yüksek hızlı atak, AHRE, NT-proBNP

ABSTRACT

Determination of the Frequency of Atrial Fibrillation Development in Patients with Atrial High-Rate Attacks

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia. Its prevalence increases with advancing age and is estimated to be between 2% and 4%. Despite advancements in diagnostic and treatment methods for atrial fibrillation, it remains one of the most significant conditions leading to increased morbidity, mortality, and cardioembolic stroke. AF is responsible for approximately 20% of ischemic strokes.

Atrial high-rate episodes (AHRE) refer to atrial tachyarrhythmias detected by implanted cardiac electronic devices (CIEDs). There is no universally accepted threshold for the duration or atrial rate in the definition of AHRE. In various studies, the accepted AHRE duration and atrial rate have varied. The 2024 European Society of Cardiology (ESC) guidelines for atrial fibrillation define AHRE as atrial rate ≥ 170 bpm and duration ≥ 5 minutes. The ARTESiA study accepted atrial rate ≥ 175 bpm and duration ≥ 6 minutes, whereas the TRENDS study defined AHRE as atrial rate > 175 bpm and duration ≥ 20 seconds.

The aim of our study is to include patients in whom AHRE was detected during pacemaker check-ups and who were not previously on oral anticoagulant therapy. We attempted to detect clinical atrial fibrillation in these patients through frequent follow-ups (including ECG at diagnosis and at months 3, 6, 9, and 12, and rhythm holter monitoring at months 3, 6, 9, and 12). Factors influencing the development of clinical AF will be examined.

Materials and Methods: A total of 108 patients diagnosed with AHRE via CIEDs were included in our study. The study continued with 105 patients due to 3 patient died during the follow up. Each patient underwent 24-hour rhythm holter monitoring and ECG scans at months 3, 6, 9 and 12. Transthoracic echocardiography and demographic data were also recorded. At the end of the one-year follow-up period, the incidence of clinical atrial fibrillation development was assessed.

Results: In our study, AHRE was defined as an episode lasting ≥ 20 seconds with an atrial rate ≥ 170 bpm. The patients were followed for one year. At the end of the follow-up period, clinical atrial fibrillation was observed in 16,2 % of patients. In the group that developed atrial fibrillation, NT-proBNP levels were significantly higher ($p=0.001$). The mean CHA₂DS₂-VA score was also higher in the AF group compared to the sinus rhythm (SR) group (3.94 ± 1.6 vs. 2.82 ± 1.6 , $p=0.013$). The left atrial diameter was greater in the AF group compared to the SR group (45.1 ± 3.5 mm vs. 38.1 ± 4.3 mm, $p<0.001$). Additionally, the ejection fraction (EF) was lower in the AF group compared to the SR group ($41.5 \pm 14.9\%$ vs. $48.8 \pm 12.9\%$, $p=0.04$).

Conclusion: Our study found that 16.19 % of patients with AHRE developed atrial fibrillation during a one-year follow-up. Patients with AHRE who developed AF had significantly higher NT-proBNP levels, CHA₂DS₂-VA scores, and left atrial diameters. These findings suggest that patients with such characteristics should be monitored more closely for the development of clinical atrial fibrillation.

Keywords: Atrial fibrillation, AF, Atrial high-rate episode, AHRE, NT-proBNP

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen sürekli aritmidir. İlerleyen yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. AF prevalansı %2-%4 arasındadır. AF’de tanı ve tedavisi için geliştirilen yöntemlere rağmen kardiyak kökenli inme, morbidite ve mortalite artışına yol açan en önemli hastalıklardandır. AF iskemik inmelerin yaklaşık olarak %20’sinden sorumludur. AF tanısı için 12 leadli elektrokardiyogram (EKG) veya EKG monitörizasyon cihazlarında AF’nin klasik şekli olan seçilebilir ‘p’ dalgalarının olmadığı düzensiz QRS komplekslerinin olduğu aritminin gözlenmesi gerekmektedir. AF tespiti sonrasında en önemli adımlardan birisi CHA2DS2-VA skorlama sisteminin hasta üzerinde uygulanmasıdır. CHA2DS2-VA skoru ≥ 2 olan hastalarda sınıf 1 ile CHA2DS2-VA skoru 1 olan hastalarda sınıf 2a ile oral antikoagülasyon önerilmektedir. AF sıklığını artıran ve beraber görülme sıklığı artmış olan komorbid durumların yönetimi optimal bir AF tedavisi için vazgeçilmezdir.

Atriyal yüksek hızlı atak (atrial high rate episode, AHRE) implante edilebilir kardiyak elektronik cihazlar (CİED) tarafından algılanan atriyal taşiaritmileri ifade eder. AHRE’ye sahip hastalar genellikle asemptomatik olmaktadır. AHRE tanımlamasında süre ve atriyal hız için net bir değer yoktur. Çalışmalarda kabul edilen AHRE süresi ve atriyal hızı değişkenlik göstermiştir. 2024 Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) atriyal fibrilasyon kılavuzunda atriyal hız ≥ 170 /dk ve süre ≥ 5 dk olarak kabul edilmiştir. ARTESIA çalışmasında atriyal hız ≥ 175 /dk ve süre ≥ 6 dk olarak kabul edilmiştir. TRENDS çalışmasında ise atriyal hız >175 /dk ve süre ≥ 20 sn olarak kabul edilmiştir. AHRE ile ilgili yapılan ilk büyük çalışma olan MOST çalışmasında AHRE’nin AF gelişim sıklığını 6 kat arttırdığı gözlenmiştir. ASSERT çalışmasında AHRE ile takip edilen hastalarının takip sırasında %15,7 sinde AF geliştiği tespit edilmiştir. ARTESIA çalışmasında hastaların apiksaban grubunda 490 (%24,3), aspirin grubunda 476 (%23,8) hastada 24 saatten fazla süren AHRE veya klinik AF gelişmesi nedeniyle ilaç tedavileri kesilmiştir. AHRE ile ilgili yapılmış 8 çalışmanın meta-analizin yapıldığı başka bir çalışmada ise AHRE’de AF gelişim sıklığının 4,45 kat arttığı tespit edilmiştir.

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE)'nin iskemik inme, klinik AF, sistemik emboli ve mortalite artışına yol açtığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte; AF tanısı olmayan AHRE hastalarında oral antikoagülasyonun kanama riskini arttırdığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bu sebepten dolayı AHRE'nin klinik sonuçlarına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

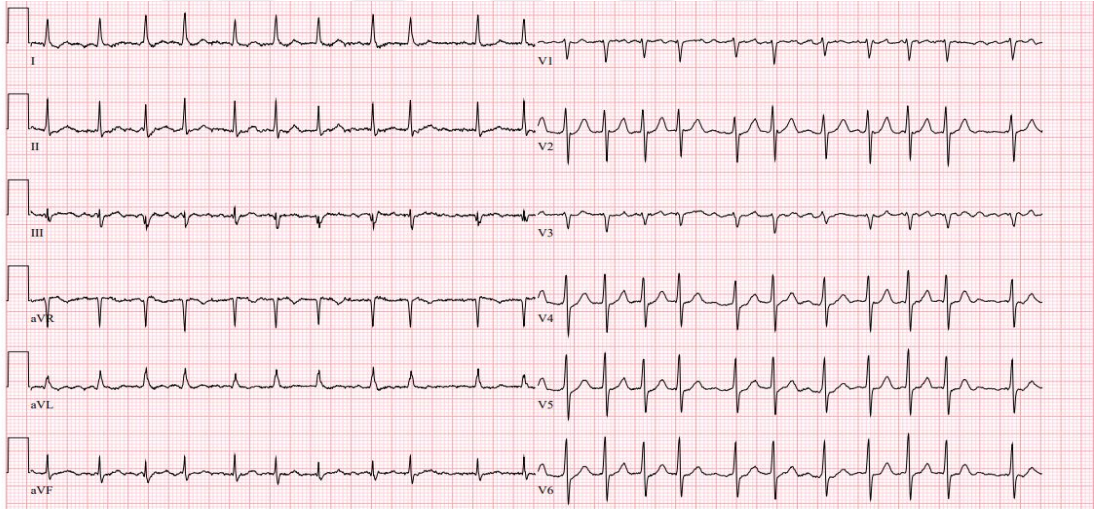
Çalışmamızdaki amacımız pil kontrolünde AHRE tespit edilen ve daha öncesinde oral antikoagülan (OAK) tedavi almayan hastaların çalışmaya alınması ve çalışmaya alınan hastalarda sık takip (tanı anında ve sonrasında 3, 6, 9 ve 12. aylarda EKG, 3, 6, 9 ve 12. aylarda ritim holter) ile birlikte klinik AF tespit edilmeye çalışılmıştır. Klinik AF tespit edilmeyen ve edilen hastalar arasında CHA2DS2-VA skor sistemi, N-Terminal Pro-BNP (NT-proBNP) düzeyi, sol atriyum (LA) çapı, LA alanı, ritim holterde tespit edilen supraventriküler ekstra atım (SVEA) oranı ve rutin bakılan biyokimyasal parametrelerin (böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi, tiroit fonksiyon testi, hemogram, lipid paneli) klinik AF gelişimindeki etkileri incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı

Atriyal fibrilasyon (AF), atriyal depolarizasyonun düzensiz ve hızlı olduğu; etkin bir atriyal kasılmanın mevcut olmadığı supraventriküler taşiaritmidir (1). AF atriyumların 300-500/dk hızında depolarizasyonuna yanıt olarak düzensiz QRS kompleksleriyle birlikte; yüzeyel EKG’de seçilebilir ‘p’ dalgalarının olmadığı aritmidir (2) (Şekil 1). 2024 ESC atriyal fibrilasyon kılavuzunda standart 12 lead EKG’de en az 10 saniye olarak atriyal fibrilasyonun görülmesi veya EKG monitörizasyon cihazlarında en az 30 saniye olacak şekilde AF görülmesi durumunda klinik AF tanısı koyulabilmektedir.



Şekil 1. Atriyal fibrilasyon EKG örneği

2.1.2. Atriyal Fibrilasyon Tarihçesi

Atriyal fibrilasyon (AF) ilk kez 1628 senesinde William Harvey tarafından tanımlanmıştır. Kalp atımı ile periferden alınan nabız arasındaki uyumsuzluk olarak tanımlanmıştır (3). İlerleyen yıllarda kardiyologlar tarafından farklı şekillerde adlandırılan AF’yi Sir James Mackenzie juguler a dalgalarının yokluğu şeklinde tanımlanmıştır. AF’nin geçmiş zamanlarda önemi anlaşılamamıştır ancak günümüz toplum sağlığında önemli bir yere sahiptir.

2.1.3. Atriyal Fibrilasyon Epidemiyolojisi

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen sürekli aritmidir. AF insidansı ve prevalansı küresel çapta artış göstermektedir (4,5). İlerleyen yaş ile birlikte AF görülme oranında artış olmaktadır. İleri yaş, alkol kullanımı, obezite, kalp yetmezliği, fiziksel egzersiz eksikliği, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) AF görülme sıklığı ve nükslerinde artışa yol açar (6). Hayat tarzı değişikliği ve medikal tedavi ile tamamen veya kısmi olarak bu etkenlerin önüne geçilebilmektedir.

Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında hastaneye yatış sıklığı artmakta ve ekonomik olarak ulusal bütçeye zararı olmaktadır. Hollanda’da yapılan bir çalışmada yeni tanı AF hastalarının hastaneye yatış gereksinim oranı yıllık %7-%9,4 arasındadır (7). Avustralya’da yapılan bir çalışmada AF’den dolayı hastaneye yatışlarda sinüs ritmindeki kişilere göre %203’lük, tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışlarda %71’lik artış mevcuttur (8).

Yetişkin insanlarda tahmin edilen AF prevalansı %2-%4 arasındadır (9). Amerika Birleşik Devletler ’inde 2010 yılında 5,2 milyon, 2030 yılında 12,1 milyon AF’li hasta görülmesi beklenmektedir (10). 2020 yılında küresel çapta yaklaşık 50 milyon AF’li hasta vardır (11). Yaşam boyu beyaz ırkta %30-40, Afro-Amerikalılar’da %20, Çinlilerde %15 oranında AF görülme sıklığı vardır (12-15). Erkeklerde AF oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tespit edilen AF vakalarının yanı sıra tespit edilemeyen AF vakaları da mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri’nde geriye dönük hesaplama yöntemi ile yapılan çalışmada 2015 yılında yaklaşık %11(591.000 vaka) oranında vakanın teşhis edilemediği tespit edilmiştir (16).

2.1.4. Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Atriyal Fibrilasyon (AF) başlangıcı, süresi, spontan sonlanması veya tedaviye yanıtına göre ESC tarafından dört ana gruba ayrılmıştır (17) (Tablo 1). Uzun süreli persistan AF alt grup olarak tabloya dahil edilmiştir. Klinik olarak AF ile ilgili subklinik AF, erken AF, tetikleyicinin indüklediği AF, kendiliğinden sonlanan AF gibi kavramlar olup bunlar sınıflama grubuna dahil edilmemiştir.

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon sınıflaması

AF şekli	TANIM
İLK TANI AF	Semptom süresinden bağımsız olarak ilk kez tanı koyulan AF
PAROKSİSMAL AF	7 gün içerisinde müdahale veya kendiliğinden sonlanan AF Kendiliğinden sonlanma genellikle ilk 48 saat içerisinde olmaktadır (18).
PERSİSTAN AF	7 günden uzun süren kendiliğinden sonlanmayan AF Uzun süreli Persistan AF: En az 12 aydır olan ve ritim kontrol stratejisine karar verilen AF
PERMANENT AF	Hasta ve hekim tarafından kalıcı kabul edilen, ritim kontrol stratejisi düşünülmeyen AF

2.1.5. Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi

Atriyal fibrilasyon (AF) kaotik, 300-500/dk hızında oluşan düzensiz ritimdir. Yapılan çalışmalarda AF oluşumuna katkısı olabilecek birçok sebep belirlenmiştir. AF oluşumundaki en sık sebep LA ve pulmoner ven kesişiminde üretilen ektopik aksiyon potansiyellerinin oluşturduğu elektriksel aktivitedir (19). İnterstisyel fibrozis nedeniyle heterojen iletme yanıt olarak oluşan re-entrylerde AF oluşumuna katkı sağlamaktadır. AF oluşum mekanizmaları elektrofizyolojik mekanizmalar ve elektriksel yeniden şekillenme, atriyum yapısal anomaliler ve atriyal miyopati, otonom sinir sistemi bozuklukları ve genetik olmak üzere 4 alt grupta incelenebilmektedir.

2.1.5.1. Elektrofizyolojik Mekanizmalar ve Elektriksel Yeniden Şekillenme

Haissaguerre tarafından pulmoner venler yoluyla ektopik odak olarak AF'yi tetiklediğinin bulunması AF tedavisi yeniden şekillenmiştir. Pulmoner venlerin en sık ektopik odak olmasının nedenleri membranın yüksek dinlenme potansiyeli, çapraz miyofibriler oryantasyon modeli ve gerilim ile aktive olan kanallar sebep olmaktadır (20).

Elektriksel yeniden şekillenme, AF oluşumuna anormal kalsiyum (CA²⁺) kullanımını ve pro-aritmik üçgensel aksiyon potansiyeli (L tipi CA²⁺ kullanımında azalma ve IK₁ kullanımının artmasıyla) ile sebep olmaktadır (21). Kalsiyum akımındaki fazlalık hücre yıkımı ve miyosit kaybına yol açar. L tipi kalsiyum akımında azalma hücre içerisine giren fazla kalsiyumdan miyositleri korur. Bunun sonucunda aksiyon potansiyeli platosunun belirginliği azalır; aksiyon potansiyeli süresi kısalır ve etkili refrakter periyod süresinin ile sonuçlanır (21). Sağ ve sol

atriyumlar arasındaki içe doğru potasyum kanalı (IK1) dağılımındaki heterojenlik aritmik olayların görülmesine daha çok sebep verir (22). Yeniden yapılanma sırasında CA+2 nin yanlış kullanımı sonucu hücre içerisinde ki CA+2 yükü artar ve ryanodin reseptörlerinde fonksiyon bozukluğu oluşur. Ryanodin reseptörü 2'nin fosforilasyonundaki artış; ryanodin reseptörü 2'nin açılma olasılığını artırır. Bunun sonucunda diyastol sırasında hücre içine kendiliğinden kalsiyum sızıntısı olur. Hücre içi artmış kalsiyum oranı AF başlangıcı için en olası tetikleyici olan gecikmiş art-depolarizasyonlara yol açar (23).

