

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA RESPIRATUVAR MİTRAL E
DALGA VARYASYONUNUN KARDİOVERSİYON SONRASI SİNÜS RİTMİ
SAĞLANMASINI ÖNGÖRDÜRMEDE ROLÜ**

DR. BEYZA SAKLI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRIYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA RESPIRATUVAR MİTRAL E
DALGA VARYASYONUNUN KARDİOVERSİYON SONRASI SİNUS RİTMİ
SAĞLANMASINI ÖNGÖRDÜRMEDE ROLÜ**

DR. BEYZA SAKLI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. HAKAN AKILLI

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hakan AKILLI' ya,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof. Dr. İlknur CAN, Doç. Dr. Alpay ARIBAŞ, Yrd. Doç. Dr. Abdullah İÇLİ, Yrd. Doç. Dr. Yakup ALSANCAK, Yrd. Doç. Dr. A. Seyfettin GÜRBÜZ'e

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Son olarak; hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve ablama,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

KASIM 2017

DR. BEYZA SAKLI

ÖZET

ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA RESPIRATUVAR MİTRAL E DALGA VARYASYONUNUN KARDİOVERSİYON SONRASI SİNUS RİTMİ SAĞLANMASINI ÖNGÖRDÜRMEDE ROLÜ

Dr. Beyza Saklı, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2017

Amaç: Atriyal fibrilasyon, kardiyoversiyon başarısı, ekokardiyografi, respiratuvar mitral E dalgasının respiratuvar varyasyonunun atriyal fibrilasyonda elektriksel kardiyoversiyonla sinus ritmi sağlanmasında öngördürücü rolü olup olmadığının gösterilmesi

Yöntem: Çalışmaya yeni veya eski tanı nonvalvuler AF nedeniyle KV yapılan 58 hasta alındı. İlk değerlendirmede hastalar özgeçmiş, soygeçmiş, demografik özellikler ve AF semptom süreleri açısından sorgulandı. Kullandıkları ilaçlar (hız kontrolü, antiaritmik, antikoagulan ilaçlar) kaydedildi. Kardiyoversiyon öncesi transtorasik ekokardiyografiyle (TTE) hastaların LV ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül (LV) sistol ve diyastol sonu çapı, sol atriyum (LA) çapı, alanı ve hacmi, mitral E dalgası respiratuvar varyasyonu, mitral E dalga akselerasyon zamanı, maksimum ve minimum mitral E dalga velositesi, mitral anulus lateral ve septal Sm, Em velositeleri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların %77.6'sı (n=45) KV sonrası sinüs ritmi sağlanırken, %22.4'ünde (n=13) AF devam etmekteydi. AF ve sinüs ritmi grupları arasında EYD-S (p=0.891), EYD-D (p=0.289), EF (p=0.408), LV ESD (p=1.000), LV EDD (p=0.991), LA-Çap (p=0.936), LA-Alan (p=0.740), LA-Volüm (p=0.605), mitral E dalgası (max, ekspiryum) (p=0.837), mitral E dalgası (min, expiryum) (p=0.837), mitral E dalgası değişimi (mitral E max ile min farkı) (p=0.141), mitral E dalgası velosite (p=0.898), mitral E dalgası akselerasyon zamanı (p=0.879), lateral Em akselerasyon zamanı (p=0.917), lateral Em velosite (p=0.136), LV Sm velosite (p=0.052), septal Em akselerasyon zamanı (p=0.245), septal Em velosite (p=0.099), septal SM velosite (p=0.122) açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda mitral E dalgasının respiratuvar değişimleri, mitral E dalga velositesi, E dalga akselerasyon zamanı, mitral anüler septal ve medial Sm, Em velositeleri ve Em akselerasyon zamanının ve sol atriyum çapının elektriksel KV başarısının belirleyicisi olmadığı görülmüştür. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atrial fibrilasyon, kardiyoversiyon başarısı, ekokardiyografi, respiratuvar mitral E dalga varyasyonu



ABSTRACT

Objective: Identifying whether there is predictive role of respiratory variation of mitral E wave providing sinus rhythm with electrical cardioversion at atrial fibrillation.

Materials and Methods: Total of 58 patients who had undergone CV due to new or previous diagnosis of nonvalvular AF was enrolled in this study. Diameter, area, volume of LA, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricle end-diastolic and end-systolic diameter (LV EDD, LV ESD), mitral peak E-wave velocity (E), respiratory variation of mitral E wave, acceleration rate of mitral inflow E wave (AT), mitral annular septal and lateral Sm and Em velocity, acceleration time of Sm and Em were measured by transthoracic echocardiography (TEE) before cardioversion.

Results: 77.6% (n = 45) of the patients had sinus rhythm after CV, whereas 22.4% (n = 13) of the patients continued AF. There was no significant difference between the AF and sinus rhythm groups in terms of EYD-S (p=0.891), EYD-D (p=0.289), EF (p=0.408), LV ESD (p=1.000), LV EDD (p=0.991), LA-Diameter (p=0.936), LA-Area (p=0.740), LA-Volume (p=0.605), mitral E wave (max, expiratory) (p=0.837), mitral E wave (min, expiratory) (p=0.837), respiratory variation of mitral E wave (p=0.141), mitral E wave velocity (p=0.898), acceleration time of mitral inflow E wave (p=0.879), acceleration time of lateral Em (p=0.917), lateral Em velocity (p=0.136), lateral Sm velocity (p=0.052), acceleration time of septal Em (p=0.245), septal Em velocity (p=0.099), septal SM velocity (p=0.122) .

Conclusion: In our study, mitral E wave respiratory variation, mitral E wave velocity, E wave acceleration time, mitral annular septal and lateral Sm and Em velocities and Em acceleration time and left atrial diameter were not determinants of electrical CV success.

Further studies are needed.

Keyword: Atrial fibrillation, success of cardioversion, echocardiography, respiratory variation of Mitral E wave

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Prognoz.....	3
2.4. Atriyal Fibrilasyon Mekanizma ve Fiziopatofizyoloji.....	3
2.5. Atriyal Fibrilasyon Sınıflanması ve Etiyoloji.....	7
2.6. Atriyal Fibrilasyon Tanısı.....	9
2.7. Klinik Takip.....	11
2.8. Atriyal Fibrilasyon Hastalarının Entegre Tedavisi.....	14
2.8.1. Atriyal fibrilasyon hastalarında inmenin önlenmesi için tedavi uygulanması.....	15
2.8.2. AF’de hız kontrolü tedavisi.....	18
2.8.3. AF de ritim kontrol tedavisi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1 Çalışma Popülasyonu.....	34
3.2 Elektrokardiyografi.....	35
3.3 Transtorasik Ekokardiyografi.....	36
3.4 Elektriksel Kardiyoversiyon.....	36
3.5 Biyokimyasal Parametreler.....	36
3.6 İstatistiksel analiz.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53