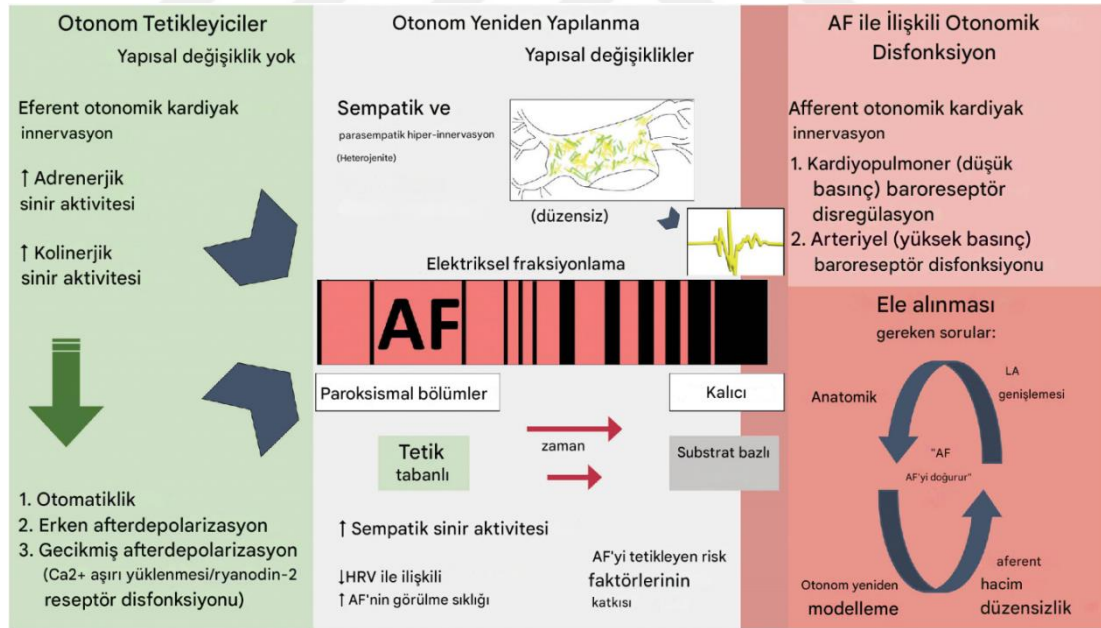
Atriyal fibrilasyonlu hastalarda atriyumların refrakter periyotları kısadır ve ileti yavaş olma eğilimindedir. Bunun sonucunda repolarizasyonun dağılımı değişir ve re-entry oluşumu kolaylaşır. Bu şekildeki tetiklenmeler sıklıkla erken atriyal kasılmalardan sonra AF'nin başlamasına duyarlıdır. Erken atriyal kasılmanın yükü ile AF gelişimi arasında doğrusal bir ilişki vardır (24).

2.1.5.2. Atriyum yapısal anomaliler ve atriyal miyopati

Atriyal kardiyomiyopati (KMP) 'klinik olarak anlamlı belirtiler üretme potansiyeli olan, atriyumları etkileyen herhangi bir yapısal, mimari, kontraktil veya elektrofizyolojik değişiklik kompleksi' olarak tanımlanmıştır (25). Atriyal KMP sık görülür; kronik hastalıklar, metabolik veya hemodinamik stres, yaş ile ilişkisi mevcuttur. Atriyal KMP sonucunda AF gelişebilecekken; AF'si olan bir hasta da atriyal KMP gelişebilmektedir. Atriyal yapısal anomalilerde ilk gerçekleşen olay mitokondri işlevinin bozulması ve miktarının azalmasıdır. Mitokondriyal işlevi bozulan atriyumda daha sonraki süreçte miyoliz, kasılabilir proteinlerin kaybı, glikojen birikimi ve epikardiyal yağ birikimi oluşmaktadır (26). Atriyal yapısal değişiklikler kalıcı veya geçici olabilmektedir. Atriyumda oluşan yapısal değişiklikler sonucunda protrombik etki gösteren vonWillebrand faktörü, vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve monosit kemoatraktan protein-1 moleküllerinin ekspresyonunda artış ve molekül yapısında bozulma oluşmaktadır. Gerçekleşen atriyal yapısal değişiklikler sonucunda trombüs oluşumunda ve inme riskinde artış oluşmaktadır (25).

2.1.5.3. Otonom sinir sistemi bozuklukları

Otonom sinir sistemi (OSS) AF gelişiminde substrat ve tetikleyici olarak önemli role sahiptir. Sempatik efferent uyarı noradrenalin salgılar; G-bağlı B-adrenerjik reseptörleri uyarır, L tipi kalsiyum kanallarını güçlendirir ve erken depolarizasyona yol açar (27). Parasempatik stimülasyon ise asetil kolin reseptörü aracılı içe doğru potasyum kanalı aktivitesini artırarak atriyal refrakter periyodu kısaltır. Atriyal efektif refrakter periyod dönemi otonomik innervasyon modelini takip eder. Sempatik ve parasempatik aktivite tek başına veya kombine olarak AF'yi tetikleyebilir (28). AF kalp hacminde azalmaya bağlı olarak otonomik afferent reflekte azalmaya yol açar; sempatik aktiviteyi artırır (29). Bunun sonucunda kan hacmi ve hemostaz bozulmaktadır. Afferent OSS fonksiyon bozukluğu ile atriyal yeniden şekillenme (atriyal dilatasyon) arasında bağlantı vardır ve AF nin kendiliğinden devam etmesine katkıda bulunmaktadır (30). Şekil 2'de otonomik sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun AF gelişimine olan etkisi özetlenmiştir (28).



Şekil 2. Otonom sinir sistemi bozukluğunun atriyal fibrilasyon gelişimindeki katkısı

2.1.5.4. Genetik Faktörler

Atriyal fibrilasyon (AF) için genetik faktörlerin etkisi genç bireylerde daha belirgindir. AF için tanımlanmış çeşitli genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. AF

gelişmesi için olan genetik mutasyonlar genellikle iyon kanalları veya miyokardı etkileyen mutasyonlardır. Sıklıkla eşlik eden genetik mutasyonlar TTN, MYH7, MYH6, LMNA VE KCNQ1 mutasyonlarıdır (28).

Atriyal fibrilasyonun sıklığının arttığı farklı kardiyak sendromlar mevcuttur. Bunlardan en çok bilineni SCN5A mutasyonu ile birlikte seyreden Brugada sendromu ve Uzun QT sendromu tip 3'tür (31). AF'ye neden olan tüm genetik mutasyonlar tespit edilememiştir. Gelişen teknoloji ve genetik faktörlerin öneminin anlaşılması ile birlikte AF'nin genetik fizyopatolojisine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

2.1.6. Atriyal Fibrilasyon Klinik Özellikleri ve Hasta yönetimi

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik olarak sadece çarpıntı olarak karşımıza çıkmaz. AF ile ilgili tanımlanan birçok semptom vardır. Çarpıntı haricinde nefes darlığı, göğüs ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, efor kapasitesinde azalma, depresyon, anksiyete gibi semptomlar AF hastalarında görülebilmektedir. AF semptom olmadan da görülebilmektedir. Hastanın semptom varlığından bağımsız olarak AF'nin klinik sonuçları olan sistemik emboli, inme ve ölüm görülebilmektedir (32). Semptomatik hastaların yaşam kalitesi daha çok bozulmaktadır (33). Hastalarda semptom olarak çarpıntı haricinde olan yorgunluk, nefes darlığı gibi semptomlar daha sık görülmektedir. Kadınlarda semptomlar daha belirgindir ve yaşam kalitesi erkeklere göre daha çok bozulma eğilimindedir (34).

Atriyal fibrilasyon (AF) için hastaların semptomlarına göre Avrupa Kalp Ritim Derneği (EHRA) tarafından skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi ile hastanın tanı anında ki şikayetleri kaydedilip; daha sonraki süreçte hastanın klinik olarak takibi yapılabilmektedir. 2024 ESC kılavuzuna göre modifiye EHRA semptom skorlaması şu şekildedir (17,35).

EHRA 1: AF herhangi bir semptoma yol açmıyor.

EHRA 2A: Hafif semptomatik; günlük aktiviteler sırasında semptom oluşmaz.

EHRA 2B: Orta düzeyde semptomatik; günlük aktiviteler sırasında semptom oluşmaz.

EHRA 3: Günlük aktiviteler sırasında şiddetli semptomlar oluşmaktadır.

EHRA 4: Normal günlük aktiviteler gerçekleştirilemez.

Atriyal fibrilasyonlu hastaların hastaneye yatış oranları ve komplikasyon riskleri normal popülasyona göre yüksektir. AF li hastalarda görülen en sık klinik sonuç kalp yetmezliğidir. AF li hastalarda kalp yetmezliği normal popülasyona göre 4-5 kat daha sık görülmektedir (36,37). Diğer sık görülen klinik sonuçlar ise iskemik inme, iskemik kalp hastalığı(İKH) ve tromboembolik olaylardır.

Atriyal fibrilasyonun yönetiminde; hasta merkezli yaklaşım ön plandadır. Tedavi düzenlenirken doktor ve hastanın entegre bir şekilde hastanın ihtiyaç ve değerlerine en uygun tedavi metodu belirlenir. 2024 ESC kılavuzunda hasta merkezli AF yönetiminin önemi vurgulanmış ve AF-CARE yaklaşımı geliştirilmiştir (17). AF-CARE yaklaşımının 4 bileşeni vardır.

[C]: Komorbidite ve risk faktörlerinin yönetimi

[A]: İnme ve tromboembolizmden kaçınma

[R]: Hız ve ritim kontrolü sağlanarak semptomların azaltılması

[E]: Değerlendirme ve dinamik olarak yeniden değerlendirme

Güncel olan AF-CARE yaklaşımı 2016 ESC atriyal fibrilasyon kılavuzundaki 5 adımda sonuç odaklı entegre yaklaşım ve 2020 ESC atriyal fibrilasyon kılavuzundaki AF daha iyi bakım yaklaşımlardan temel almaktadır (38,39). AF-CARE yaklaşımı ile birlikte komorbidite ve risk faktörleri daha iyi tanımlanmıştır.

2.1.7. Komorbidite ve Risk Faktörlerinin Yönetimi

Atriyal fibrilasyon (AF) ile ilgili tanımlanmış birçok komorbid durum ve risk faktörü mevcuttur. AF riskini artıran ve değiştirilemez risk faktörleri; yaş, etnik köken, genetik ve cinsiyettir. Değiştirilebilir ve önlenebilir risk faktörleri HT, OSAS, alkol kullanımı, DM, kalp yetmezliği, fiziksel aktivite eksikliği, obezite, tiroit fonksiyon bozukluğu, KBY ve otoimmün hastalıklar gibi risk faktörleri olup Tablo 2’de listelenmiştir (17). Değiştirilemez risk faktörlerine daha önceki bölümlerde değinilmiştir. (Bölüm 2.1.3 Atriyal fibrilasyon epidemiyolojisi ve bölüm 2.1.5.4 Genetik faktörler)

Tablo 2. Atriyal fibrilasyon riskini artıran durumlar

Demografik faktörler	Yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, Avrupa kökenli ırk
Yaşam tarzı davranışları	Sigara/tütün kullanımı, alkol kullanımı, fiziksel aktivite eksikliği, yoğun egzersiz (40), yarışmalı veya atletik seviyede egzersiz yapma, kafein kullanımı
Komorbidite ve risk faktörleri	Hipertansiyon, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı, perifer arter hastalığı, konjenital kalp hastalıkları, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, diyabetes mellitus, obstrüktif uyku apnesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), obezite, kronik böbrek yetmezliği
Subklinik ateroskleroz	Koroner arter kalsifikasyonu, karotis plağı ve karotis intima-media kalınlığı
EKG anomalileri	PR interval uzaması, Wolf-Parkinson-White, Hasta sinüs sendromu
Genetik faktörler	Ailede AF öyküsü, genetik kardiyomiyopati, kısa QT sendromu,
Biyobelirteçler	C- reaktif protein (CRP), fibrinojen, natriüretik peptitler (atriyal ve B-tipi), kardiyak troponin, Büyüme farklılaşma faktör- 15
Diğer sebepler	Tiroit fonksiyon bozukluğu, otoimmün hastalıklar, sepsis, psikolojik faktörler, hava kirliliği

Hipertansiyon (HT), AF’li hastalarda artmış inme, kalp yetmezliği, kanama ve mortaliteye sebep olmaktadır (41-43). AF’li hastalarda hedeflenen sistolik kan basıncı hedefi 120-129 mmHg, diyastolik kan basıncı hedefi 70-79 mmHg’dir (44). Sistolik kan basıncında 5 mmHg’lik düşüş ile birlikte majör kardiyovasküler olaylarda %9’luk azalma meydana gelir (45).

Diyabetes mellitus (DM), AF ile birlikte en sık görülen kronik hastalıklardandır. Atriyal fibrilasyonlu hastaların yaklaşık %25’inde DM mevcuttur (46). Diyabet ve AF’nin birlikteliğinde hasta kardiyovasküler olaylar açısından daha kötü prognoza sahiptir. Diyabetin etkin yönetimi ve düşük HBA1c düzeyi ile birlikte AF semptomlarının azaldığı, AF yükünün azaldığı ve sinüs ritminin daha iyi korunduğu gözlenmiştir (47).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) AF’li hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. OSAS tedavisinde en önemli yöntem sürekli pozitif hava yolu basınç (CPAP) uygulanmasıdır. CPAP uygulanmayan OSAS’lı hastalarda AF tedavisinin etkinliği azalır ve ritim kontrol stratejisi ile sinüs ritminin sağlandığı AF hastalarında artmış nüks ve rekürrensle ilişkilidir (48).

Kalp yetmezliği ve AF birlikte sık görülen hastalıklardır. Framingham çalışmasına göre yeni kalp yetmezliği olanların %57’sinde AF, yeni AF’si olanların %37’sinde kalp yetmezliği vardır (49). AF’li hastalarda eşlik eden kalp yetmezliğinin bulunması durumunda antikoagulan tedavi altında bile inme ve tromboemboli

riskinde artış bulunmaktadır (50). Tüm nedenlere bağlı ölümler %25 oranında artmıştır (49). AF'ye eşlik eden düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan hastalarda artmış mortalite gözlenmektedir (51).

2.1.8. İnme ve Tromboembolizmden Kaçınma

Atriyal fibrilasyonda alt grubu bağımsız şekilde artmış tromboemboli riski mevcuttur. Tedavi altında olmayan AF'li hastalarda inme ve diğer sistemik emboliler görülebilmektedir. AF'li hastalarda iskemik inme riski 5 kat artar ve iskemik inmelerin %20'si AF ile ilişkilidir (52). Tromboemboli ve inme riski yüksek olan hastalara etkinliği gösterilmiş olan OAK başlanması gerekmektedir. Tromboemboli ve inme riski için en sık kullanılan skorlama sistemi CHA2DS2-VA skorlama sistemidir (17) (Tablo 3). Daha önce kullanılan CHA2DS2-VASc skorlama sistemi kullanımdan kaldırılmıştır. Kadın cinsiyeti iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmemiştir (53). Hipertrofik KMP ve kardiyak amiloidoz olan hastalarda AF tespit edilmesi durumunda CHA2DS2-VA skorlama sisteminden bağımsız olarak antikoagülasyon gerekmektedir (54-56).

Tablo 3. CHA2DS2-VA skorlama sistemi

	CHA2DS2-VA komponentleri	Tanımlama	Puanlama
C	Kronik kalp yetmezliği	EF bağımsız olarak kalp yetmezliği belirti ve bulguları olan veya asemptomatik EF <%40'ın altında olması	1
H	Hipertansiyon	Hipertansiyon tanısı veya antihipertansif kullanımı	1
A	75 yaş ve üzeri		2
D	Diyabetes Mellitus	Kabul görmüş kriterlere göre Tip 1 veya Tip 2 Diyabetes Mellitus veya antidiyabetik tedavi kullanımı	1
S	Geçirilmiş inme, trans iskemik atak (TİA) veya arteriyel tromboembolizm	Geçirilmiş tromboembolinin olması tekrarlama riskini artırır	2
V	Vasküler hastalık	Koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, kardiyak görüntülemelerle saptanan koroner arter hastalığı Perifer arter hastalığı, kompleks aortik plak	1
A	65-74 yaş		1

2024 ESC AF kılavuzuna göre klinik AF'si olan ve orta-ciddi mitral darlığı veya metalik protez kapağı olan hastalar vitamin K antagonistleri (VKA) ile diğer hastalar direkt oral antikoagülan (DOAK) ile tedaviye başlanmalıdır. CHA2DS2-VA

skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda sınıf 1; CHA2DS2-VA skoru 1 olan hastalarda sınıf 2a ile antikoagülan tedavi önerilmektedir (17).