TABLOLARSayfa

Tablo 2.1. AF ile ilişkili kardiyovasküler mortalite ve morbidite.....	3
Table 2.2. AF ilişkili atriyal dokuda patofizyolojik değişiklikler ve bu değişikliklere neden olan klinik durumlar.....	5
Tablo 2.3. Atriyal fibrilasyon sınıflaması.....	7
Tablo 2.4. Atriyal Fibrilasyonun klinik tipleri	8
Tablo 2.5. Şüpheli veya bilinen AF'si olan hastaya sorulacak konu ile ilgili sorular....	12
Tablo 2.6 Modifiye EHRA semptom skalası.....	12
Tablo 2.7 CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	16
Tablo 2.8 HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler.....	16
Tablo 2.9. AF'de hız kontrol tedavisi.....	19
Tablo 2.10. Farmakolojik kardiyoversiyon için kullanılan antiaritmik ilaçlar.....	24
Tablo 2.11. Kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmini korumak için kullanılan oral antiaritmik ilaçlar.....	33
Tablo 4.1. Komorbid hastalıkların dağılımı.....	38
Tablo 4.2. Kullanılan tedavilerin dağılımı.....	39
Tablo 4.3. Ekokardiyografi bulguları.....	41
Tablo 4.4. AF ve sinüs gruplarının demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5. AF ve Sinüs ritmi gruplarının cinsiyet ve komorbid hastalıklar açısından karşılaştırılması	43
Tablo 4.6. Ekokardiyografi bulgularının KV sonrası ritm üzerindeki etkisi.....	44
Tablo 4.7. AF ve sinüs ritmi gruplarının laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması.....	45

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. AF'ye neden olan major mekanizmalar.....	4
Şekil 2.2. AF elektrokardiyografisi	10
Şekil 2.3. AF hastalarının akut ve kronik yönetimi	15
Şekil 2.4. AF'de inmenin önlenmesi	18
Şekil 2.5. AF'de akut kalp hızı kontrolü	20
Şekil 2.6. AF'de uzun süreli kalp hızı kontrolü	22
Şekil 2.7. Yeni başlayan AF'de ritim kontrolü tedavisi.....	24
Şekil 2.8. Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu.....	28
Şekil 2.9. AF'li semptomatik hastalarda ritim kontrolü tedavisi.....	31
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı	38
Şekil 4.2. Hastalarda koroner arter hastalığı dağılımı.....	39
Şekil 4.3. KV sonrası hastaların kalp ritimleri.....	40

KISALTMALAR

AD	Aort darlığı
AF	Atriyal Fibrilasyon
AFFIRM	Atriyal fibrilasyonda ritm tedavisine ilişkin izlem araştırması
AHRE	Atriyal yüksek hız atakları
ARISTOTLE	Atriyal fibrilasyonda inme ve diğer tromboembolik olayların azaltılması için apiksaban
ASA	Asetil salisilik asit
AV	Atriyoventrikuler duğum
b.i.d	Günde iki kez
CCS-SAF	Kanada Kardiyovasküler Derneği Atriyal fibrilasyonda Şiddet
CrCl	Kreatinin klerensi
DAKV	Doğru akım kardiyoversiyon
DEFKY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
KV	Kardiyoversiyon
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EHRA	Avrupa Kalp Ritmi Derneği
EKG	Elektrokardiyografi
EYD	Epikardiyal yağ doku
EYDK	Epikardiyal yağ doku kalınlığı
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
HT	Hipertansiyon
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran
i.v.	intravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KEFKY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	Kalp yetmezliği
LA	Sol atriyum
LAA	Sol atriyal apendiks
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LV	Sol ventrikül
LV EDD	Sol ventrikül diyastol sonu çap
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LV ESD	Sol ventrikül sistol sonu çap
MI	Miyokart enfarktüsü
NYHA	New York Kalp Derneği
OAK	Oral antikoagülan
o.d.	Günde bir kez
ODEFKY	Orta derecede bozulmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
RACE	Israrcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü çalışması
RACE-II	Kalıcı atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği çalışması

RE-LY	Dabigatran ile yapılan uzun vadeli antikoagulan tedavinin Randomize değerlendirilmesi alışması
ROCKET-AF	Atriyal fibrilasyonda inme ve embolinin önlenmesi için günde tek doz oral direk faktör Xa inhibitörü rivaroksaban ile K vitamini antagonizminin karşılaştırması
TİA	Geçici iskemik atak
t.i.d.	Günde üç kez
TÖE	Transözofageal ekokardiyografi
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
TTR	Terapötik aralıktaki süre
UFH	Unfraksiyone heparin
VT/VF	Ventriküler taşikardi/ fibrilasyon
VKA	Vitamin K antagonisti
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YOAK	K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagulan



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik pratikte en sık karşılaşılan ritm bozukluğu olan AF, kardiyak ritm bozuklukları nedeniyle yapılan hospitalizasyonların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır.

Atriyal fibrilasyon tedavisinin hedefleri semptomların giderilmesi, altta yatan hastalıkların düzeltilmesi ve AF'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi veya düzeltilmesidir. Semptomların önlenmesinde hız kontrolü veya ritim kontrolü stratejileri tercih edilmektedir. Bu iki yaklaşım birçok randomize kontrollü çalışmada karşılaştırılmış ve birbirlerine üstünlükleri olmadığı görülmüştür (van Gelder 2002). Ancak, yaşam kalitesi AF'si olan hastalarda belirgin olarak bozulmaktadır ve sinüs ritminin korunmasının yaşam kalitesini iyileştirebileceğini ve iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca yeterli hız kontrolüne rağmen semptomları devam eden ya da medikal tedavi ile hız kontrolü sağlanamayan hastalarda ritmin sinüs ritmine çevrilmesi önerilmektedir (Camm 2010).

KV'nin başarısı yapılan ilk çalışmalarda %50-90 arasında bildirilmiştir. Bununla birlikte hastaların yarısından çoğunda ilk 8 hafta içerisinde rekürenslerin görüldüğü ifade edilmektedir (Coplen 1990). Ayrıca KV sonrası sinüs ritminin idamesinde kullanılan antiaritmik ilaçların proaritmi gibi yan etki riskleri mevcuttur. Atriyal fibrilasyon tedavisinde uzun vadeli bir strateji olarak hız ya da ritim kontrolünün seçiminde hastalar bireysel olarak kardiyovasküler risk durumu, semptomları ve kalıcı AF'nin yaşam kalitesine etkisi açısından değerlendirilmelidir. Ritim kontrolü tercih edildiğinde sinüs ritminin korunmasında ne kadar başarı sağlanabileceğinin belirlenmesi önemlidir. KV öncesi işlemin başarısını ve işlem ilişkili riskleri öngörebilmek önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda klinik, elektrofizyolojik ve ekokardiyografik bulguların kardiyoversiyon başarısı ve AF rekürenslerinde belirleyici olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda AF hastalarında, ritim kontrolü için hızlı ve güvenli bir işlem olmasına rağmen önemli komplikasyonlara neden olabilen elektriksel KV sonrasında sinüs ritmi sağlanmasında, KV öncesi klinik ve ekokardiyografik bulguların belirleyiciliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon; dezorganize, yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. Elektrokardiyografide düzenli P dalgaları yerine düzenli olmayan, hızlı, değişik morfoloji ve büyüklükte, hızı 350–600/dakika arasında değişen fibrilasyon dalgaları görülür (Waldo 2001, ACC/AHA/ESC 2001). Atriyovenriküler iletimin normal olması halinde ventrikül yanıtı düzensiz ve sıklıkla hızlı olur. Atriyal fibrilasyonda; atriyovenriküler düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine, aksesuar ileti yollarının varlığına ve yokluğuna ve ilaç etkisine bağlı olarak ventrikül yanıtı değişir. Atriyovenriküler blokla birlikte idiyovenriküler ya da idiyonodal ritm varlığında veya ilaç etkisi ile bazen düzenli RR aralıkları görülebilir. Düzensiz, hızlı, geniş QRS'li bir taşikardi, dal bloğu eşlik eden AF'yi veya aksesuar yol üzerinden iletilen bir AF olabileceğini düşündürmelidir (Roche 2001).

2.2. Epidemiyoloji

Atriyal fibrilasyon, toplumda en sık rastlanılan, hastanede yatışa en sık neden olan ve tedavi edilen aritmidir (Camm 2010). Atriyal fibrilasyon tüm nüfusun %1-2'sini etkilemektedir, insidans ve prevalansı giderek artmaktadır (Stewart 2001, Ball 2013). Yaş arttıkça sıklığı artmakta olan AF'nin prevalansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken; 80 yaş üzerinde prevalans %5-15'tir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (Stewart 2001). 2010 yılında, gelişmiş ülkelerde daha yüksek insidans ve prevalans olmakla birlikte, dünya genelinde AF olan kadın ve erkek sayısı tahmini sırasıyla 20.9 ve 12.6 milyondur (Colilla 2013, Chugh 2014). Yaşlı insanlarda ve hipertansiyon, kalp yetmezliği, KAH, kalp kapak hastalıkları, obezite, diyabetes mellitus ya da kronik böbrek hastalığı gibi komorbid durumu olanlarda artmış prevalansla birlikte 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde AF prevalansının yaklaşık %3 olduğu tahmin edilmektedir (McManus 2012, Chiang 2012, Zoni-Berisso 2014). Türkiye'de 1990-2007 yılları arasında yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının sonuçları dünyadaki verilerle benzer olmakla beraber AF genel prevalansının %1.25 olduğu ve yaşla beraber artış gösterdiği izlenmiştir (Uyarel 2008).

2.3. Prognoz

AF, tüm nedenli ölüm riskinde kadınlarda 2 kat, erkeklerde 1.5 kat artış ile bağımsız olarak ilişkilidir (Benjamin 1998, Andersson 2013). AF, kalp yetmezliği, inme gibi artmış morbidite ile ilişkilidir (Wolf 1991, Krahn 1995, Stewart 2002). Aritmi nedeniyle hastaneye yatışların %33'ünden sorumlu olan AF, inme riskinde yaklaşık beş kat ve tüm nedenli mortalitede iki kat artışla ilişkilidir (Lloyd-Jones 2009). Antikoagulan kullanımı ile inme nedenli ölüm azalmakla birlikte, mevcut kanıtlara uygun tedaviye rağmen kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi diğer kardiyovasküler ölümlerin sıklığı sürdürmektedir (Kotecha 2014). Eş zamanlı çalışmalar, iskemik inmeli hastaların %20-30'nun ilk olay öncesinde, sırasında yada sonrasında AF tanısı aldığını göstermektedir (Henriksson 2012, Grond 2013, Kishore 2014). Beyin beyaz cevher lezyonları, kognitif işlevlerde bozulma (Ott 1997, Knecht 2008), yaşam kalitesinde azalma (Thrall 2006, Marzona 2012) ve depresif duygudurum (von Eisenhart Rothe 2015) AF'li hastalarda sık rastlanır ve her yıl AF'li hastaların %10-40'ı hospitalize edilmektedir (Steinberg 2014, Kirchhof 2014) (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. AF ile ilişkili kardiyovasküler mortalite ve morbidite

Klinik Olay	AF ile ilişkisi
Ölüm	Mortalitede artış vardır (özellikle ani ölüm, kalp yetmezliği yada inmeye bağlı kardiyovasküler mortalitede)
İnme	Tüm inmelerin %20-30'u AF'ye bağlıdır. İnme tanısı alan hastalarda sessiz, paroksizmal AF tanısı giderek artmaktadır.
Hastaneye yatış	AF hastalarının %10-40 kadarı her yıl hastaneye yatar.
Yaşam kalitesi	Diğer kardiyovasküler durumlardan bağımsız olarak AF hastalarının yaşam kalitesi bozulmuştur.
Sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği	Tüm AF hastalarının %20-30'unda sol ventrikül disfonksiyonu bulunur.
Bilişsel işlevlerde gerileme ve vasküler demans	Antikoagulan kullanan AF'li hastalarda da gelişebilir. AF olan hastalarda beyin beyaz cevher lezyonları AF olmayanlara göre daha fazla görülür.

2.4. Atriyal Fibrilasyon Mekanizma ve Fiziopatofizyoloji

2.4.1. Genetik yatkınlık

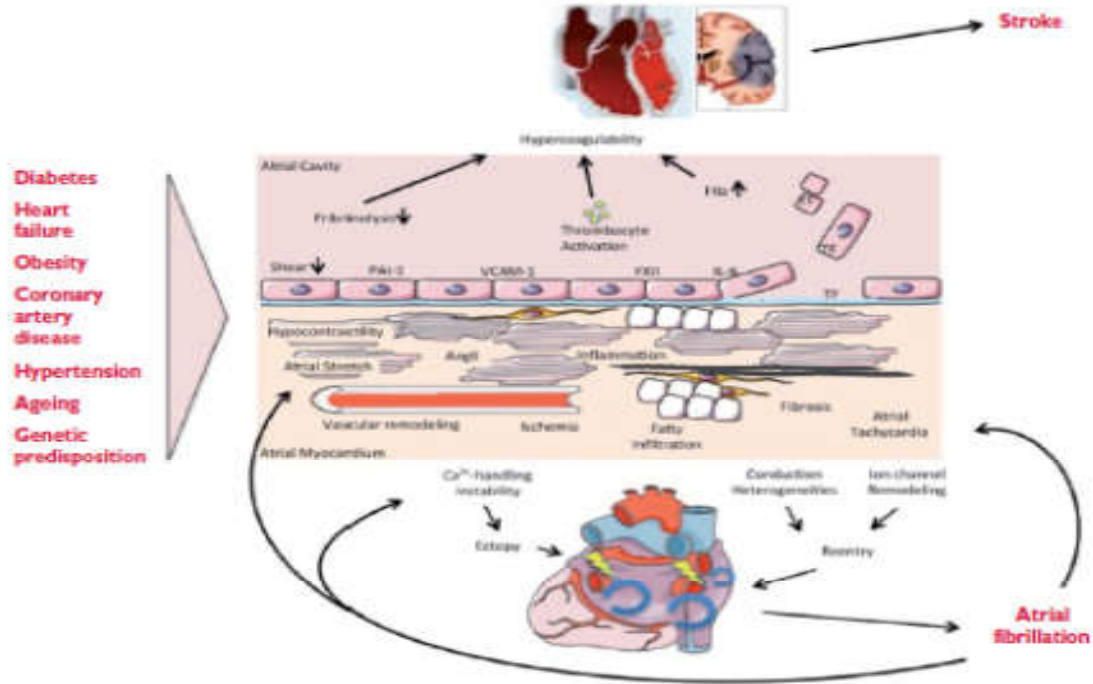
Özellikle erken başlangıçlı AF, eşlik eden kardiyovasküler durumlardan bağımsız olarak güçlü bir kalıtsal bileşene sahiptir (Fox 2004, Oyen 2012). Kısa ve uzun QT sendromları ve Brugada sendromu çoğunlukla AF'yi içeren supraventriküler aritmilerle

ilişkilendirilmektedir (Kirchhof 2009). Hipertrofik kardiyomiyopati, ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon formu ve PRKAG genindeki mutasyonlar ile ilişkili anormal sol ventrikül hipertrofisi gibi kalıtsal durumlarda AF sıklıkla gelişebilmektedir. Atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar (Hodgson-Zingman 2008), kardiyak sodyum kanal geni SCN5A’da fonksiyon kaybı mutasyonları (Olson 2005), kardiyak potasyum kanalında fonksiyon kazanımı (Chen 2003) da ailesel AF ile ilişkilendirilmektedir. PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın çeşitli gen lokusları popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF ve kardiyembolik inme ile ilişkilendirilmektedir (Gudbjartsson 2009).