Oral antikoagülan (OAK) olarak VKA ve DOAK kullanılabilir. VKA olarak en sık kullanılan molekül varfarindir. Orta-ciddi mitral stenoz ve metalik protez kalp kapaklarında kullanılabilen tek oral antikoagülandır. Gıda ve ilaç etkileşimi çok sıktır. Varfarin kullanımı olan bir hastanın sıkı takibi gerekmektedir. Takibinde INR (International Normalized Ratio) düzeyi kullanılır. AF için varfarin kullanan bir hastada tromboemboliden korunmak için istenilen INR değeri 2.0-3.0 arasındadır (57). Hastalarda tekrarlanan INR düzeylerinin istenilen aralıkta olduğunu göstermek için kullanılan Time in Therapeutic Range oranı \geq %70 ise varfarinin etkinliğinden söz edilebilmektedir. Varfarinin takibinin zor, ilaç ve gıda etkileşiminin fazla, terapötik aralığının dar oluşu sebebiyle DOAK grubu ilaçlar piyasaya sürülmüştür. DOAK olarak kullanılan dabigatran, apiksaban, rivoroksaban ve edoksaban yapılan çalışmalarda iskemik inmeyi önlemede en az varfarin kadar etkili bulunduğu ve hastalarda gelişebilecek intrakraniyal kanama riskini önemli derecede azalttığı gözlemlendi (58-61). Günümüzde kullanılan DOAK'ların kullanım dozları ve doz düşüm kriterleri (Tablo 4) özetlenmiştir.

Tablo 4. Direkt oral antikoagülanların önerilen tedavi dozları

DOAK	Standart Doz	Doz azaltma kriterleri	Azaltılmış Doz
Apiksaban	2x5 mg	Yaş \geq 80 Vücut ağırlığı \leq 60 kg Kreatinin \geq 1,5 mg/dl 2 veya 3 kriter mevcut ise doz azaltımı gerçekleşir	2x2.5 mg
Dabigatran	2x150 mg	1-Yaş \geq 80 2-Eş zamanlı verapamil kullanımı Bireysel olarak düşünülmesi gerekenler: 1- Yaş 75-80 2-GFR 30-50 mL/min 3- Kanama riski yüksek hasta 4- Eşlik eden gastrit, özofajit	2x110 mg
Rivoroksaban	1x20 mg	Kreatinin klirensi 15-49 mL/min	1x15 mg
Edoksaban	1x 60 mg	Kriterlerden bir tanesini karşılıyorsa doz azaltılmak gerekli 1-Kreatinin klirensi 15-50 ml/min 2- Vücut ağırlığı \leq 60 kg 3- Eş zamanlı siklosporin, dronedarone, eritromisin veya ketakonazol kullanımı	1x30mg

2.1.9. Hız ve Ritim Kontrolü Sağlanarak Semptomların Azaltılması

Atriyal fibrilasyon (AF) tanısı koyulan hastalar semptomların azaltılması veya AF klinik sonuçlarının önüne geçilmesi için tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar. Hız veya ritim kontrolü seçimi hastalarda bir kerede verilecek bir karar olmayıp; hastaların takibi sırasında yeniden değerlendirmeye açık ve kombine bir yaklaşımla karar verilmesi gerekmektedir.

2.1.9.1. Hız Kontrolü

Atriyal fibrilasyonda artan kalp hızı kardiyak debinin düşmesine yol açar. Kalp hızı yüksekliğinin önüne geçilmemesi durumunda taşikardiyomiyopati gelişebilmektedir. Hastalarda taşikardi durumunda semptomatik olabilmesi ve taşikardiyomiyopati gelişim riskinin önlenmesi açısından hız kontrolü yaklaşımı oldukça önemlidir. Hız kontrolünde optimal kalp hızı için belirlenmiş bir değer yoktur. Hız kontrolünde temel amaç semptomların giderilmesidir. RACE II çalışmasında istirahatte kalp hızı <80/dk ve egzersizle kalp hızı <110/dk ile istirahat kalp hızı <110/dk arasında mortalite ve AF'nin klinik sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (62). Hız kontrolü için kullanılan ilaçlar; betabloker, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltizem), digoksin ve amiodarondur.

2.1.9.2. Ritim Kontrolü

Ritim kontrol stratejisi; AF'li hastanın sinüs ritmine çevrilmesi ve sinüs ritminde kalmasını sağlayan terapilerin tümüdür. Ritim kontrolü için uygulanabilecek yöntemler anti aritmik ilaçlar, kardiyoversiyon, katater ablasyon, endoskopik ve hibrit ablasyon ve açık kardiyak cerrahidir. Hangi ritim kontrol stratejisi uygulanacak olursa olsun tromboembolizm riski vardır. Hastanın planlanan işlem öncesi 3 hafta süreyle OAK almıyorsa ve AF başlangıcı 24 saatten uzun süreliyse transözofageal ekokardiyografi ile işlem öncesi intrakardiyak trombüs açısından değerlendirilmelidir (63).

Kardiyoversiyon elektriksel veya farmakolojik olarak yapılabilir. Hemodinamisi unstable olan ve nedeni AF'ye bağlı olan hastalarda acil elektriksel

kardiyoversiyon yapılmalıdır. Hemodinamisi bozuk olmayan hastalarda semptom başlangıcından itibaren 48 saat bekle ve gör yaklaşımı ile acil kardiyoversiyon arasında anlamlı fark görülmemiştir (64). Farmakolojik kardiyoversiyon için kullanılan antiaritmik ilaçlar propofenon, amiodaron, vernekalant, ibutilid ve flekainiddir.

2.1.10. Değerlendirme ve Dinamik Yeniden Değerlendirme

Atriyal fibrilasyonlu hastalar tanı anında veya sonrasında gelişebilecek komorbid durumlar yönünden risk grubundadır. Her hastanın risk profili statik olmayıp değişebilir özelliğindedir; bundan dolayı AF yönetimi dinamik olmalıdır (65-66). AF tanısı sonrası ilk kontrol 6. Ayda, sonrasında da en az yılda bir kontrol önerilmektedir (17).

2.2. ATRİYAL YÜKSEK HIZLI ATAK

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE); CİED tarafından saplanan atriyal taşiaritmileri ifade eder. AHRE tespit edilen hastalarda genellikle semptom olmamaktadır. AHRE ve subklinik Atriyal Fibrilasyon (SCAF) tanımlamaları klinik olarak birbiri yerine sıklıkla kullanılmaktadır. SCAF; CİED'ler tarafından tespit edilmiş ve doğrulanmış atriyal taşiaritmi (atriyal flutter, atriyal taşikardi, AF) veya kardiyak giyilebilir veya takılabilir monitörler tarafından tespit edilen AF ataklarını ifade eder (67). SCAF ve AHRE; AF'ye ait semptomları olmayan ve klinik AF tanısı almamış hastalardaki CİED'ler tarafından algılanan atriyal taşiaritmiler olarak tanımlanmaktadır. AHRE'nin tanımlanmasında kalp hızı ve taşiaritmi süresiyle ilgili sınırlamalar getirilmiş olup bu sınırlar çalışmalara göre değişiklik göstermiştir (Tablo 6). ESC 2024 atriyal fibrilasyon kılavuzunda kalp atım hızı ≥ 170 /dk ve süresi ≥ 5 dk olarak kabul görmüştür (17). Günümüzde kullanılan kardiyak pillerin yüksek teknolojisi sayesinde atriyumda görülen taşiaritmilerin özelliği ve süresi kayıt altına alınarak daha sonrasında kontrol edilebilmektedir. Buna rağmen AHRE/SCAF insidans ve prevalansı net olarak bilinmemektedir. CİED'li bir hastanın ortalama 1 yıllık takip süresinde %20 oranında AHRE insidansı olduğu tahmin edilmektedir (68).

Tablo 5. AHRE ile ilgili çalışmalar

Çalışma ismi	Çalışma süresi	Hasta sayısı	AHRE tanı kriteri	Çalışma sonucu
MOST	27 ay	312	Atriyal hız >220/dk Süre >5 dk	AHRE sonucunda AF gelişim riski 6 kat, inme oranı 2 kat artmıştır (69).
TRENDS	1,4 yıl	2486	Atriyal hız >175/dk Süre ≥ 20 sn	AF yükünün artması AF'si olmayan hastalara oranla tromboemboli oranını yükseltmiştir (70).
ASSERT	2,5 yıl	2580	Atriyal hız ≥ 190 Süre ≥ 6 dk	AHRE'nin iskemik inme ve AF riskini arttırdığı gözlenmiştir (71).
Kaplan ve ark.	Retrospektif	21768	AHRE >6 dk	CHA2DS2-VASc skoru yüksek ve AF süresi uzun olan hastalarda sistemik emboli riski artmıştır (72).
ARTESIA	3,5 YIL	4012	Atriyal hız >175 /dk Süre ≥ 6 dk	Apiksaban; aspirin ile kıyaslandığında inme riski azalmış ancak majör kanama riski artmıştır (73).
NOAH-AFNET 6	21 ay (erken sonlanım)	2536	Atriyal hız ≥ 180/dk Süre ≥ 6 dk	Antikoagülasyon ve plasebo arasında inme, sistemik emboli ve kardiyovasküler ölüm arasında anlamlı fark yoktur. Majör kanama veya tüm nedenlere bağlı ölüm oranı edoksaban grubunda daha yüksektir (74).

İmplant edilebilir kardiyak elektronik cihazlar (CİED)'ler tarafından algılanan AHRE'nin doğruluğunun hekim tarafından kontrolü önemlidir. Cihazlar genel olarak AHRE ve subklinik AF'yi doğru tespit etmesine rağmen yanlış negatif veya yanlış pozitif algılamalar olabilmektedir (71,75,76) (Tablo 7).

Tablo 6. Yanlış negatif veya pozitif AF tespitinin nedenleri ve çözümleri (71,75,76)

Yanlış negatif algılama (Cihaz AF'yi tespit edemiyor)	
Atriyal yetersiz algılama (AF küçük sinyaller nedeniyle algılanamıyor)	Atriyal duyarlılık artırılır (bipolar, 0.2-0.3mV).
İşlevsiz atriyal yeniden algılama (AF potansiyelleri atriyal boşluk süresiyle çakışır)	Sadece atriyal flutterda önemli. Spesifik atriyal flutter saptama algoritması ve üst hızın ≤ 110/dk yapılması gereklidir.
Yanlış pozitif algılama (AF ile karıştırılan aşırı duyarlı sinyaller)	
Atriyumda, ventriküler uzak alan aşırı algılanması	Postventriküler atriyal boşluk süresi uzatılır. (100-150msn)
Miyopotansiyel aşırı algılama	Bipolar algılama ayarı yapılır; duyarlılık azaltılır.
Elektromanyetik parazit, lead arızası	Sesli uyarın aktifleştirilir, lead revizyonu
Etkisiz atriyal pace etme (Tekrarlayan re-entrant olmayan VA senkronizasyonu)	Hıza duyarlı pace etmenin sensör reaktivitesi azaltılır veya devre dışı bırakılır; Tempolu A-V gecikmesi kısaltılır, rekabetçi olmayan atriyal pace etme etkinleştirilir, AF baskılama algoritmasını devre dışı bırakılır.

Son senelerde AHRE ile ilgili yapılan çalışmaların artması sonucunda AHRE'nin önemi daha iyi anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda AHRE'nin iskemik inme, tromboembolizm ve klinik AF gelişim riskini arttırdığı gözlenmiştir (69,70,71,74).

2.2.1. Atriyal Yüksek Hızlı Atak ve Klinik Atriyal Fibrilasyon İlişkisi

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE) tespit edilen bir hasta klinik AF gelişimi açısından risk grubundadır. AHRE'nin klinik AF riskini arttırdığı gösteren MOST (Atrial diagnostics ancillary study of the MOde Selection Trial) çalışması AHRE ve klinik AF arasında ki ilişkiyi gösteren ilk büyük çalışmadır (77). Çalışmaya 312 hasta dahil edilmiştir. Kalp pili olan 312 hastada en az 5 dakika süren AHRE süresi anlamlı kabul edilmiştir. 6 yıllık takip sonucunda; AHRE tespit edilen hastalarda klinik AF gelişim riskinin normal popülasyona göre 6 kat daha yüksek olduğu ve iskemi veya ölüm riskinin 2 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (69).

Diğer bir çalışma olan ASSERT (Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke) çalışmasında 65 yaş üstü, hipertansiyonu olan ve AF öyküsü olmayan yakın zamanda kalp pili veya implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) takılan 2580 hasta çalışmaya alınmıştır. AHRE tanı kriteri olarak süre olarak ≥ 6 dk ve atriyal hız >190 /dk olarak kabul edilmiştir. Takip eden 3 aylık süre içerisinde 261 (%10,1) hastada AHRE tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan AHRE süresi ≥ 6 dk olan hastaların %15,7 sinde klinik AF gelişmiştir. Ayrıca çalışma sonucunda iskemik inme veya sistemik emboli riskinin 2,5 kat arttığı tespit edilmiştir (71).

Belgelenmiş AF öyküsü olmayan 8 çalışmanın meta-analizinin yapıldığı toplam 4332 CİED'li hastanın alınarak yapıldığı çalışmada AHRE tespit edilen hastalarda klinik AF gelişim riskinin 4,45 kat arttığı gözlenmiştir. İskemik inme riskinin 1,9 kat arttığı tespit edilmiştir (78).

Diğer bir çalışma olan ARTESIA (Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation) çalışmasına 4012 hasta dahil edilmiştir. AHRE süresi olarak ≥ 6 dk, atriyal hız ≥ 175 /dk olarak belirlenmiştir. Hastalar apiksaban ve aspirin almak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların apiksaban grubunda 490 (%24,3), aspirin grubunda 476 (%23,8) hastada 24 saatten fazla süren AHRE veya klinik AF gelişmesi nedeniyle ilaç tedavileri kesilmiştir (73).

2.2.2. Atriyal Yüksek Hızlı Atak Tedavisi

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE) inme riskinde 2.0-2,5 kat artışa yol açtığı tespit edilmiş olup; klinik AF'li hastalara göre bu oran düşüktür (79). AHRE'nin tedavisindeki en önemli basamak OAK tedavinin başlanıp başlanmayacağıdır. OAK tedavisi ile ilgili dikkat edilmesi gereken nokta iskemik inmenin azalması ve kanamanın artması arasındaki dengedir. Oral antikoagülanlar yıllık %2'lik majör kanama ile ilişkilidir (77). AHRE hastalarına oral antikoagülasyon ile ilgili 2 çalışma mevcuttur: ARTESIA ve NOAH-AFNET 6 çalışmalarının meta-analizinin yapıldığı çalışmada OAK tedavi ile iskemik inmelerin azaldığı, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümden anlamlı fark olmadığı ve majör kanama riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (79). AHRE'si olan hastada oral antikoagülasyon için AHRE süresi, eşlik eden komorbid durumlar ve inme riskine göz önüne alınarak karar verilmelidir. 2017 yılında yayınlanan EHRA konsensus raporunda 5,5 saat üzerinde AT/AF yükü olan AHRE hastaları için erkekte CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 , kadınlarda CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 ise OAK tedavi önerilmektedir (68). 2023 AHA atriyal fibrilasyon kılavuzunda CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 olan ve AHRE süresi ≥ 24 saat olan hastalara sınıf 2a ile OAK tedavi önermiştir. CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan, AHRE süresi 5 dk'dan fazla olan ve 24 saatten az olan hastalar için OAK tedavi sınıf 2b ile önerilmiştir (28). 2024 ESC atriyal fibrilasyon kılavuzunda AHRE'si olan hastalarda klinik AF gelişim riskinin yüksek olduğunu ama OAK tedavinin kanama yan etkisinden dolayı oral antikoagülasyon için net bir öneride bulunmamıştır. AHRE'si olan hastalarda klinik AF gelişim riskinden dolayı AF-CARE yaklaşımının tüm yönleriyle hastaların takip edilmesi gerektiğini vurgulamıştır (17).

3. GEREÇ ve YÖNETİM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.08.2023 tarih ve 2766 numaralı kararı ile başlandı. Çalışma Eylül 2023-Nisan 2025 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran; daha öncesinde herhangi bir nedenden dolayı kalıcı kalp pili (PM), implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (İCD) veya kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) takılan hastalara yapılan kalp pili kontrollerinde AHRE tespit edilen hastalar belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız iyi klinik uygulamalar ve Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesinin güncel haline uygun şekilde gerçekleştirildi. Çalışmamız tek merkezli prospektif tez çalışmasıdır.