Gelecekte genetik varyasyonlar ritim veya hız kontrolü için hasta seçiminde faydalı olabilir (Husser 2010, Parvez 2012). Genetik analizler AF tanısı ve yönetimini iyileştirme şansını sağlamakla birlikte, AF ile ilişkili yaygın gen varyantları için rutin genetik testler şuan önerilmemektedir (Ackerman 2011).

2.4.2. Atriyal yeniden şekillenme ve iyon kanal fonksiyonu

Yapısal kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet gibi dış stresörler ve AF nin kendisi atriyalarda yavaş ama ilerleyici yapısal yeniden şekillenme sürecine sebep olmaktadır (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. AF’ye neden olan major mekanizmalar

Fibroblast aktivasyonu, artmış bağ dokusu depolanması ve fibrozis bu sürecin belli başlı özellikleridir (Anne 2005, Nguyen 2011). Atriyal yağ infiltrasyonu, inflamatuvar infiltrasyonlar, miyosit hipertrofisi, nekroz ve amiloidozis AF'ye yatkınlık kazandıran eşlik eden durumları olan AF'li hastalarda görülmektedir (Frustaci 1997, Schotten 2001, Venteclef 2013) (Tablo 2.2.). Yapısal yeniden şekillenme, kas demetleri ve lokal iletim arasında elektriksel disosiasyonla sonuçlanarak, aritminin başlaması ve devamlılık kazanmasına neden olur (Spach 1994). Çoğu hastada yapısal yeniden şekillenme süreci AF başlamadan önce meydana gelmektedir (Anne 2005). Yapısal yeniden şekillenme bazen geri dönüşümsüz olabilmektedir, bu nedenle tedaviye erken başlanması istenilen bir durumdur (Shinagawa 2002)

Tablo 2.2. AF ilişkili atriyal dokuda patofizyolojik değişiklikler ve bu değişikliklere neden olan klinik durumlar

Patofizyolojik Değişiklik	Değişikliğe Neden Olan Klinik Durumlar	Proaritmik mekanizma/ fonksiyonel sonuç
Ekstraselüler matriks, fibroblastlarda fonksiyon ve yağ hücrelerin değişikliği		
İnterstisyel ve fibrozisle değişme	AF, HT, KY, valvuler kalp hastalığı,	Elektriksel disosiasyon, iletim bloğu,
İnflamatuvar infiltrasyon		Profibrotik yanıt, artmış af karmaşası
Yağ infiltrasyonu	Obezite	Profibrotik/ proinflamatuvar yanıt, lokal iletim bloğu
Amiloid depolanma	Yaşlanma, KY, KAH, genetik faktörler	İletim bozukluğu
İyon kanalı değişikliği		
İyon kanalı yeniden şekillenmesi	AF, genetik yatkınlık	AF siklus kısalması, AF siklus uzaması
Ca ⁺² tutulum bozukluğu	AF, KY ve HT,	Ektopiye artmış eğilim
Gap- junction yeniden dağılımı	AF	İletim bozukluğu
Miyosit değişikliği		
Apoptoz ve nekroz	KAH, KY,	Fibrozisle yer değiştirmeyi indukleyebilir.
Miyosit hipertrofisi	Atrial dilatasyon, AF	İletim bozukluğunu agra ve eder
Endotelial ve vasküler değişiklik		

Mikrovasküler değişiklikler	Ateroskleroz, koroner ve periferik arter hastalıkları	Atriyal iskemi agrevasyonu, elektriksel fonksiyon heterojenitesi, remodeling
Endokardiyal remodeling		Trombüs formasyonunda artış
Otonom sinir sisteminde değişiklikler		
Sempatik hiperinervasyon	KY, HT	Ektopiye artmış eğilim

Atriyal miyokardiyumdaki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ve özellikle sol atriyal appendiksteki kan stazı protrombotik bir çevre oluşturmaktadır. AF'nin kısa epizodlarının dahi neden olduğu atriyal miyokardiyal hasar ve atriyal endotel yüzeyinde protrombotik faktör artışı yanı sıra trombosit aktivasyonu ve inflamatuvar hücreler genel protrombotik duruma katkıda bulunmaktadır (Lim 2013, Hijazi 2013). Koagulasyon sisteminin atriyal ve sistemik aktivasyonu kısa AF ataklarının neden uzun dönem inme riski taşıdığını kısmen açıklayabilir.

2.4.3. Atriyal fibrilasyonun elektrofizyolojik mekanizması

AF; aritminin erken dönemlerinde, büyük ölçüde altta yatan L tipi Ca^{2+} içeri akımının down-regülasyonu ve içeri rektifiye K^{+} akımlarının upregülasyonuna bağlı olarak, atriyal refrakter periyodun ve AF siklus uzunluğun kısalmasına neden olmaktadır (Van Wagoner 1999, Dobrev 2005). Tam tersi, yapısal kalp hastalıklarının atriyal refrakter periyodu uzatma eğiliminde olması, farklı hastalarda AF'ye neden olan mekanizmalarının heterojen doğasını göstermektedir (Schotten 2011).

Fokal mekanizmalar

Hücrel fokal aktivite mekanizması hem tetiklenmiş aktivite hem de lokalize reentry içermektedir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler atriyal taşiaritmileri başlatmak için daha güçlü bir potansiyele sahiptir. Pulmoner venlerdeki fokal kaynaklar AF'yi tetikleyebilir, bu kaynağın ablasyonu rekürren AF'yi baskılayabilir (Haissaguerre 1998).

Çoklu dalga hipotezi

Çoklu dalgacık hipotezi, AF'nin atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde devamlı iletimi ile devam ettiğini ileri sürmektedir (Moe 1959). Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek

dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen (wavefront) dalga sayısı kritik bir seviyenin altına inmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir.

2.5. Atriyal Fibrilasyon Sınıflanması ve Etiyoloji

2.5.1. Atriyal Fibrilasyon Sınıflanması

Çoğu hastada, AF kısa, seyrek epizodlardan uzun ve daha sık ataklara progresyon gösterir. Zamanla çoğu hastada AF'nin sürekli formu gelişir. Hastaların çok az bir kısmında (%2-3'ü) AF birkaç dekattan fazla zaman paroksimal kalır (Jahangir 2007). AF persistandan paroksismal AF'ye gerileyebilmektedir. Ayrıca, semptomatik AF'li hastalarda AF'nin asemptomatik rekürensleri sıktır (Kirchhof 2009). AF; prezentasyon, süre, epizodun spontan sonlanmasına dayandırılarak beş sınıfa ayrılmıştır; ilk tanı, paroksimal, ısrarcı (persistan), uzun süreli ısrarcı ve kalıcı AF (Tablo 2.3). Eğer hastada hem paroksimal hem persistan AF epizodu varsa, sınıflama için en sık olan tip kullanılır.