3.1.1. Hastaların Gruplandırılması

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE) tespit edilen hastalara çalışmanın detayları, takip sırasında yapılması gereken işlemler ve takip süresi hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Gönüllülük esasına uygun olarak onay veren hastalardan sözel ve yazılı onam alındı. Onam veren hastalar AF'nin AHRE süresi ile ilişkisinin daha net gösterilmesi amacıyla hastalar AHRE süresine göre 4 alt gruba ayrıldı. Gruplar; Grup 1 (AHRE süresi \leq 6dk), Grup 2 ($6 \text{ dk} \leq \text{AHRE süresi} \leq 6 \text{ saat}$), Grup 3 ($6 \text{ saat} \leq \text{AHRE süresi} \leq 24 \text{ saat}$), Grup 4 (AHRE süresi $\geq 24 \text{ saat}$) şeklinde belirlendi.

3.1.2. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşının üzerindeki hastalar
- Kalıcı kalp pili olup atriyal ve ventriküler leadi olan hastalar
- Pil kontrolünde AHRE hızı $\geq 170/\text{dk}$ AHRE süresi $\geq 20 \text{ sn}$ olan hastalar
- Çalışma için gönüllü olup yazılı onam veren hastalar

3.1.3. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kalıcı kalp pili olup tek leadi olan hastalar
- Daha öncesinde atriyal fibrilasyon tanısı olan hastalar
- Herhangi bir sebepten dolayı oral antikoagülan kullanım öyküsü olan hastalar
- Lead disfonksiyonu olan hastalar
- 18 yaşının altındaki hastalar
- Kapak replasmanı gerektirecek ciddiyette mitral kapak hastalığı
- Kapak replasmanı gerektirecek ciddiyette aort kapak hastalığı
- Ciddi düzeyde tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Çalışma için onam vermeyen hastalar

3.1.4. Primer Sonlanım Noktası

Çalışmamızın primer sonlanım noktası AHRE tespit edilen hastalarda; EKG ve ritim holter takipleri sırasında klinik atriyal fibrilasyonun tespit edilmesidir.

3.1.5. Sekonder Sonlanım Noktası

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktası AHRE tespit edilen hastalarda takipler sırasında izlenen tüm sebeplere bağlı ölümdür.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran; pil kontrolünde AHRE saptanılan hastaların intrakardiyak elektrogram kayıtları incelendi. AHRE'nin doğruluğu teyit edildi. Doğruluğu teyit edilmiş AHRE hastalarından çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olanlardan sözel ve yazılı onamları alınıp çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların detaylı anamnezi ve fizik muayeneleri yapıldı. Detaylı anamnezde hastanın kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, bilinen kronik hastalıkları sorgulandı; CHA2DS2-VA skoru hesaplandı ve kayıt altına alındı. Fizik muayenede nabız, boy ve kg değerleri ölçüldü, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı ve kayıt altına alındı. Daha öncesinde herhangi bir sebepten dolayı antikoagülan kullanımı olan, bilinen AF tanısı olan hastalar

çalışmadan dışlandı. Anamnez ve fizik muayene sonrasında çalışma için uygun olan hastaların EKG'leri çekildi. EKG'ler kayıt altına alındı. Sonrasında hastalar transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirildi. TTE'de kapak replasmanı gerektirecek ciddiyette aort veya mitral kapak hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı. TTE'de EF, Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (TAPSE), LA çapı ve LA alanı kayıt altına alındı. Sonrasında çalışmaya uygun olan hastaların ilk AHRE tanısı konulduğu esnada biyokimyasal parametreleri (üre, kreatinin, Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), C- Reaktif Protein (CRP), NT-proBNP, tam kan sayımı, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, tiroit uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), serbest triiyodotironin (sT3) kayıt alındı. Hastaların takiplerinin 3. ayında yeniden değerlendirildi. EKG'leri çekildi. EKG'de AF olmayan hastalara 24 saatlik ritim holter takıldı. Ritim holter kayıtları ayrıntılı şekilde incelendi; 30 saniyenin üzerinde AF atağı olan hastalar klinik AF olarak kabul edildi. Ritim holter sonucunda hastaların SVEA oranları kayıt altına alındı. Hastaların takiplerinin 6. ayında EKG'leri çekildi, pil kontrolleri yapıldı ve 24 saatlik ritim holter takıldı. Hastaların takiplerinin 9. ayında EKG'leri çekildi ve 24 saatlik ritim holter takıldı. Hastaların takiplerinin 12. ayında EKG'leri çekildi, pil kontrolleri yapıldı ve 24 saatlik ritim holterleri kayıt altına alındı (Tablo 7). Takipler sırasında EKG veya ritim holterde klinik AF tanısı koyulan hastalara CHA2DS2-VA skorlarına göre OAK tedavi başlandı.

Tablo 7. Çalışma takip tablosu

	İLK DEĞERLENDİRME	3. AY	6. AY	9. AY	12. AY
Onam Formu	x				
Dahil etme/ dışlama kriterleri	x				
Detaylı anamnez	x				
Fizik muayene	x				
12 lead EKG	x	x	x	x	x
Laboratuvar	x				
Ekokardiyografi	x				
Pil kontrolü	x		x		x
24 saat ritim holter		x	x	x	x

3.2.1. Elektrokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara; çalışmaya ilk alınma anı, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.aylarda ‘GE MAC 2000 ECG’ cihazı ile 12 derivasyonlu, standart kalibrasyonda EKG’leri çekildi ve kayıt altına alındı. Takipler sırasında ritim holter veya EKG’de AF tespit edilen hastaların tespit sonrası dönemdeki EKG’leri çekilmedi.

3.2.2. 24 Saatlik Ritim Holter İle Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara; 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. aylarda ‘SEER TM 1000 GE Medical Systems, Milwaukee, ABD’ ritim holter cihazı 24 saat süre ile hastalara bağlandı. Takipler sırasında ritim holter veya EKG’de AF tespit edilen hastaların tespit sonrası dönemdeki ritim holterleri bağlanılmadı. Hastaların 24 saatlik ritim holter kayıtları 2 kardiyolog tarafından incelendi. Kayıtlarda gözlenen parazit ve yanlış algılamalar düzeltildi. Ritim holter sonucunda 30 saniyenin üzerinde ‘p’ dalgalarının bulunmadığı, düzensiz QRS komplekslerinin olduğu ritim klinik AF olarak kabul edildi. Ritim holterde hastaların SVEA oranları kayıt altına alındı.

3.2.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalardan dahil edilme anında; kan biyokimyası ve tam kan sayımları değerlendirildi. Biyokimyasal olarak üre, kreatinin, GFR, ALT, AST, CRP, NT-proBNP, LDL, HDL, trigliserit, TSH, sT4 ve sT3 değerleri ölçüldü ve kayıt altına alındı. GFR ölçümü için Cockcroft-Gault formülü kullanıldı. Tam kan sayımında hemoglobin ve beyaz küre sayılarına bakıldı ve kayıt altına alındı.

3.2.4. İki Boyutlu Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların ‘Siemens Prime Acusan SC2000’ ekokardiyografi cihazı ile çalışmaya dahil edilme anında TTE’leri iki hekim tarafından yapıldı. Hastalar sol yana yatar pozisyonda parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntüleri alındı. Sol atriyum çapı parasternal uzun ekseninde sinüs valsava ve sol atriyum arka duvarı

arasındaki mesafe sistol sırasında ölçüldü. EF ölçümleri Simpson yöntemi ile elde edildi. TAPSE ölçümü, apikal dört boşluk görüntüleme; triküspit lateral annulusa M-mod imleci yerleştirilerek; annulusun pik sistoldeki longitudinal hareketi ölçülerek yapıldı. Sol atriyum alan ölçümü apikal görüntülemelerde sistol sırasında 3 ölçümün ortalaması alınarak ölçüldü. Ölçümler iki 2 kardiyolog tarafından incelendi.

3.2.5. Kalp Pili Kontrolü

Kalıcı kalp pili (PM), ICD veya CRT'ye sahip hastalardan pil kontrolleri sırasında AHRE tespit edilen hastalar çalışmamıza dahil edildi. AHRE'nin doğruluğu pil kontrolünde iki kardiyolog tarafından kontrol edilerek onaylandı. İlk değerlendirme, 6. ay ve 12. ay pil kontrolleri yapıldı. Pil kontrolü; takılan kalp pili ile uyumlu olacak pil firmasının kontrol cihazı ile gerçekleştirildi. Medtronic marka kalp piline sahip hastalara (Corelink Encore™ 29901 Minneapolis, ABD), Boston Scientific marka kalp piline sahip olanlara (Boston Scientific Zoom Latitude 3120), Biotronik marka kalp piline sahip olanlara (Biotronik Renamic) ve St. Jude kalp pili olanlara (Abbott Merlin2) pil programlama cihazları ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların kalp pili türleri (pacemaker, ICD, CRT) maksimum AHRE süresi, maksimum AHRE hızı, sağ ventrikül (RV) eşik, impedans ve sensingleri, sağ atriyum (RA) eşik, impedans ve sensingleri, ventrikül pacing oranları kayıt altına alındı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

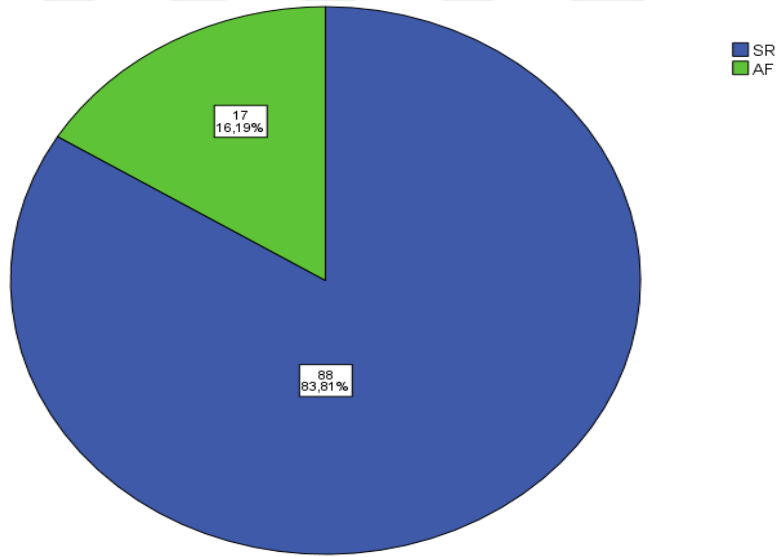
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Tek değişkenli (univariable) analiz sonucunda $p < 0,25$ olan parametreler ile çok değişkenli (multivariable) binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Alıcı işletim karakteristiği (orijinal adıyla; Receiver Operating Characteristic - ROC) analizinde MedCalc®v23.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sınır değerlerinin tespit

edilmesinden maksimal Youden indeksi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların AF'yi öngörmeye EF, LA çapı, TAPSE, LA alanı, NT-proBNP ve CRP değerlerinin sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran; daha öncesinde herhangi bir nedenden dolayı PM, İCD veya CRT takılan hastalara yapılan kalp pili kontrollerinde AHRE tespit edilen hastalar belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre çalışmaya 108 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınması planlanan ancak takiplere gelemeyen (AF'si olup olmadığı anlaşılamadan) farklı sebeplerden ötürü exitus (1 hasta ürosepsis, 1 hasta trafik kazası, 1 hasta pnömoniden kaybedilmiştir) olan 3 hasta çalışmadan çıkarıldı. 105 hasta üzerinden çalışmaya devam edildi. Çalışmaya alınan hastalardan 88 (%83,8)'inde sinüs ritmi (SR), 17 (%16,2)'sinde AF geliştiği tespit edildi (Şekil 3). Her iki grupta (hem SR hem de AF gözlenen AHRE hastalarında) 1 yıllık takipleri esnasında mortalite gözlenmemiştir.



SR: Sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon

Şekil 3. Çalışma grubuna ait bulgular

Hastaların 44'ü (%41,9) kadın, 61'ü (%58,1) erkekti. Yaş $63,8 \pm 12,9$ yıl (Med: 67,5) olduğu tespit edildi. Sigara kullanımı 21 (%20) hastada, alkol kullanımı ise 13 (%12,4) hastada saptandı. Hastaların boyları $166,5 \pm 8,4$ cm (Med: 165), kilo $78,2 \pm 15,1$ kg (Med: 78), VKİ değeri ise $28,3 \pm 4,9$ kg/m² (Med: 28,1) olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	44	41,9
Erkek	61	58,1
Sigara	21	20,0
Alkol	13	12,4
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş (yıl)	63,8±12,9	67,5 (23-90)
Boy (cm)	166,5±8,4	165 (140-183)
Kilo (kg)	78,2±15,1	78 (42-125)
VKİ (kg/m ²)	28,3±4,9	28,1 (17,5-40,8)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalarda saptanan ek hastalıklar sırasıyla 50'sinde (%47,6) DM, 78'inde (%74,2) HT, 18'inde (%17,1) KBY, 38'inde (% 36,1) İKH, 17'sinde (% 16,1) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), 6'sında (% 5,7) OSAS, 60'ında (% 57,1) hiperlipidemi, 9'unda (% 8,5) Stroke/ Trans iskemik atak (TİA), 44'ünde (% 41,9) KKY (konjestif kalp yetersizliği) bulgularına rastlanıldı. CHA2DS2-VA değeri 3,0±1,7 (Med: 3) idi (Tablo 9).

Tablo 9. Ek hastalık bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
DM	50	47,6
HT	78	74,2
KBY	18	17,1
İKH	38	36,1
KOAH	17	16,1
OSAS	6	5,7
Hiperlipidemi	60	57,1
Stroke/TİA	9	8,5
KKY	44	41,9
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
CHA2DS2-VA	3,0±1,7	3 (0-7)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, İKH: İskemik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, TİA: Trans iskemik atak, KKY: Konjestif kalp yetersizliği

Hastalardan 28'inde (% 26,6) CRT-D, 25'inde (%23,8) iki odacıklı İCD, 52'sinde (% 49,5) ise iki odacıklı PM bulunduğu tespit edildi. EF %47,6±3,5 (Med: 50), La çap 39,2±4,9 mm (Med: 40mm), TAPSE 22,7±3,7 mm (Med: 24mm), LA alan 20,3±3,3 cm² (Med: 20cm²) olduğu saptandı.

Sağ ventrikül impedans ortalaması 551,3±158,4 ohm (Med: 530), sağ ventrikül sensing ortalaması 12,4±5,6 (Med: 11,9), sağ ventrikül eşiği 1±0,5 Volt (Med 1), Sağ atriyum impedans ortalaması 472,4±107,5 ohm (Med: 440,5), Sağ atriyum sensing ortalaması 2,87±1,6 (Med: 2,8), sağ atriyum eşiği 1,1±0,7 Volt (Med 1,1), ventriküler pacing oranı ortalamasının ise % 57,2±40,6 (Med: 69,6) olduğu saptandı

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE) süresi hastalardan 4'ünde (%3,8) ≤6 dk, 78'inde (%74,2) 6 dk - 6 saat, 15'inde (% 14,2) 6 saat - 24 saat, 8'inde (% 7,6) ise 24 saat ve üstünde olduğu tespit edildi. Ritim holter ve EKG bulgularına göre hastalardan 88'inde (%83,8) SR, 17'sinde (%16,2) ise AF bulguları tespit edildi. SVEA yüzdesi sırasıyla hastaların 47'sinde (%44,8) % 1, 42'sinde (%40) %1-%5, 12'sinde (% 11,4) %5-%10, 4'ünde (% 3,8) ise > % 10 olduğu tespit edildi (Tablo 4.3). Maksimum Atriyal Hız ortalaması 241,9±82,5 (Med: 200) olduğu saptandı.

Tablo 10. Kardiyolojik parametrelere ait bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kalp pili türü		
CRT-D	28	26,6
İCD	25	23,8
PM	52	49,5
AHRE süresi		
≤ 6 dk	4	3,8
6 dk-6 saat	78	74,2
6 saat-24 saat	15	14,2
≥ 24 saat	8	7,6
Ritim Holter (n=105)		
SR	88	83,8
AF	17	16,2
SVEA YÜZDESİ (n=105)		
%1	47	44,8
%1-%5	42	40,0
%5-%10	12	11,4
>%10	4	3,8
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
EF (%)	%47,6±3,5	50 (20-60)
LA çap (mm)	39,2±4,9mm	40 (27-53)
TAPSE (mm)	22,7±3,7mm	24 (15-32)
LA alan (cm ²)	20,3±3,3cm ²	20 (14-31)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, dk: dakika, SR: sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon, SVEA: Supraventriküler ekstra atım, AHRE: atriyal yüksek hızlı atak, CRT-D :Kardiyak resenkranizasyon tedavisi,İCD: İmlante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör; PM: Kalıcı kalp pili EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu

Tablo 11’de hastalara ait laboratuvar bulguları özetlendi.

Tablo 11. Laboratuvar bulguları

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Üre (mg/dl)	36,0±14,8	35 (12-106)
Kreatinin (mg/dl)	0,92±0,34	0,86 (0,5-2,88)
GFR (ml/dk)	90,2±31,9	89,5 (20,2-186,2)
ALT (U/L)	21,3±15,2	17 (3-116)
AST (U/L)	26,5±23,6	22 (12-205)
CRP (mg/L)	5,34±7,3	3 (1-59)
NT- proBNP (pg/mL)	756,5±900,2	431 (23-5825)
Hemoglobin (g/dL)	13,2±1,6	13 (9,4-17,1)
Beyaz Küre (uL)	8,14±4,8	7,5 (4,5-53)
LDL (mg/dL)	115,9±32,8	110 (58-204)
HDL (mg/dL)	45,7±10,8	45 (24-83)
Trigliserit (uIU/dL)	165,7±100,8	140 (43-761)
TSH (uIU/dL)	1,77±1,2	1,52 (0-6,4)
sT4 (ng/L)	1,00±0,3	0,97 (0,2-2)
sT3 (ng/L)	3,23±0,6	3,17 (2-7)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransaminaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroit Uyarıcı Hormon, sT4: serbest tiroksin, sT3: serbest triiyodotironin

Hastaların 78’inin (% 74,3) ACEi/ARB(Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/Anjiyotensin reseptör blokerleri), 87’sinin (% 82,9) Beta bloker, 5’inin (% 4,8) Kalsiyum kanal blokeri, 51’inin (% 48,6) ASA (Asetilsalisilik asit), 19’unun (% 18,1) P2Y12i, 32’sinin (% 30,5) ise MRA (Mineralokortikoid reseptör antagonisti) kullandığı tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların ilaç kullanım oranları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
ACEi/ARB	78	74,3
Beta bloker	87	82,9
Kalsiyum kanal blokeri	5	4,8
ASA	51	48,6
P2Y12i	19	18,1
MRA	32	30,5

ACEi/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/Anjiyotensin reseptör blokerleri, ASA: Asetilsalisilik asit , P2Y12i: Purinergic receptor P2Y G-protein coupled 12 inhibitörü, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti.

Atriyal Fibrilasyon (AF) grubunda olan hastalarda, SR grubunda olan hastalara göre sigara kullanım oranı daha yüksek idi (p=0,017). Tablo 13’de yer alan diğer demografik bulgular (cinsiyet, alkol, yaş, boy, kilo, VKİ) ile gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo 13. Demografik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar

	SR (n=88)	AF (n=17)	p†
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	39 (44,3)	5 (29,4)	0,254
Erkek	49 (55,7)	12 (70,6)	
Sigara	14 (15,9)	7 (41,2)	0,017*
Alkol	11 (12,5)	2 (11,8)	0,933
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	p‡
Yaş (yıl)	63,5±13,4 67,5 (23-90)	64,3±11,2 67 (45-81)	0,976
Boy (cm)	166,6±8,7 165 (140-183)	165,6±6,9 168 (152-174)	0,701
Kilo (kg)	77,9±15,0 76 (42-125)	79,4±15,8 80 (56-120)	0,811
VKİ (kg/m ²)	28,1±4,9 27,7 (17,5-40,8)	29,2±5,2 29,9 (20,4-40,1)	0,217

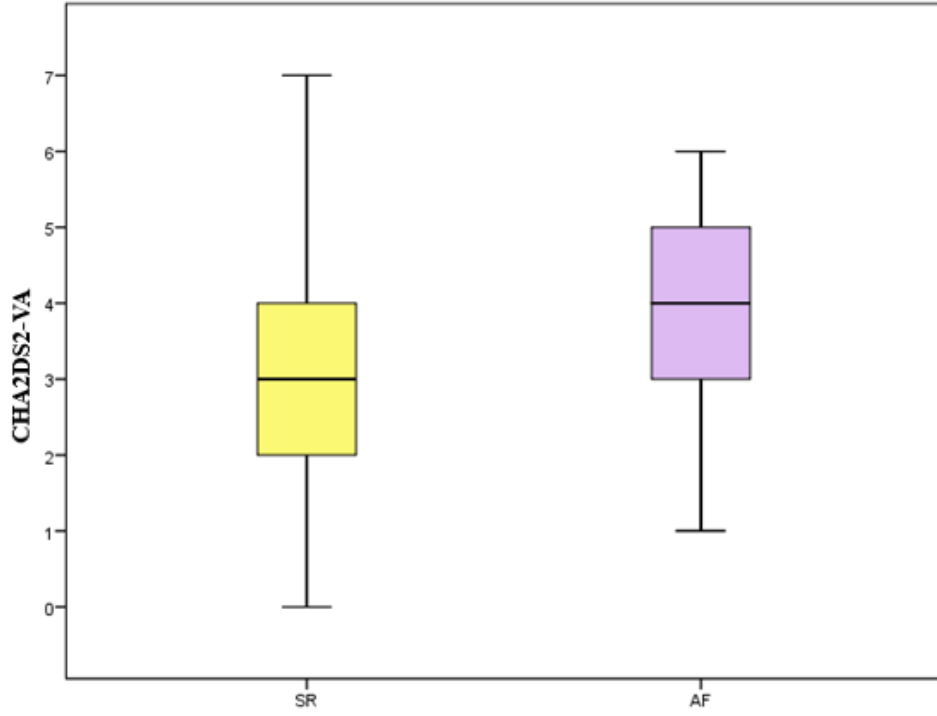
*p<0,05, *p<0,01, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, Cm: santimetre, kg: kilogram, kg/m²:kilogram/metrekare

Atriyal Fibrilasyon (AF) grubunda olan hastalarda, SR grubunda olan hastalara göre DM, HT, İKH, KOAH ve OSAS oranı daha yüksek bulundu (p<0,001; p=0,032; p=0,034; p=0,020; p=0,021). AF grubunda olan hastalarda, SR grubunda olanlara göre CHA2DS2-VA ortalaması daha yüksek bulundu (p=0,013) (Şekil 4). Tablo 14’de yer alan diğer ek hastalık bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo 14. Gruplar arası CHA2DS2-VA skorlaması ve ek hastalık bulguları karşılaştırılması

	SR (n=88)	AF (n=17)	p†
	n(%)	n(%)	
DM	35 (39,8)	15 (88,2)	<0,001**
HT	62 (70,5)	16 (94,1)	0,032*
KBY	17 (19,3)	1 (5,9)	0,178
İKH	28 (31,8)	10 (58,8)	0,034*
KOAH	11 (12,5)	6 (35,3)	0,020*
OSAS	3 (3,4)	3 (17,6)	0,021*
Hiperlipidemi	51 (58)	9 (52,9)	0,702
Stroke/Tia	7 (8)	2 (11,8)	0,607
KKY	34 (38,6)	10 (58,8)	0,123
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	p‡
CHA2DS2-VA	2,82±1,6 3 (0-7)	3,94±1,6 4 (1-6)	0,013*

*p<0,05, *p<0,01, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, İKH: İskemik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, TİA: Trans iskemik atak, KKY: Konjestif kalp yetersizliği



Şekil 4. CHA2DS2-VA değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar

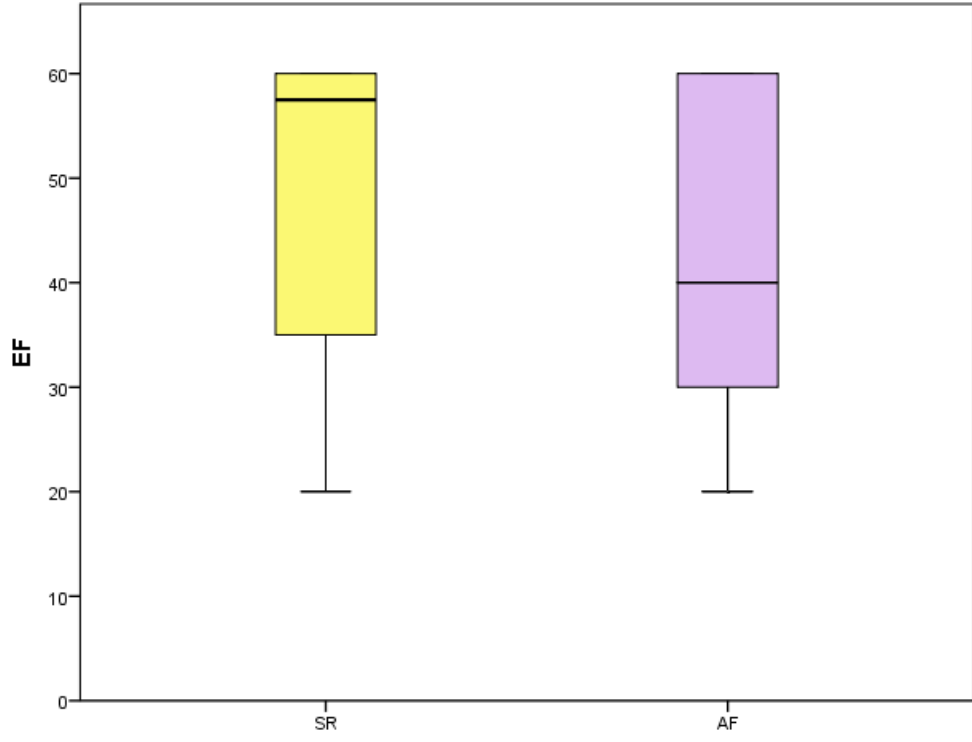
Atriyal Fibrilasyon (AF) grubunda olan hastalarda AHRE süresi 6dk-6saat arasında olma oranı düşük ($p=0,001$); AHRE süresi 24 saat ve üstünde olma oranının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). AF grubunda olan hastalarda, SR grubunda olan hastalara göre SVEA yüzdesi %1 görülme sıklığı daha düşük ($p=0,014$); SVE yüzdesi >10 görülme sıklığının ise SR grubunda olan hastalara göre daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,001$).

Atriyal Fibrilasyon (AF) grubunda olan hastalarda, SR grubunda olan hastalara göre EF ve TAPSE değeri (şekil 5 ve 7) ortalamalarının düşük (sırasıyla $p=0,040$; $p<0,001$); LA çap ve LA alan değeri (şekil 6 ve 8) ortalamalarının ise yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Tablo 15’de yer alan diğer kardiyolojik parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Kardiyolojik parametrelere ait bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar

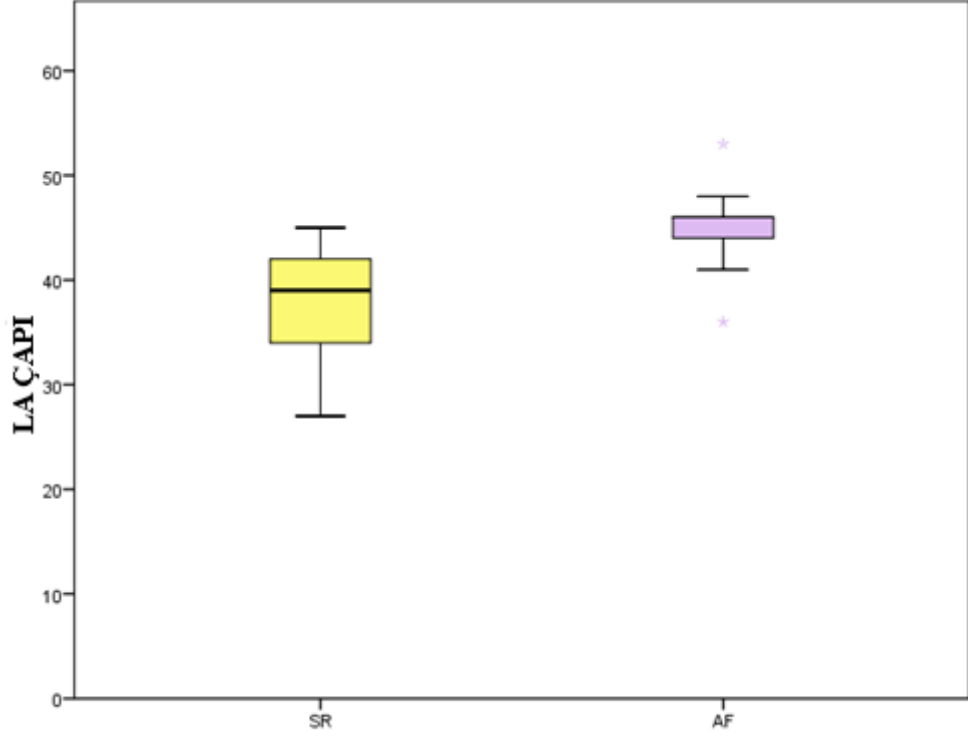
	SR	AF	p†
	(n=88)	(n=17)	
	n(%)	n(%)	
Kalp pili türü			
CRT-D	22 (25)	6 (35,3)	0,435
İCD	20 (22,7)	5 (29,4)	
PM	46 (52,3)	6 (35,3)	
AHRE süresi			
≤ 6 dk	4 (4,5)	-	0,370
6 dk-6 saat	70 (79,5)	7 (41,2)	0,001**
6 saat-24 saat	13 (14,8)	3 (17,6)	0,763
≥ 24 saat	1 (1,1)	7 (41,2)	<0,001**
SVEA YÜZDESİ			
%1	44 (50)	3 (17,6)	0,014*
%1-%5	34 (38,6)	8 (47,1)	0,516
%5-%10	9 (10,2)	3 (17,6)	0,379
>%10	1 (1,1)	3 (17,6)	0,001**
	Ort±Ss	Ort±Ss	p‡
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
EF (%)	%48,8±12,9 %57,5 (20-60)	%41,5±14,9 %40 (20-60)	0,040*
LA çap (mm)	38,1±4,3mm 39 mm(27-45)	45,1±3,5mm 46mm (36-53)	<0,001**
TAPSE (mm)	23,3±3,2mm 24 mm(15-32)	19,2±4,1mm 17mm (15-28)	<0,001**
LA alan (cm ²)	19,5±2,7cm ² 19,5cm ² (14-26)	24,3±3,1cm ² 24cm ² (18-31)	<0,001**
Sağ ventrikül impedans (ohm)	547,3±163,5 522,5 (331-1406)	573,6±124,9 570 (396-884)	0,223
Sağ ventrikül sensing	11,9±5,5 11,7 (0,9-25)	15,0±5,7 14,5 (6-24,9)	0,063
Sağ ventrikül eşiği (volt)	1±0,5 1,1 (0,5-1,6)	1,1±0,4 1,1 (0,6-1,7)	0,042
Sağ atriyum impedans (ohm)	475,6±115,1 440 (338-885)	451,7±64,9 441 (377-598)	0,741
Sağ atriyum sensing	2,98±1,6 2,8 (0,5-11,2)	2,37±1,4 2,05 (0,5-4,7)	0,104
Sağ atriyum eşiği (volt)	1,1±0,7 1,1 (0,4-1,8)	1,2±0,7 1,1 (0,5-1,9)	0,106
Sağ ventrikül pacing oranı (%)	55,9±41,4 69,8 (0,1-100)	65,4±36,7 71 (0,8-100)	0,557
Maksimum Atriyal Hız	239,7±82,8 198 (170-400)	259,9±85,9 220 (185-400)	0,070

*p<0,05, *p<0,01, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, SR: sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon, SVEA: Supraventriküler ekstra atım, AHRE: atriyal yüksek hızlı atak, CRT-D :Kardiyak resenkranizasyon tedavisi, İCD: İmplante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör, PM: Kalıcı kalp pili EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu, dk: dakika



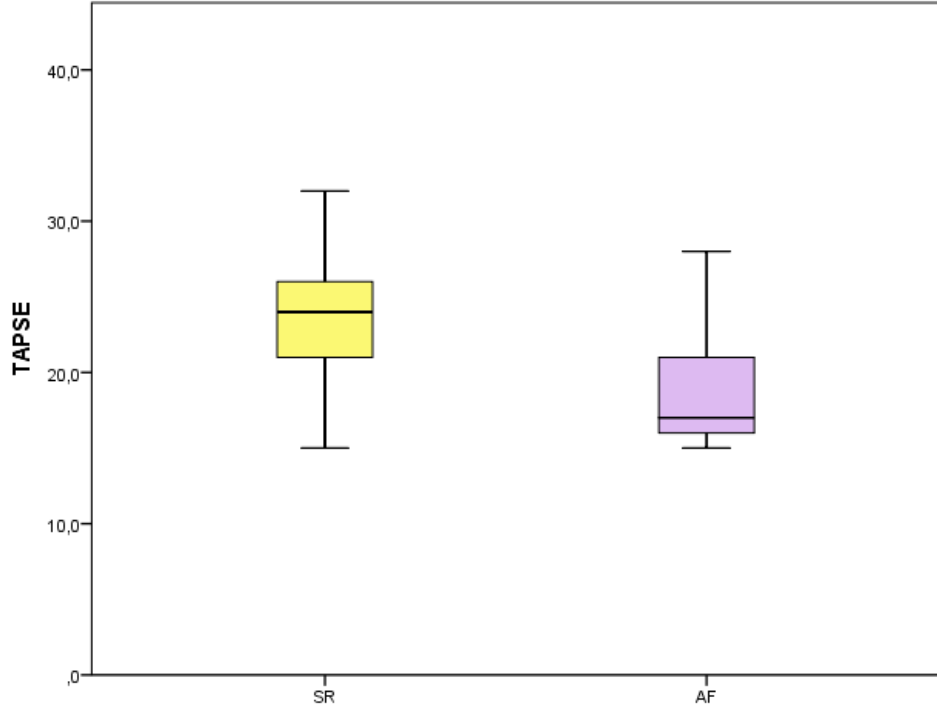
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