Tablo 2.3. Atriyal fibrilasyon sınıflaması

AF sınıfı	Tanımı
Yeni tanı AF	Aritmi süresi veya AF ilişkili semptomların varlığı ve şiddetinden bağımsız olarak, daha önce AF tanısı konulmamış
Paroksismal AF	Kendi kendine geçer, çoğu olguda 48 saat sürer. 7 güne kadar devam edebilir. 7 gün içinde kardiyoversiyon uygulanan AF atakları paroksismal kabul edilir.
Israrcı (persistan) AF	7 veya daha sonraki günlerde kardiyoversiyonla sona eren ataklar dahil, 7 günden uzun süre devam eden AF.
Uzun süreli ısrarcı AF	1 yıl ve daha uzun süre devam eden devamlı AF için bir ritim kontrolü stratejisi uygulanmasına karar verildiği zaman.
Kalıcı AF	Hasta ve hekim tarafından kabul edilen AF. Ritim kontrolü girişimlerine devam edilmez. Ritim kontrolü stratejisi uygulanacaksa 'uzun süreli ısrarlı AF' olarak adlandırılır.

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önüne alındığında, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır. Tedavi kararı ilave bireysel faktörler ve komorbid durumların dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir.

2.5.2. Aritmilerin farklı nedenlerini yansıtan atriyal fibrilasyon türleri

AF gelişme riski çeşitli fizyolojik ve hastalık durumlarında artar, tarihi terim olan "lone AF" muhtemelen yanıltıcıdır ve kaçınılmalıdır (Wyse 2014). AF tipi aynı olmasına rağmen, hastalar arasında AF'yi destekleyen mekanizmalar farklıdır (Andrade 2014) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Atriyal Fibrilasyonun klinik tipleri

AF tipi	Klinik tablo	Olası patoloji
Yapısal kalp hastalığına sekonder AF	Sistolik ve diyastolik LV fonksiyon bozukluğu, LVH ile birlikte uzun süreli hipertansiyon/diğer yapısal kalp hastalığı bulunan hastalarda	Artan atriyal basınç ve atriyal yeniden biçimlenme; eşlik eden sempatik ve renin/ anjiyotensin sistemi aktivasyonu
Fokal AF	Tekrarlayan atriyal kaçışları ve sık, kısa süren paroksizmal AF atakları olan hastalar	Çoğu olguda pulmoner venlerden köken alan lokalize tetikleyiciler AF'yi başlatır
Poligenik AF	Erken başlangıçlı AF'ye eşlik eden yaygın gen varyantlarını taşıyan hastalardaki AF	Halen araştırılmaktadır. Seçilmiş gen varyantlarının varlığı tedavi sonuçlarını etkileyebilir.
Postoperatif AF	Cerrahiden önce sinüs ritminde olan ve daha önce AF öyküsü olmayan hastalarda majör cerrahiden sonra yeni AF başlangıcı	İnflamasyon, atriyal oksidatif stres, yüksek sempatik tonus, elektrolit değişiklikleri ve aşırı volüm yükü
Mitral stenoz veya protez kalp kapağı hastalarında AF	Mitral stenozda, mitral kapak cerrahisi sonrası ve diğer kapak hastalıkları bulunan hastalarda	Sol atriyal basınç ve hacim yükü; atriyal genişlemenin ve atriyal yapısal yeniden biçimlenme nedeni
Atletlerde AF	Çoğunlukla paroksizmal, çalışmanın süresi/yoğunluğu ile ilişkili	Vagal tonusta ve atriyal hacimde artış
Monogenik AF	Kanalopatiler dahil, kalıtsal kardiyomyopatileri bulunan hastalardaki AF	Ani öümnden sorumlu olan aritmojenik mekanizmalar olasılıkla bu hastalarda AF gelişimine katkıda bulunmaktadır.

2.5.3. Etiyoloji

Atriyal fibrilasyon hemen hemen tüm kardiyovasküler hastalıklarda görülebilmekle birlikte gelişmiş ülkelerde en sık birlikte görüldüğü hastalıkların başında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelmektedir (Crijns 2000, Valentin 2007). Konjestif kalp yetersizliği

varlığında AF gelişme riski belirgin derecede artmaktadır (Prytowssky 1998). Gelişmekte olan ülkelerde ise romatizmal kalp kapak hastalığı, hipertansiyon ve konjenital kalp hastalıkları AF ile ilişkili en sık hastalıklardır. AF'nin etyolojisinde kardiyovasküler sistem hastalıkları dışında da bir çok durum mevcuttur. AF asidoz, sistemik hipoksi, hiperkapni gibi metabolik ve respiratuvar bozuklukların gelişebildiği pulmoner ve sistemik hastalıklara eşlik edebilir. Toksik nedenlerin başında ise alkol alımı gelmektedir. Elektrolit bozuklukları da AF'yi tetikleyebilir. Hastaların yaklaşık %30'unda AF herhangi bir kalp veya sistemik hastalık bulunmadan gelişebilmektedir. Buna "lone" atriyal fibrilasyon denmektedir (ACC/AHA/ESC 2006). AF'nin kardiyovasküler ve kardiyovasküler dışı nedenleri belirtilmiştir;

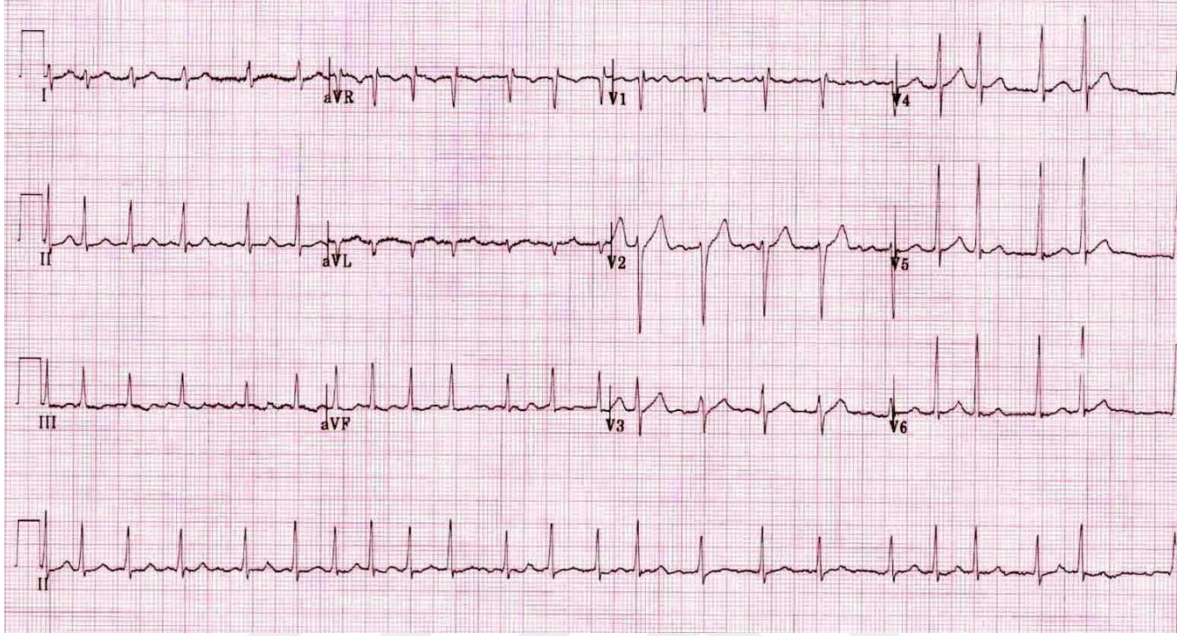
- Elektrofizyolojik anormallikler, genetik nedenler; otomasite artışı (fokal AF), kanalopati
- Atriyumu tutan inflamatuvar veya infiltratif hastalıklar; perikardit, myokardit, amiloidoz
- Toksik maddeler; alkol, karbonmonoksit, zehirli gazlar
- Endokrin bozukluklar; hipertiroidi, feokromasitoma
- Atriyum basıncında artış; mitral ve triküspit kapak hastalığı, sistolik veya diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açan miyokard hastalığı, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, intrakardiyak tümörler veya trombüsler, ventrikül hipertrofisine yol açan aort ve pulmoner kapak hastalığı,
- Atriyum iskemisi; koroner arter hastalığı,
- Otonom tonus değişiklikleri; parasempatik yada sempatik aktivite artışı
- Postoperatif; kardiyak, pulmoner veya özefagus cerrahisi,
- Nörojenik; subaraknoid kanama, hemorajik olmayan major inme,
- Konjenital kalp hastalıkları; özellikle atriyal septal defekt, büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonu veya Fontan ameliyatından sonrası