Şekil 5. EF değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar



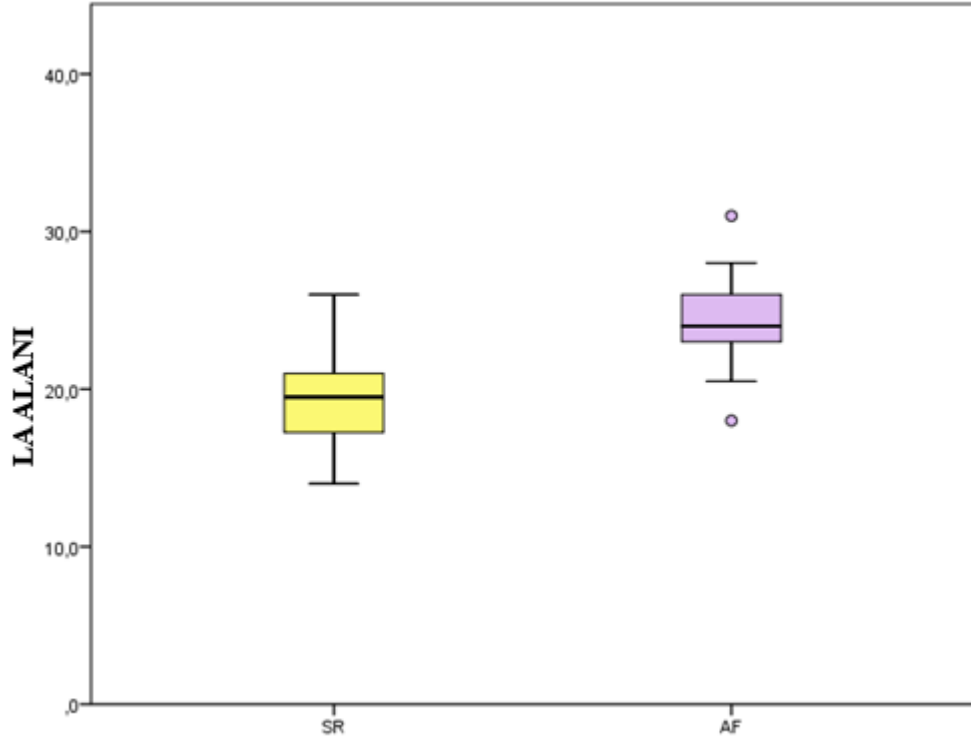
LA: Sol atriyum

Şekil 6. LA çap değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar



TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu

Şekil 7. TAPSE değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar



LA: Sol atriyum

Şekil 8. LA alan değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar

Atriyal Fibrilasyon (AF) grubunda olan hastalarda, SR grubunda olan hastalara göre CRP ve NT- proBNP değeri ortalamalarının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,008$; $p=0,001$). Tablo 16’da yer alan diğer laboratuvar bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	SR (n=88)	AF (n=17)	p‡
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Üre (mg/dl)	35,1±14,5 33 (12-106)	40,9±15,8 38 (23-93)	0,099
Kreatinin (mg/dl)	0,92±0,4 0,86 (0,5-2,88)	0,92±0,15 0,89 (0,59-1,17)	0,395
GFR (mg/dk)	90,7±32,5 89,5 (20,22-168,3)	87,5±30,1 81,9 (50,6-186,2)	0,575
ALT (U/L)	20,5±12,3 16 (6-88)	25,2±25,8 17 (3-116)	0,764
AST (U/L)	25,4±23 21 (12-205)	32,1±26,6 22 (14-111)	0,274
CRP (mg/L)	4,22±4,1 3 (1-21)	11,1±14,6 6 (2-59)	0,008**
NT-proBNP (pg/mL)	572,6±669,2 346 (23-3601)	1708,2±1297,6 1578 (120-5825)	0,001**
Hemoglobin (g/dL)	13,3±1,6 13,1 (9,7-17)	12,7±1,8 12,8 (9,4-17,1)	0,225
Beyaz Küre (uL)	8,07±5,2 7,4 (4,5-53)	8,48±2,2 8,3 (5,3-12,8)	0,126
LDL (mg/dL)	117,8±34,1 116 (58-204)	106,1±23,7 105 (74-150)	0,245
HDL (mg/dL)	46,5±10,9 45,5 (27-83)	41,2±9,4 43 (24-54)	0,141
Trigliserit (uIU/dL)	171,5±106,5 145 (43-761)	135,5±55,8 132 (56-261)	0,218
TSH (uIU/dL)	1,76±1,2 1,55 (0-5,8)	1,79±1,5 1,49 (0,3-6,4)	0,748
sT4 (ng/L)	0,99±0,29 0,93 (0,2-2)	10,05±0,2 1,07 (0,8-1,4)	0,143
sT3 (ng/L)	3,20±0,6 3,16 (2-7)	3,33±0,5 3,3 (2-4,2)	0,172

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, ‡: Mann Whitney U, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransaminaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C- reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroit Uyarıcı Hormon, sT4: serbest tiroksin, sT3: serbest triiyodotironin

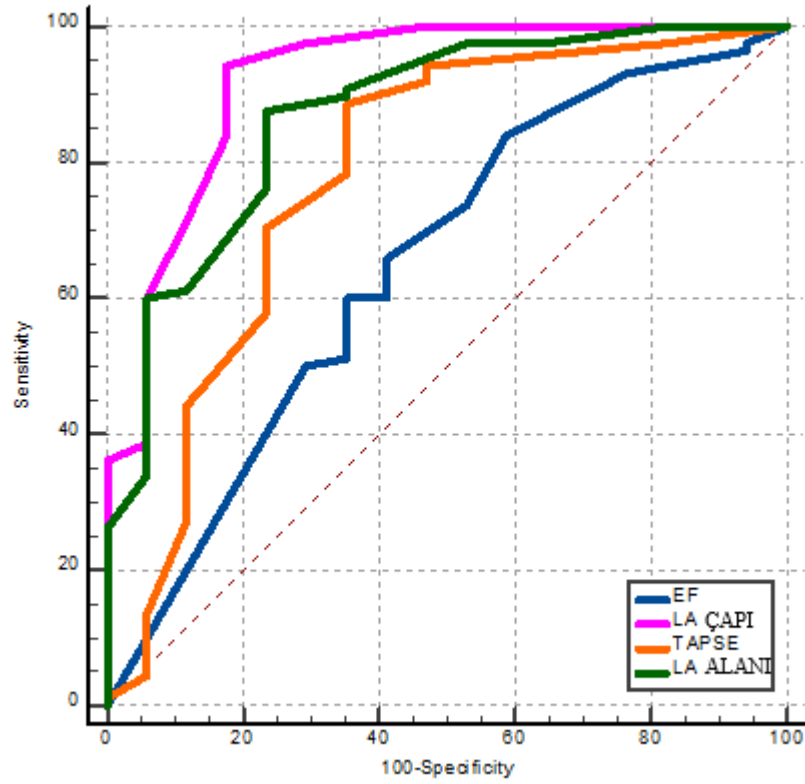
Atriyal Fibrilasyon (AF) grubunda olan hastalarda, SR grubunda olan hastalara göre ACEi/ARB, ASA ve MRA kullanma sıklığı oranları daha yüksek

olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,047$; $p=0,047$; $p=0,028$). Tablo 17’de yer alan diğer ilaç kullanımları gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 17. İlaç kullanımının gruplar arasındaki farklılıklar

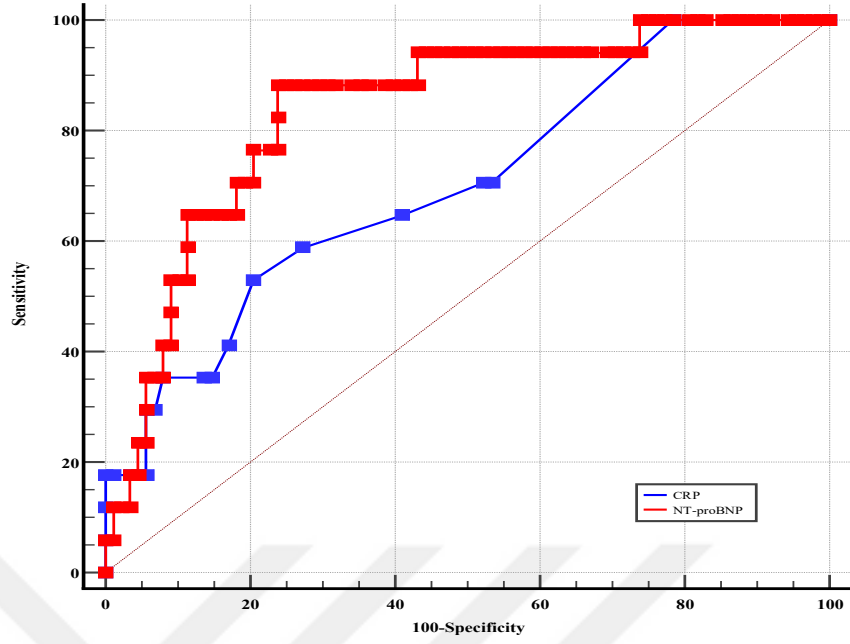
	SR (n=88)	AF (n=17)	p†
	n(%)	n(%)	
ACEi/ARB	62 (71,3)	16 (94,1)	0,047*
Beta bloker	71 (80,7)	16 (94,1)	0,178
Kalsiyum Kanal Blokeri	4 (4,5)	1 (5,9)	0,813
ASA	39 (44,3)	12 (70,6)	0,047*
P2Y12i	15 (17)	4 (23,5)	0,525
MRA	23 (26,1)	9 (52,9)	0,028*

* $p<0,05$, * $p<0,01$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, ACEi/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/Anjiyotensin reseptör blokerleri, ASA: Asetilsalisilik asit, P2Y12i: Purinerjik reseptör P2Y G-protein coupled 12 inhibitörü, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti.



EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, AF: Atriyal fibrilasyon, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu

Şekil 9. EF, LA çap, TAPSE ve LA alan değerinin AF’yi öngörebilmesinin ROC Curve testi ile incelenmesi



CRP: C-reaktif Protein, NT-proBNP: N-terminal proBNP

Şekil 10. NT-proBNP ve CRP düzeyinin AF'yi öngörebilmesinin ROC curve testi ile incelenmesi

Çalışmaya alınan hastaların EF, LA çap, TAPSE ve LA alan değerlerinin AF'yi öngörebilmesinde cut-off değerinin belirlenmesi için ROC Curve analizi yapıldı. Değerlerin tanısal test performansları Şekil 9'da gösterildi. Analiz sonucuna göre EF, LA çap, TAPSE ve LA alan değerlerinin cut-off değerleri sırasıyla \leq %30; $>$ 43mm; \leq 19mm; ve $>$ 22cm² olduğu saptandı. Elde edilen cut-off değerlerinden LA çap değeri 43mm üstünde olan hastaların % 92,3 AUC değeri, % 82,4 sensitivite, % 94,3 spesifite değeri ile AF'yi öngörmeye en iyi tanısal test performansına sahip oldukları saptandı (p<0,001) (Tablo 18). Çalışmaya alınan hastaların NT-proBNP ve CRP düzeylerinin AF'yi öngörebilmesinde cut-off değerinin belirlenmesi için ROC Curve analizi yapıldı. NT-proBNP ve CRP düzeyinin tanısal test performansı Şekil 10'da gösterildi. Analiz sonucuna göre NT-proBNP cut-off değeri 653 pg/ml üzerinde olan hastalarda %84 AUC değeri, %88,2 sensitivite, %76,1 spesifite ile AF'yi ön gördüğü tespit edildi (p<0,001). Analiz sonucuna göre CRP cut-off değeri 5 mg/L üzerinde olan hastalarda %70 AUC değeri, %52,9 sensitivite, %79,6 spesifite değeri ile AF'yi ön gördüğü tespit edildi (p=0,003).

Tablo 18. EF, LA çap, TAPSE, LA alan, CRP ve NT-proBNP değerinin AF öngörebilmesinin Roc Curve testi ile incelenmesi

	Cut Off	AUC (%95 CI)	Sensitivite (%95 CI)	Spesifite (%95 CI)	PPV (%95 CI)	NPV (%95 CI)	p
EF	≤ %30	0,649 (0,550-0,740)	41,18 (18,4-67,1)	84,09 (74,8-91,0)	33,3 (19,2-51,3)	88,1 (83,1-91,8)	0,049*
LA çap	>43 mm	0,923 (0,855-0,966)	82,35 (56,6-96,2)	94,32 (87,2-98,1)	73,7 (53,8-87,1)	96,5 (90,8-98,7)	<0,001* *
TAPSE	≤ 19 mm	0,781 (0,690-0,856)	64,71 (38,3-85,8)	88,64 (80,1-94,4)	52,4 (35,8-68,5)	92,9 (87,2-96,1)	0,002**
LA alan	>22 cm ²	0,871 (0,791-0,928)	76,47 (50,1-93,2)	87,5 (78,7-93,6)	54,2 (39-68,6)	95,1 (89,1-97,9)	<0,001* *
NT- proBNP	>653 pg/mL	0,840 (0,755- 0,904)	88,24 (63,6-98,5)	76,14 (65,9-84,6)	41,7 (32,1-52,9)	97,1 (90,1-99,2)	<0,001* *
CRP	>5 mg/L	0,702 (0,605-0,788)	52,94 (27,8-77,0)	79,55 (69,6-87,4)	33,3 (21,4-47,9)	89,7 (83,9-93,6)	0,003**

*p<0,05, **p<0,01, ROC Curve testi, CRP: C- reaktif protein EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, AF: Atriyal fibrilasyon, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu, NT-proBNP: N-terminal pro BNP

Atriyal Fibrilasyon (AF) gelişimi üzerinde etkisi olan bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Nt-proBNP düzeyi, kreatinin, TAPSE, LA alanı, AHRE süresi ve CRP düzeyi değişkenleri çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kullanılmıştır. TAPSE düzeyi (RO:0,765, %95 GA: 0,628-0,933, p=0,008) ve AHRE süresi (p=0,029) ile AF ön gördürmedeki bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. AF ön gördürücülerinin lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli Analiz		Çok değişkenli Analiz	
	RO (%95 GA)	p değeri	RO (%95 GA)	p değeri
NT-proBNP	1,000(0,999-1000)	0,110	1,001(1,000-1,002)	0,099
Kreatinin	0,167(0,092-0,305)	<0,001	0,159(0,003-9,249)	0,376
TAPSE	0,923(0,900-0,946)	<0,001	0,765(0,628-0,933)	0,008
LA alan	0,933(0,911-0,956)	<0,001	1,196(0,959-1,493)	0,113
AHRE süre, kategorik	-	<0,001	-	0,029
CRP	0,947(0,894-1,003)	0,065	1,172(0,996-1,379)	0,057

NT-proBNP: N-termial proBNP, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu, LA: Sol atriyum, AHRE: atriyal yüksek hızlı atak, CRP: C- reaktif protein