2.6. Atriyal Fibrilasyon Tanısı

AF tanısı EKG de tipik AF paterni gösterilmesini gerektirmektedir: tamamen irregüler RR intervali, görülebilir, belirgin P dalgası olmaması (Şekil 2.2). En az 30 sn süren epizod tanısaldır. AF'li bireyler semptomatik veya asemptomatik (sessiz AF) olabilir.

Sessiz, tespit edilmemiş, inme ve ölüm gibi ciddi sonuçları olan AF yaygındır. EKG'de AF tanısı konulmuşsa, sonraki EKG; semptomlar değişmişse yada yeni semptom

varsa, AF progresyon şüphesi varsa, ilaçların ventrikül hızı üzerine etkisini monitörize etmek için, ritim kontrolü için antiaritmik ilaç yada yapılan katater ablasyonun etkisini monitörize etmek için gereklidir.



Şekil 2.2 Atriyal fibrilasyonda EKG

Sessiz atriyal fibrilasyon için tarama

Özellikle yaşlı popülasyonda ve kalp yetmezliği olan hasta bireylerde tanı almamış AF yaygındır (Davis 2012). Yaşlı popülasyonda (>65 yaş) sessiz AF için fırsatçı EKG taraması maliyet etkindir, benzer sonuç diğer risk altındaki popülasyonlarda tek derivasyonlu EKG kullanımı ile de gösterilmiştir (Aronsson 2015).

Paroksizmal AF çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Tekrarlayan günlük EKG kayıtları seçilmemiş 75 yaş üstü bir İsveç popülasyonunda sessiz, asemptomatik paroksizmal AF tespitini arttırmıştır (Kirchhof P 2009, Engdahl 2013). Paroksizmal AF’de, uzamış sürekli olmayan kayıtlar AF tespitini kolaylaştıracaktır. 7 günlük Holter EKG kaydının veya günlük ve semptom ile aktive edilen olay kayıtlarının AF hastalarının yaklaşık %70’inde aritmiyi tespit ettiği ve AF yokluğu için negatif öngördürücülük oranının %30 ile 50 arası olduğu tahmin edilmiştir (Kirchhof 2007).

Kalıcı pacemakerlar veya defibrilatörler devamlı atriyal ritim monitörizasyonu sağlayabilmektedir. Bu teknoloji ile yüksek atriyal hız epizodları (AHRE) tespit edilebilir. İncelenen popülasyonun risk profiline bağlı olarak, pacemakerı olan hastaların %10-15’inde tespit edilmiştir (Healey 2012). AHRE, aşikar AF riskinde ve iskemik inme yada

sistemik emboli riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. AHRE'li hastalarda inme riski AF'li hastalardaki inme riskinden daha az görülmektedir, AHRE'lerin hepsi AF'yi göstermez (Hindricks 2010). Pacemakerlar ve implante cihazlar AHRE açısından sorgulanması, AHRE'li hastalar inme risk faktörleri ve aşikar AF için EKG monitorizasyonunu içeren ileri değerlendirme yapılmalıdır (Kirchhof 2012).

Zamanlama, süre, monitör metoduna bağlı büyük farkla birlikte; kademeli EKG monitörizasyonu ile inmeden sağkalanların %24'ünde AF tespit edilmiştir (Sposato 2015), başka bir metaanalizde bu oran %11.5 dir (Kishore 2014). İnmeden sağkalanlarda, beş adet günlük kısa dönemli EKG, takiben bir adet 24 saatlik Holter EKG ve daha sonra diğer bir 7 günlük Holter EKG şeklinde yapılan kademeli yaklaşımda her bir yöntem AF tespit oranını benzer oranda artırmaktadır (Jabaudon 2004). İskemik inmeden sağkalan tüm hastalarda uzun süreli EKG monitörizasyonu yapmak uygundur.

2.7. Klinik Takip

2.7.1. İlk değerlendirme

Şüpheli veya bilinen AF'si olan hastalardan ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalıdır (Tablo 2.5). Klinik değerlendirme eşlik eden durumların değerlendirilmesi, AF paternin belirtilmesi, inme riskinin hesaplanması, AF ilişkili semptomlar, AF ilişkili tromboembolizm ya da LV disfonksiyonu gibi komplikasyonlar açısından değerlendirilmesini içermelidir. AF hastalarının akut tedavisi semptomların ortadan kaldırılmasına ve AF ile ilişkili riskin değerlendirilmesine yönelik olmalıdır. AF'li hastalar daha düşük yaşam kalitesine sahiptir; letaji, çarpıntı, dispne, göğüste daralama, uyku bozukluğu ve psikososyal sıkıntı yaşamaktadırlar. Semptom değerlendirmesi bakımından, EHRA, semptomların ciddiyetini tanımlamak için EHRA skorunu önermektedir (Kirchhof 2007) (Tablo 2.6.). Ayrıca, inme riskinin hesaplanmasını ve AF'ye yatkınlaştıran durumların ve aritminin komplikasyonlarının araştırılmasını içermelidir.

Tablo 2.5 Şüpheli veya bilinen AF'si olan hastaya sorulacak konu ile ilgili sorular

Nöbet sırasında kalp ritmi düzenli mi düzensiz mi hissediliyor?
Egzersiz, heyecan veya alkol alımı gibi herhangi bir hızlandırıcı faktör var mı?
Orta veya ağır düzeyde ataklar sırasında herhangi bir semptom var mı? – şiddet CCS-SAF skoruna benzer EHRA skoru kullanılarak ifade edilebilir?
Nöbetler sık mı yoksa seyrek mi ve uzun mu yoksa kısa mı?
Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, inme, diyabet veya kronik pulmoner hastalık gibi bir eşlik eden hastalık öyküsü var mı?
Alkol kötüye kullanımı alışkanlığı var mı?
Ailede AF öyküsü var mı?

Tablo 2.6 Modifiye EHRA semptom skalası

Modifiye EHRA skoru	Semptomlar	Tanım
1	Semptom yok	AF herhangi bir semptoma neden olmaz
2a	Hafif	AF ilişkili semptomlar, normal günlük aktiviteyi etkilemez
2b	Orta	AF ilişkili semptomlar normal günlük aktiviteyi etkilemez, ama hasta semptomlardan rahatsızdır.
3	Şiddetli	Normal günlük aktivite, AF ilişkili semptomlardan etkilenir
4	Özürlülüğe yol açan semptomlar	Normal günlük aktivite gerçekleştirilemez

2.7.2 Tanısal değerlendirme

Tanısal çalışmayı başlangıçtaki ortaya çıkış biçimi belirler. AF tipini belirlemek için aritmi epizodununun başlama zamanı tespit edilmelidir. AF süresi 48 saatin altında olan çoğu hastada inme riski olmaksızın düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kardiyoversiyon yapılabilir. Eğer AF süresi >48 saat ise veya başlama süresi şüpheli ise, akut rahatsızlığı olan hastalardaki zorluğuna ve acil koşullarda temininin zor olmasına rağmen, transözefageal ekokardiyografi kardiyoversiyon öncesi intrakardiyak trombüsü dışlamada kullanılabilir. Transtorasik ekokardiyografi alınacak klinik kararlara yönlendirme açısından yararlı bilgiler sağlamakla beraber LAA trombüsünü dışlayamaz. TÖE kalp kapak hastalıklarını değerlendirmede ve kardiyoversiyon veya katater ablasyon öncesi özellikle LAA da olmak üzere intrakardiyak trombüsü dışlamada yararlıdır (Bartel 2001)

AF'si ve akut kalp yetersizliği semptomları olan hastalarda acil hız kontrolü ve sıklıkla kardiyoversiyon gerekmektedir. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda LV ve valvüler işlevlerin ve sağ ventrikül basıncının değerlendirilmesi amacıyla acil bir ekokardiyografi yapılmalıdır.

Serebral iskemi belirtileri olan veya inmesi olan AF'li hastalarda çoğunlukla acil beyin bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile hızlı bir inme tanısı ve akut tedavi ve uzun dönem antikoagülasyon kararlarını desteklemede gereklidir.

Hastalar inme riski açısından değerlendirilmelidirler. Kardiyoversiyon gerekmeyen (örn., AF 24-48 saat içinde sonlanan) ve tromboembolik komplikasyon riski düşük olanlar (hiçbir inme risk faktörünün bulunmaması) hariç çoğu AF hastası antikoagülasyona ihtiyaç duyacaktır.

Semptomlar ve komplikasyonların ilk tedavisinden sonra, AF'nin altta yatan sebepleri araştırılmalıdır. 12 derivasyonlu EKG, AF şüphesi varsa tanı koymada, AF hızını belirlemede, iletim defektini, iskemi ve yapısal kalp hastalığı işaretlerini taramak için önerilir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) tüm AF hastalarında tedavi kararını yönlendirmede önerilmektedir. TTE; yapısal kalp hastalıklarını (örn. valvuler hastalıklar) belirlemede, LV boyut ve fonksiyonunu (sistolik ve diyastolik), atriyum boyutları ve sağ ventrikül fonksiyonunu değerlemede önerilir. Tiroid ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tam kan sayımı, proteinüri analizi, kan basıncı ölçümü ve diabetes mellitus testi (çoğunlukla bir açlık glukoz düzeyi ölçümü) faydalıdır. AF'li hastalarda ambulatuvar EKG monitörizasyonu ile AF hastalarında hız kontrolünün yeterliliği, semptomların AF rekürensi ile ilişkisi değerlendirilebilir. Koroner arter hastalığı semptomları veya risk faktörleri olan hastalarda stres testi yapılması uygundur. LV işlev bozukluğu ve/veya miyokard iskemisi semptomları olan hastalar koroner anjiyografi için değerlendirilmelidir.

2.7.3 İzlem

AF hastası izleminde; başlangıç değerlendirmeleri ve uygun tedaviyi yapılandırmanın yanı sıra, izlem için yapılandırılmış bir plan önerilmektedir. AF hastası izlemi sırasında takip edilmesi gereken durumlar;

- Antikoagülasyon endikasyonu açısından, risk profilinde değişiklik var mı (örn. yeni diyabet veya hipertansiyon)?

- Antikoagülasyon gerekli mi – yeni risk faktörleri gelişmiş midir veya antikoagülasyon ihtiyacı devam ediyor mu (örn.düşük tromboembolik riski olan hastada kardiyoversiyon sonrası)?
- Hastanın semptomları tedavi ile düzelmiş mi; düzelmemişse başka bir tedavi seçeneği düşünülmeli midir?
- Proaritmik riski veya proaritmik belirtileri var mı; varsa, antiaritmik ilaç dozu azaltılmalı mı veya başka bir tedaviyle değiştirilmeli midir?
- Antiaritmik ilaçlara rağmen, paroksizmal AF ısrarcı/ kalıcı forma ilerlememiş mi, bu durumda, başka bir tedavi düşünülmeli midir?
- Hız kontrolü sağlanmış mı; istirahat ve egzersiz sırasında kalp hızı hedefine ulaşılmış mıdır?

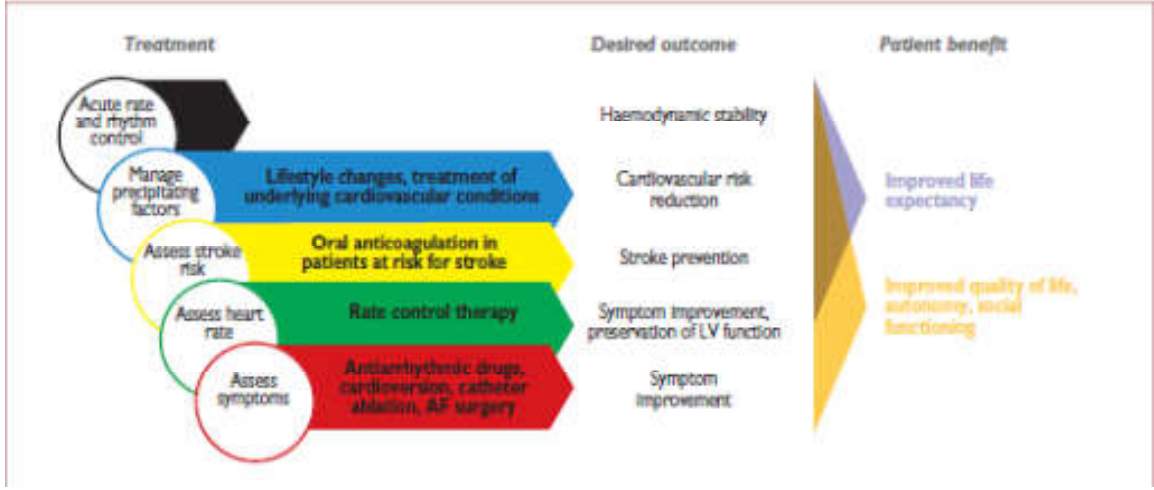
İzlem vizitlerinde, 12 derivasyonlu EKG, ritmin ve hızın dökümanite edilmesi ve hastalık ilerlemesinin araştırılması için kaydedilmelidir. Antiaritmik ilaç tedavisi alan hastalarda, PR, QRS veya QT aralıklarının uzaması potansiyel proaritmik EKG öncülerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Herhangi bir semptom kötüleşmesi gelişirse, kan testlerinin tekrar edilmesi, EKG kayıtlarının alınması ve yeniden bir TTE yapılması düşünülmelidir.