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kardiyak implante edilebilir cihazı olan hastalarda yapılan pil kontrolleri sonucunda AHRE tespit edilen hastalarda AF gelişim sıklığı ve etki eden faktörler incelendi. Çalışmamızın sonucunda 17 (%16,2) hasta klinik AF tanısı aldı. AF tespit edilen grupta sigara içme oranı ile DM, HT, İKH, KOAH, OSAS gibi ek hastalıkların görülme oranı daha yüksek saptandı ($p<0,05$). AF grubunda CHA2DS2-VA skoru LA çapı, LA alanı daha yüksek bulunmuş olup EF ve TAPSE değeri istatistiksel olarak SR grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Biyokimyasal parametrelerden NT-proBNP ve CRP AF grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). SVEA oranının $\leq\%1$ olması durumunda AF gelişim riskinin düşük; SVEA oranının $\geq\%10$ olmasında AF gelişim oranının yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). AHRE süreleri gruplandırıldığında 6 dk altında AHRE atağı görülenlerde hiç AF gözlenmezken ≥ 24 saat AHRE görülenlerde AF sıklığının arttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE) ile ilgili yapılan ilk büyük çalışma olan MOST (Atrial diagnostics ancillary study of the MObde Selection Trial) çalışmasına 312 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 1 yıllık takip süresi sonucunda AHRE tespit edilen hastalarda edilmeyenlere göre klinik AF riskinin 6 kat arttığı tespit edilmiştir (HR:5,93 [2,88- 12,2], $p=0,0001$) (77). Bu çalışmada AHRE grubundaki hastalarda 1 senelik takip sonucunda %12,2 oranında klinik AF tespit edilmiş ve AHRE'nin klinik AF riskini arttırdığını gösteren ilk klinik çalışmadır. 2024 yılında yayınlanan 4012 hastanın dahil edildiği ARTESIA (Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation) çalışmasında; hastalar aspirin ve apiksaban kullanıma göre gruplandırılmıştır. Ortalama 3,5 yıllık takip süresi sonucunda apiksaban grubunda 490 (%24,3), aspirin grubunda 476 (%23,8) hastada 24 saatten fazla süren AHRE veya klinik AF gelişmiştir (73). 2023 yılında yayınlanan 2536 hastanın dahil edildiği NOAH-AFNET 6 (Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes) çalışmasında edoksaban grubundaki 232 (hasta/yıl başı %8,7); plasebo grubundaki 230 hastada (hasta/yıl başı 8,8) oranında klinik AF tespit edilmiştir (74). 2012 yılında yayınlanan ASSERT (Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke) çalışmasında 65 yaş üstü, hipertansiyonu olan ve AF öyküsü olmayan yakın

zamanda kalp pili veya implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) takılan 2580 hasta çalışmaya alınmıştır. AHRE tanı kriteri olarak süre olarak ≥ 6 dk veatriyal hız $>190/$ dk olarak kabul edilmiştir. Takip eden 3 aylık süre içerisinde 261(%10,1) hastada AHRE tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan AHRE süresi ≥ 6 dk olan hastaların %15,7 sinde klinik AF gelişmiştir (71). ASSERT-II (Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients) çalışması 256 hastanın alındığı, ortalama takip süresinin $16,3 \pm 3,8$ ay olduğu CİED yoluyla SCAF prevalansı bulunmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada 1 senelik takip sonrasında ≥ 30 dakika SCAF saptama oranı %21,8/yıl (%95 GA 16,7-27,8), ≥ 6 saat SCAF saptama oranı %7,1/yıl (%95 GA 4,5-10,6) ve ≥ 24 saat SCAF saptama oranı %2,7/yıl (%95 GA 1,2-5,0) olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda %20 hastada klinik AF tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda 108 adet CİED'i (%27,6 CRT-D, %24,8 ICD, %50,5 PM) olan hasta alındı. Bu hastalar daha önce hiç AF tanısı konulmamış ve/veya herhangi bir sebepten ötürü antikoagulan tedavi almayan hastalar olup 3 aylık aralıklarla ritim holter ve EKG ile hastalar 1 yıl takip edildi. 3 hasta takipler esnasında exitus olması ve takip süreleri tamamlanmadan AF tanısı almamaları nedeni ile çalışmadan çıkarıldı ve çalışmaya 105 hasta ile devam edildi. EKG'de AF tespit edilmesi veya 2 kardiyolog tarafından değerlendirilen ritim holterde 30 saniye üzerinde R-R mesafesi düzensiz p dalgası olmayan ritim gözlenmesi halinde hastalar AF grubuna alındı. Birinci yılın sonunda yukarıda çalışmalara yakın değerlerde, %16,2 oranında klinik AF tespit edildi.

2024 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) AF kılavuzunda yaş, erkek cinsiyet, sigara, alkol tüketimi, HT, İKH, hiperlipidemi, obezite, OSAS, KOAH ve tiroid bozuklukları ile AF sıklığı arttığı gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda AF ve sinüs grupları karşılaştırıldığında yaş, erkek cinsiyet, obezite ve tiroid bozukluğu AF grubunda daha fazla oranda bulunsada istatistiksel açıdan bir fark gözlenmedi ($p \geq 0,05$). Alkol tüketimi ve hiperlipidemi oranları ise iki grup arasında benzer oranlarda olup, istatistiksel açıdan bir fark gözlenmedi ($p \geq 0,05$). AF grubunda da ESC kılavuzunda uyumlu bir şekilde sigara, DM, HT, İKH, KOAH, OSAS oranı istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p < 0,05$). AF grubunda HT, İKH daha sık olması ve EF değerlerinin daha düşük olmasından ötürü ACEİ/ARB, ASA ve MRA grubu ilaçlar kullanma oranının SR grubuna göre daha fazla görülmüş olması da beklenen bir durumdur.

2024 yılında yayınlanan ESC atriyal fibrilasyon kılavuzu ile birlikte eski skorlama sistemi olan CHA2DS2-VASc yerine CHA2DS2-VA skorlama sistemi getirilmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde ARTESIA çalışmasında ortalama CHA2DS2-VASc skoru $3,9 \pm 1,1$ dir. NOAH-AFNET 6 çalışmasında ortalama CHA2DS2-VASc skoru 4 iken CHA2DS2-VA skoru 3'tür. ASSERT-II çalışmasında ortalama CHA2DS2-VASc skoru $4,1 \pm 1,4$ olarak ölçülmüştür. Literatüre bakıldığında 50 yaş üzerindeki AF'si olmayan 1.062.073 kişinin tarandığı çalışmada 23.223(%2) hastada AF geliştiği gözlenmiş olup; yeni tanı AF gözlenme oranının artmış CHA2DS2-VASc skoru ile birlikte istatistiksel anlamlı olacak şekilde arttığı gözlenmiştir (81). Çalışmamızda da AHRE ile ilgili yapılmış büyük çalışmalara benzer şekilde CHA2DS2-VA skoru $3,0 \pm 1,7$ 'dir. Çalışmamızda SR grubundaki hastalarda CHA2DS2-VA skoru $2,82 \pm 1,6$ iken AF tespit edilen gruptaki hastalarda $3,94 \pm 1,6$ olarak skorlanmıştır ve AF tespit edilen hastalarda daha yüksek CHA2DS2-VA skoru görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p=0,013$). Çalışmamızdaki sonuca göre AHRE'si olan hastalarda yüksek CHA2DS2-VA skoru olması durumunda AF gelişimi açısından daha yüksek riskli olduğu ve daha yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Atriyal fibrilasyon (AF) tespit edilen hastalarda tespit edilmeyenlere göre NT-proBNP yüksekliğini gösteren 2021 yılında yayınlanan 1243 hastanın retrospektif tarandığı çalışmaya göre NT Pro-BNP yüksekliği (95% güven aralığı [GA]: 11.30-16.69, $p < 0,001$) ile klinik AF öncüsü olabilmektedir. Aynı çalışmada LA boyutları normal AF'li ve LA boyutları normal AF'si olmayan hastalar karşılaştırıldığında; LA boyutları normal AF'li hastalarda NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek ölçüldüğü tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (82). 2009 yılında Patton ve ark. tarafından yayınlanan çalışmaya göre NT-proBNP yüksekliğinin artmış AF insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmanın subgrup analizleri yapıldığında yaş arttıkça NT-proBNP yüksekliğine bağlı AF gelişim riskinin daha düşük olmakla birlikte tüm subgruplarda NT-proBNP yüksekliğinin AF gelişimini arttırdığı tespit edilmiştir (83). ASSERT-II çalışmasında NT-proBNP yüksekliği ile SCAF insidansı arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (81). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak AHRE tespit edilen hastalarda klinik AF gelişiminde NT-proBNP düzeyinin etkisi incelendi. Çalışmanın sonucunda NT-proBNP yüksekliğinin AHRE

tespit edilip klinik AF saptanan hasta grubunda SR'de kalan hasta grubuna oranla daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,001$). ROC Curve analizi sonrasında NT-proBNP >653 pg/mL olması %84 AUC değeri %88,2 sensitivite, % 76,1 spesifite değeri ile AF'yi ön gördüğü tespit edildi ($p<0,001$).

Atriyal fibrilasyon ve CRP yüksekliği; AF'nin sistemik inflamatuvar süreçlerden sonra daha sık gözlemlendiği ile ilgili çalışmalar mevcut olup bu konuda yapılan ilk büyük çalışma 2001 yılında Chung ve ark. tarafından yayınlanan çalışmadır. 202 hastanın dahil edildiği bu çalışmaya göre AF'li hastalarda AF'si olmayan hastalara göre CRP yüksekliği mevcuttu (AF: ortanca 0,23 mg/dL; IQR, 0,12 ila 0,50 mg/dL; kontrol: ortanca 0,096 mg/dL; IQR, 0,057 ila 0,22 mg/dL; $P<0,001$). Bu çalışmada permanent AF'li hastalarda paroksizmal AF'ye göre CRP'nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (84). 2003 yılında yayınlanan 5888 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmaya göre CRP yüksekliğinin AF'ye sahip hastalarda daha yüksek olduğu ve CRP yüksekliği ile birlikte klinik AF gelişim oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (85). Çalışmamızda AHRE tespit edilen hastalarda klinik AF gelişiminde CRP etkisi incelenmiş ve benzer şekilde AF tespit edilen hastalarda CRP yüksekliğinin olduğu tespit edildi ($p=0,008$). ROC curve analizi sonrası CRP cut-off olarak >5 mg/L olması %70 AUC değeri, %52,9 sensitivite, %79,6 spesifite değeri ile AF'yi ön gördüğü tespit edildi ($p=0,003$).

Ekokardiyografik olarak LA çapının AF'li hastalarda AF'si olmayan hastalara oranla daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 3465 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ekokardiyografi sırasında AF'si olanlarda ortalama LA çap değerinin AF 'si olmayanlara göre belirgin yüksek olduğu sonucu istatistiksel anlamlı sonuçlanmıştır (48mm'e karşı 42 mm, $p<0,001$) (86). Çalışmamızda da yapılan ROC Curve analizi sonrasında LA çapı >43 mm olduğunda hastaların % 92,3 AUC değeri, % 82,4 sensitivite, %94,3 spesifite değeri ile AF'yi öngörmede en iyi tanısal test performansına sahip oldukları saptandı ($p<0,001$).

Aynı LA çapı gibi LA alanının artması da AF görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (87). LA çapıyla benzer şekilde çalışmamızda AF tespit edilen grupta ortalama LA alanı da yüksek bulundu. Çalışmamızda da yapılan ROC Curve analizi sonrasında LA alanı >22 cm²

olduğunda hastaların %87,1 AUC değeri, %76,4 sensitivite, % 87,5 spesifite değeri ile AF'yi öngörmede tanısal test performansına sahip oldukları saptandı ($p<0,001$).

2014 yılında yayınlanan AF'li ve sinüs ritmindeki hastalarda TAPSE düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada AF grubunda TAPSE düzeyi sinüs ritmindeki gruba göre daha düşük saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (17 ± 3 'e karşı 20 ± 3 mm, $p < 0,001$) (88). Çalışmamızda TAPSE düzeyleri SR grubunda $23,3 \pm 3,2$ mm AF grubunda ise $19,2 \pm 4,1$ mm olarak ölçülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p < 0,001$). TAPSE'ye yönelik yapılan ROC Curve analizi sonrasında TAPSE düzeyinin 19 mm ve altında olduğu durumlarda %78,1 AUC değeri %64,7 sensitivite ve %88,6 spesifite değeri ile AF'yi ön gördürdüğü tespit edildi. AF ön gördürücüleri için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonrasında TAPSE düzeyi (RO:0,765 %95 GA: 0,628-0,933) $p=0,008$ ile AF'yi ön gördürmedeki bağımsız değişkenlerden birisi olduğu tespit edildi.

Kalp yetmezliği, AF'li hastalarda prognozun temel belirleyicisi olmasının yanı sıra, AF'nin tekrarlaması ve ilerlemesiyle ilişkili önemli bir faktör olduğu literatürde gösterilmiştir (89). Her ne kadar çalışmamızda KKY tanısı alan hasta oranı her iki grupta aynı olsa da çalışmada tüm gruplarda ortalama EF değerinin çok düşük olmamasından (%47,6 \pm 3,5) ve hasta sayısının kısmen az olmasından kaynaklanacağını düşündürmüştür. Her iki grupta EF'ler karşılaştırıldığında AF grubunda EF'nin belirgin olarak daha düşük olduğu görüldü (SR %48,8 \pm 12,9, AF EF: %41,5 \pm 14,9, $p=0,040$). Çalışmamızda da yapılan ROC Curve analizi sonrasında EF <%30 olduğunda hastaların %41,2 sensitivite, %84,1 spesifite değeri ile AF'yi öngörmede tanısal test performansına sahip oldukları saptandı ($p=0,049$).

Literatürde SVEA ile AF arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar incelendiğinde; 24 saatlik ritim holterde artmış SVEA oranı ile birlikte AF görülme sıklığı artmaktadır. Ülkemizde yapılan; 392 hastanın dahil edildiği ve ritim holterde sık supraventriküler ekstra atım olarak saatte ≥ 30 ve günlük ≥ 720 olarak kabul edilen; sık SVEA ile ritim holterde günlük SVEA sayısı <720 karşılaştırıldığı bir çalışmada sık SVEA grubunda yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olacak düzeyde daha fazla görülmüştür (%22'ye karşı %5 ($p < 0,001$)) (90). Aşırı supraventriküler ekstra atımın ritim holterde saatlik ≥ 30 olarak tanımlandığı ve aşırı supraventriküler ekstra atım ile AF arasındaki ilişkiyi inceleyen 12 çalışmanın

metaanalizinin yapıldığı başka bir çalışmada da yeni başlangıçlı AF sıklığı aşırı supraventriküler ekstra atımı olan hasta grubunda istatistiksel anlamlı olacak düzeyde daha yüksek izlenmiştir (91). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olan SVEA sayısının toplam atım sayısına oranı kayıt altına alındı. SVEA oranına göre 4 alt grup belirlenmiştir. SVEA oranı $\leq 1\%$, $1\% < \text{SVEA oranı} < 5\%$, $5\% < \text{SVEA oranı} < 10\%$ ve $\text{SVEA oranı} \geq 10\%$. SVEA oranının $\leq 1\%$ olması durumunda AF gelişim riskinin düşük ($p=0,014$); SVEA oranının $\geq 10\%$ olmasında AF gelişim oranının yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Çalışmamızda AHRE tespit edilen hastalarda artmış SVEA oranı ile birlikte yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı istatistiksel olarak arttığı gösterildi.

Atriyal yüksek hızlı atak (AHRE) tanısında CIED'lerden ölçülen atriyal hız ve AHRE süresi kullanılmaktadır. Çeşitli yayınlarda baz alınan atriyal hız ve AHRE süresi değişkenlik göstermiştir. TRENDS çalışmasında atriyal hız $> 175/\text{dk}$ süre $\geq 20\text{sn}$ olması durumunda AHRE kabul edilmiştir (70). Diğer bir çalışma olan ARTESIA çalışmasında AHRE süresi $\geq 6\text{dk}$ hız $\geq 175/\text{dk}$ olması durumunda AHRE olarak kabul edilmiştir (73). NOAH AFNET 6 çalışmasında da atriyal hız $\geq 180/\text{dk}$ süre $\geq 6\text{ dk}$ olması durumunda AHRE kabul edilmiştir (74). Çalışmamızda AHRE tanısı için AHRE süresi $\geq 20\text{ sn}$ atriyal hız $\geq 170/\text{dk}$ olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda atriyal fibrilasyonun AHRE süresi ile ilişkisinin daha net gösterilmesi amacıyla hastalar AHRE süresine göre 4 alt gruba ayrıldı. Gruplar; Grup 1 (AHRE süresi $\leq 6\text{dk}$), Grup 2 ($6\text{ dk} \leq \text{AHRE süresi} \leq 6\text{ saat}$), Grup 3 ($6\text{ saat} \leq \text{AHRE süresi} \leq 24\text{ saat}$), Grup 4 (AHRE süresi $\geq 24\text{ saat}$) şeklinde belirlenmiştir. AHRE ile ilgili olarak 2023 AHA atriyal fibrilasyon kılavuzunda CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 olan ve AHRE süresi $\geq 24\text{ saat}$ olan hastalara sınıf 2a ile OAK tedavi önermiştir. CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan, AHRE süresi 5 dk dan fazla olan ve 24 saatten az olan hastalar için OAK tedavi sınıf 2b ile önerilmiştir (28). ASSERT çalışmasının zaman bağımlı Cox regresyon modeli kullanılarak hazırlanan AHRE süresi ve tromboemboli alt analizinde tromboembolik riskin AHRE'si olmayan gruba göre sadece AHRE süresi $\geq 24\text{ saat}$ olan grupta arttığı izlenmiştir (HR 3.24, %95 CI 1.51-6.95, $p = 0,003$) (92). ARTESIA çalışmasında 24 saatten uzun süren AHRE durumunda hastalara direkt olarak antikoagülan tedavi başlanmıştır. Güncel veriler altında AHRE süresi 24 saat ve üzerinde olan hastalarda artmış tromboemboli riski gösterilmiştir. Bu sebeple

antikoagülasyon tedavi düşünölmelidir. Çalışmamızda takipler sırasında tromboembolik olaylar incelenmemiş olup hastalarda klinik AF gelişimi üzerinde yoğunlaşıldı. Çalışmamızda 24 saat üzerinde AHRE süresi olan 8 hastanın (%7,6) 7'sinde klinik AF geliştiği tespit edildi ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştı ($p<0,001$). 2024 ESC Atriyal Fibrilasyon Kılavuzu ve AHRE ile alakalı diğere çalışmalar incelendiğinde AHRE süresinin ≤ 5 dk altında olması durumunda klinik AF riskinin olmadığı düşünölmektedir. Çalışmamızda AHRE süresi ≤ 6 dk altında olan 4 hasta çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 4 hastada da klinik AF tespit edilmedi ($p=0,370$). AHRE süresi 6dk-24 saat olan hastalar için literatürde tromboemboli ve AF riskini arttırdığı veya azalttığı yönünde net kanıtlar yoktur. Çalışmamızda AHRE süresi 6 dk-6 saat olan grupta klinik AF görölme olasılığının daha düşük, 6saat-24 saat olan grupta ise klinik AF için istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilmedi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,763$). Çalışmamızda yapılan çok değışkenli lojistik regresyon analizi sonucunda AHRE süresinin kategorik olarak klinik AF görölmesindeki bağımsız değışkenlerden birisi olduğu tespit edildi ($p=0,029$).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarını şu şekilde sıralayabiliriz. Çalışmamız sırasında belirlenen hasta sayısı diğere çalışmalara göre daha düşüktür. Çalışmamızın süresi 1 yıl ile sınırlı tutulup daha uzun süreli sonuçlar bilinmemektedir. Çalışmamızda AHRE'si olan hastalar dahil edilmiş olup AHRE'li hastalarda AF gelişim sıklığı taranmıştır ve kontrol grubu bulunmamaktadır; CİED' e sahip olup AHRE'si olmayan hastaların kontrol grubunu oluşturduğu daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız tek merkezli olup; çok merkezli çalışmalarla birlikte hasta sayısı ve hasta ırksal özelliklerine göre daha detaylı istatistiksel sonuçlara ulaşılabilirdi.

Bunun yanında AF sıklığını arttıran fibrinojen, Büyüme faktörü-15, infalamatuar biomarkerlar ve rutin takiplerde kliniğimizde kullanılmayan troponin çalışmada kullanılamamıştır. Her ne kadar LA çapı ve LA alanı bakılmış olsa da çalışma da LA indeksine bakılmamıştır. Koroner arter hastalığı tanısı için çalışmaya

alınan hastalardan ekstradan görüntüleme yöntemleri kullanılmadan daha önce tanı alıp almamalarına göre değerlendirilmiştir ve bu sebepten ötürü çalışmaya dahil edilen hastaların bazılarında koroner arter hastalığı atlanmış olabilir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığında; SR ve AF grubunda çalışmanın sekonder sonlanımı olan mortalitenin gözlenmemesidir. Bu durumun kısmen az sayıda hastanın çalışmaya alınması ve sadece 1 yıl takip edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. AHRE hastalarında mortalite oranı ve etkenlerinin incelenmesi için daha büyük örneklemler ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak, hastalarda implante edilebilir loop recorder gibi cihazlarla sürekli moniterize edilemediğinden ötürü üçer aylık kontroller arasında gelişebilecek paroksizmal AF atakları gözden kaçmış olabilir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamız sonucunda AHRE'li hastalarda 1 senelik takip sonrasında %16,2 oranında atriyal fibrilasyon gözlemlendi.
2. AHRE'li hastalarda; AF gözlenen grupta sigara içme oranı ile DM, HT, İKH, KOAH, OSAS gibi ek hastalıkların görülme oranı daha yüksek saptandı.
3. AHRE'li hastalarda; AF gözlenen grupta NT-proBNP ve CRP düzeyleri daha yüksektir.
4. AHRE'li hastalarda; AF gözlenen grupta ortalama CHA2DS2-VA düzeyleri daha yüksektir.
5. AHRE'li hastalarda; AF gözlenen grupta LA çap ve LA alan ölçümleri daha fazla, EF ve TAPSE ölçümleri daha düşüktür.
6. AHRE'li hastalarda SVEA yüzdesinin $\geq 10\%$ olması durumunda atriyal fibrilasyon gelişimi istatistiksel olarak daha fazladır.
7. AHRE'li hastalarda; AF gözlenen grupta AHRE süresinin ≥ 24 saat olma oranı daha fazla, ≤ 6 dakika olma oranı daha düşüktür.
8. AHRE'li hastalarda AF ön gördürücüsü olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda TAPSE düzeyi ve AHRE süresi bağımsız değişkenler olarak tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. **Falk RH.** Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* **2001**; 344:1067-78.
2. **Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P.** Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, **2011**.
3. **Bhatt HV, Fischer GW.** Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc* **2015**.
4. **Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al.** 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet.* **2015**; 386:154-162.
5. **Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.** Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation [Internet].* **2019**; 139(10):56-528.
6. **Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH.** Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* **2017**; 120(9):1501-17.
7. **Wijtvliet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers N, Rienstra M, Folkeringa RJ, et al.** Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. *Eur Heart J,* **2020**; 41:634-41.
8. **Wong CX, Brooks AG, Lau DH, Leong DP, Sun MT, Sullivan T, et al.** Factors associated with the epidemic of hospitalizations due to atrial fibrillation. *Am J Cardiol,* **2012**; 110: 1496-9.
9. **Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Cheryl AM, Anderson PA, Christy LA, et al.** Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation,* **2023**; 147:93-621.
10. **Colilla S, Crow A, Petkun W, Daniel ES, Teresa S, Xianchen L, et al.** Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol,* **2013**; 112:1142-1147.
11. **Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al.** Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation,* **2014**; 129:837-847.
12. **Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, et al.** Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities), *Circ Arrhythm Electrophysiol,* **2018**; 11:6350.

13. **Weng LC, Preis SR, Hulme OL, Larson MG, Choi SH, Wang B, et al.** Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation*. **2018**; 137:1027-1038.
14. **Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al.** Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. **2018**; 361:1453.
15. **Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Dudak GY, Chen SA, et al.** Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest*. **2018**; 153:453-466.
16. **Turakhia MP, Guo JD, Keshishian A, Delinger R, Günes X, Ferri M, et al.** Contemporary prevalence estimates of undiagnosed and diagnosed atrial fibrillation in the United States. *Clin Cardiol*. **2023**; 46:484-493.
17. **Isabelle CVG, Michiel R, Karina VB, Ruben CA, Valeria C, Harry JG, Crijns M, et al.** 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), European Heart Journal*, **2024**; 45(36):3314-3414.
18. **De With RR, Erküner Ö, Rienstra M, Nguyen BO, Körver FWJ, Linz D, et al.** Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACE V. *Europace*, **2020**; 22:1162-72.
19. **Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al.** Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, **1998**; 339:659-666.
20. **Egorov YV, Rosenshtraukh LV, Glukhov AV.** Arrhythmogenic Interaction Between Sympathetic Tone and Mechanical Stretch in Rat Pulmonary Vein Myocardium. *Front Physiol*. **2020**; 11:237.
21. **Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM.** Outward K⁺ current densities and Kv15 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res*. **1997**; 80:772-781.
22. **Voigt N, Trausch A, Knaut M, Matschke K, Varro A, Van Wagoner DR et al.** Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **2010**; 3:472-480.
23. **Wang X, Chen X, Dobrev D, Li N.** The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation. *Pflugers Arch*. **2021**; 473:389-405.

24. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, Stein PK et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med.* **2013**; 159:721-728.
25. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm.* **2017**; 14:3-40.
26. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left Atrial Epicardial Adiposity and Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2010**; 3(3):230-6.
27. Linz D, Elliott AD, Hohl M, Malik V, Schotten U, Dobrev D, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* **2019**; 287:181-188.
28. Joglar JA, Mina KC, Anastasia LA, Emelia JB, Janice YC, et al. "2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines". *Circulation* **2024**; 149(1):1-156.
29. Malik V, Elliott AD, Thomas G, Mishima RS, Pitman B, Middeldrop ME et al. Autonomic afferent dysregulation in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* **2022**; 8:152-164.
30. De With RR, Marcos EG, Dudink E, Sprong HM, Crijns HJGM, Rienstra M et al. Atrial fibrillation progression risk factors and associated cardiovascular outcome in well-phenotyped patients: data from the AF-RISK study. *Europace.* **2020**; 22:352-360.
31. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, et al. Cardiac Sodium Channel (*SCN5A*) Variants Associated with Atrial Fibrillation, **2008**; 117:1927-1935.
32. Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL, Vitolo M, Valenti AC, Proietti M, et al. Comparing outcomes in asymptomatic and symptomatic atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 81,462 patients. *J Clin Med,* **2021**; 10:3979.
33. Jones J, Stanbury M, Haynes S, Bunting KV, Lobban T, Camm AJ, et al. Importance and assessment of quality of life in symptomatic permanent atrial fibrillation: patient focus groups from the RATE-AF trial. *Cardiology,* **2020**; 145:666-75.
34. Kloosterman M, Crijns H, Mulder BA, Groenveld HF, Van Veldhuisen DJ, Rienstra M, et al. Sex-related differences in risk factors, outcome, and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: results from the RACE II study. *Europace,* **2020**; 22:1619-27.
35. Schnabel RB, Pecun L, Rzyecka N, Lucerna M, Purmah Y, Ojeda FM, et al. Symptom burden of atrial fibrillation and its relation to interventions and outcome in Europe. *J Am Heart Assoc,* **2018**; 7:7559.

36. **Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE.** Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, **2017**; 24:1555-66.
37. **Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA.** Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, **2016**; 354:4482.
38. **Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, **2016**; 37:2893-962.
39. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, **2021**; 42:373-498.
40. **Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, et al.** Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford exercise testing (FIT) project. *Circulation*, **2015**; 131:1827-34.
41. **Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY.** Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, **2012**; 33:1500-10.
42. **Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, et al.** Systematic review of observational studies assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation not using anticoagulants. *PLoS One*, **2014**; 9:88131.
43. **Noubiap JJ, Feteh VF, Middeldorp ME, Fitzgerald JL, Thomas G, Kleinig T, et al.** A meta-analysis of clinical risk factors for stroke in anticoagulant-naïve patients with atrial fibrillation. *Europace*, **2021**; 23:1528-38.
44. **McEvoy JW, Touyz RM, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, et al.** 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*, **2024**.
45. **Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, Ramakrishnan R, et al.** Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*, **2021**; 18:1003599.
46. **Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP.** Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*, **2019**; 74:1107-15.

47. **Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al.** PREVENTion and regReSsive effect of weight-loss and risk factor modification on atrial fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace*, **2018**; 20:1929-35.
48. **Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al.** Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, **2003**; 107:2589-94.
49. **Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al.** Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*, **2016**; 133:484-92.
50. **Rohla M, Weiss TW, Pecun L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, et al.** Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open*, **2019**; 9:22478.
51. **Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY.** Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*, **2016**; 203:660-6.
52. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*, **1991**; 22:983-8.
53. **Wu VC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, et al.** Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*, **2020**; 106:534-40.
54. **Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, Donath EM, Font VE, Escolar E.** Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *J Atr Fibrillation*, **2019**; 12:2207.
55. **Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al.** Prediction of thromboembolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *European journal of heart failure*, **2015**; 17(8):837-845.
56. **Hsu JC, Huang YT, Lin LY.** Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: a nationwide database study. *Aging (Albany NY)*, **2020**; 12:24219-27.
57. **Freedman B, Potpara TS, Lip GY.** Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*. **2016**; 388(10046):806-17.
58. **Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S-i, Uchiyama S, Goto S, et al.** Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation-the J ROCKET AF study. *Circulation Journal*, **2012**:12-54.

59. **Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al.** Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American Heart Association.* **2016**; 5(5):3432.
60. **Hart RG, Diener H-C, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al.** Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke.* **2012**; 43(6):1511-7.
61. **Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, et al.** The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *European heart journal.* **2016**; 37(38):2869.
62. **Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, et al.** The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol.* **2011**; 58:1795-803.
63. **Ezekowitz MD, Pollack CV, Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, et al.** Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* **2018**; 39:2959-71.
64. **Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, et al.** Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med.* **2019**; 380:1499-508.
65. **Heijman J, Linz D, Schotten U.** Dynamics of atrial fibrillation mechanisms and co morbidities. *Annu Rev Physiol.* **2021**; 83:83-106.
66. **Fabritz L, Crijns H, Guasch E, Goette A, Hausler KG, Kotecha D, et al.** Dynamic risk assessment to improve quality of care in patients with atrial fibrillation: the 7th AFNET/EHRA consensus conference. *Europace.* **2021**; 23:329-44.
67. **Giuseppe B, Marco V, Jacopo FI, Tatjana SP, Gregory YHL.** What do we do about atrial high rate episodes?, *European Heart Journal Supplements.* **2020**; 22:42-52
68. **Gorenok, Bax J, Boriani G, Chen AN, Dagnes N, Glotzer TY, et al.** ESC Scientific Document Group, Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE), *EP Europace.* **2017**; 19(9):1556-1578.
69. **Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al.** Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation.* **2003**; 107(12):1614-9.

70. **Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al.** The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. **2009**; 2(5):474-80.
71. **Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al.** ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. **2012**; 366(2):120-9.
72. **Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS.** Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation*. **2019**; 140(20):1639-46.
73. **Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, et al.** ARTESIA Investigators. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. **2024**; 390(2):107-117.
74. **Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, et al.** NOAH-AFNET 6 Investigators; NOAH-AFNET6 sites and investigators. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*. **2023**; 389(13):1167-1179.
75. **Kolb C, Wille B, Maurer D, Schuchert A, Weber R, Schibgilla V, et al.** Management of far-field R wave sensing for the avoidance of inappropriate mode switch in dual chamber pacemakers: results of the FFS-test study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, **2006**; 17:992-7.
76. **Barold SS, Levine PA.** Pacemaker repetitive nonreentrant ventriculoatrial synchronous rhythm. A review. *J Interv Card Electrophysiol*, **2001**; 5:45-58.
77. **Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS.** Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. **2017**; 14(12):701-714.
78. **Doundoulakis I, Gavriilaki M, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dimou S, et al.** Atrial High-Rate Episodes in Patients with Devices Without a History of Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*, **2022**; 36:951-958.
79. **McIntyre WF, Benz AP, Becher N, Healey JS, Granger CB, Rivard L, et al.** Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials. *Circulation*. **2024**; 149(13):981-988.
80. **Healey JS, Alings M, Ha A, Leong-Sit P, Birnie DH, de Graaf JJ, et al.** Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation*. **2017**; 136(14):1276-83.
81. **Saliba W, Gronich N, Barnett-Griness O, Rennert G.** Usefulness of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores in the Prediction of New-Onset Atrial Fibrillation: A Population-Based Study, *The American Journal of Medicine*, **2016**; 129(8):843-849.

82. **Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C.** NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol.* **2022**; 45:68-74.
83. **Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, Defilippi C, Gottdiener JS, et al.** N-Terminal pro-b-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The cardiovascular health study, *Circulation*, **2009**; 120(18):1768-1774.
84. **Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al.** C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* **2001**; 104(24):2886-91.
85. **Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al.** Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* **2003**; 108(24):3006-10.
86. **Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgoitia M, et al.** Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study, *American Heart Journal*, **1999**; 137(3):494-499.
87. **Tsang T, Abhayaratna W, Barnes M, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, et al.** Prediction of Cardiovascular Outcomes With Left Atrial Size: Is Volume Superior to Area or Diameter?. *JACC.* **2006**; 47(5):1018-1023.
88. **TORII Yuta, Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Amano R, et al.** Comparison of tricuspid annular plane systolic excursion in patients with atrial fibrillation versus sinus rhythm. *The American journal of cardiology*, **2016**; 117(2):226-232.
89. **Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, Zwimpfer L, Reichlin T, Beer JH, et al** Incidence and predictors of atrial fibrillation progression. *J AM Heart Assoc*, **2019**; 8-12.
90. **Durmaz E, Ikitimur B, Kilickiran Avci B, Atıcı A, Yurtseven E, Tokdil H, et al.** The clinical significance of premature atrial contractions: How frequent should they become predictive of new-onset atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* **2020**; 25:12718.
91. **Yang M, Lin Y, Cheng H, Zheng D, Tan, S.; Zhu, L, et al.** Excessive Supraventricular Ectopic Activity and the Risk of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2022**; 9:461.
92. **Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, et al.** Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*, **2017**; 38(17):1339-1344.