Antikoagülasyon, hız kontrol ilaçları, antiaritmik ilaçlar veya girişimsel tedavi seçenekleri, farklı tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları hakkında hasta tam olarak bilgilendirilmelidir. Ayrıca “lone AF” yada idiyopatik AF’si olan hastaların, kardiyovasküler hastalık dışlandıktan sonra, iyi prognoz hakkında bilgilendirilmesi gerekir.

2.8. Atriyal Fibrilasyon Hastalarının Entegre Tedavisi

Yeni tanı almış AF li hastalarda yapılan ilk değerlendirme beş ana alana yönelik olmalıdır:

- (1) Hemodinamik instabilite yada sınırlayıcı, şiddetli semptomlar, (2) hızlandırıcı faktörlerin (tirotoksikoz, sepsis, postoperatif AF) ve altta yatan kardiyovasküler durum, (3) inme riski ve antikoagülasyon gerekliliği, (4) kalp hızı ve hız kontrolü tedavisi ihtiyacı, (5) semptom değerlendirilmesi ve ritim kontrol tedavisi ihtiyacı (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. AF hastalarının akut ve kronik yönetimi

2.8.1. Atriyal fibrilasyon hastalarında inmenin önlenmesi için tedavi uygulanması

Oral antikoagulan tedavi AF hastalarında iskemik inmelerin çoğunu engelleyebilir ve yaşam süresini uzatabilir.

AF hastalarında inme riskinin CHA₂DS₂VASc risk skoruna dayanarak tahmin edilmesini önerilmektedir (Lip 2010). Klinik inme risk faktörleri bulunmayan hastalarda OAK tedavisine ihtiyaç yokken, erkeklerde CHA₂DS₂VASc skoru 2 ve üzerinde ve kadınlarda 3 ve üzerinde olanlarda net bir şekilde yarar görecektir (Tablo 2.7). Tek bir klinik risk faktörü bulunan (CHA₂DS₂VASc skoru erkeklerde 1, kadınlarda 2) birçok hastada daha düşük mutlak inme riski, kanama riski ve hasta tercihi arasındaki denge sağlanarak, OAK tedaviden yarar görecektir (Şekil 2.4.)

İnme için diğer daha az belirlenmiş risk faktörleri şunlardır; unstabil INR ve vitamin K antagonistleri ile düşük TTR, önceki kanama yada anemi, aşırı alkol kullanımı ve diğer düşük hasta uyumunu gösteren markerlardır (KBH, artmış high sensitif troponin, artmış pro-BNP).

Ağırlıklı olarak VKA tedavisi altında olanlar için bir çok kanama risk skoru geliştirilmiştir. Bunlar HAS-BLED (Tablo 2.8.), ORBIT ve son zamanlarda seçilmiş biyomarkerları kullanan ABC kanama skorunu içerir (Fang 2011). Kanama risk faktörleri genellikle inme risk faktörleri ile örtüşmektedir. Mesela ileri yaş AF'li hastalarda hem iskemik inme hem de kanamanın en önemli prediktörlerinden biridir (Hijazi 2016). Yüksek bir kanama riski OAK kullanımını bırakmaya neden olmamalıdır. Aksine kanama risk faktörleri tespit edilmeli ve tedavi edilebilir nedenler düzeltilmelidir.

Tablo 2.7 CHA₂DS₂-VASc skoru

Risk faktörleri	Puan
Konjestif kalp yetmezliği (kalp yetmezliği semptom/belirtileri yada azalmış LVEF kanıtı)	1
Hipertansiyon (en az iki ölçümde istirahat KB>140/90 yada antihipertansif tedavi alıyor olmak)	1
75 yaş ve üzeri	2
Diyabetes mellitus(açlık kan şekeri>125mg/dk yada Oral antidiyabetik ilaç/ insulün tedavi altında olmak)	1
Geçirilmiş inme, TIA yada tromboembolizm	2
Vasküler hastalık (geçirilmiş MI, PAH yada aortik plak)	1
65-74 yaş	1
Kadın cinsiyet	1

Tablo 2.8 HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler

	Klinik özellik	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer işlevi (her biri 1 puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR(1
E	Yaşlılar (yaş>65)	1
D	İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2
		Max 9 puan

VKA

Varfarin ve diğer vitamin K antagonistleri AF'li hastalarda kullanılan ilk antikoagulanlardır. VKA tedavisi kontrol grubuyla (ASA yada tedavi almayan) karşılaştırıldığında inme riskini üçte iki oranında, ölümü dördte bir oranında azaltır (Hart 2007). VKA'lar dünya genelinde çok sayıda hastada iyi sonuçlarla kullanılmaktadır, bu YOAK çalışmalarının varfarin kolunda yansıtılmıştır (Graham 2015). VKA kullanımı dar terapötik aralık, sık münitorizasyon ve doz ayarlaması gerektirmesi nedeniyle kısıtlıdır, ama VKA'lar TTR yeterli olduğunda AF'li hastalarda inme önlenmesinde etkilidir. Klinik parametreler VKA tedavisinde uygun TTR'yi başarması muhtemel hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir (Apostolakis 2013). Bu SAME-TT₂R₂ skorunda özetlenmiştir. VKA'lar şu anda romatizmal mitral kapak hastalığı ve/veya bir mekanik kalp kapak protezi olan AF'li hastalarda güvenliği belirlenmiş tek tedavidir (Eikelboom 2013).

YOAK'lar, direkt trombin inhibitörü dabigatran ve faktör Xa inhibitörü apiksaban,

Edoksaban ve rivoroksabanı içermektedir ve AF'de inme önlenmesinde VKA'lara alternatif olmaya uygundur. Klinik pratikte kullanımları hızla artmaktadır. Tüm YOAK'lar düzenli antikoagulan monitörizasyonu gerektirmeden tahmin edilebilir bir etkiye sahiptir.

Apiksaban

ARISTOTLE çalışmasında, varfarinle karşılaştırıldığında, apiksaban (5 mg günde 2 kez) ile inme veya sistemik emboli %21 oranında, major kanamayı %31, tüm nedenli ölümden %11 azalma izlenmiştir (Granger 2011). Hemorajik inme ve intrakranial hemoraji oranları apiksabanla daha düşüktü. Gastrointestinal kanama oranları her iki tedavi kolunda benzerdi (Hylek 2014). Apiksaban AF'li hastalarda ASA ile karşılaştırılan tek YOAK'dır, apiksaban ASA ile karşılaştırıldığında inme veya sistemik emboli %55 oranında, önemli ölçüde azaltmakla beraber major kanama veya intrakranial hemoraji oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Flaker 2012).

Dabigatran

RELY çalışması, varfarinle karşılaştırıldığında, dabigatran 150 mg günde iki kez, major kanama olaylarında anlamlı fark olmadan inme ve sistemik emboli %35 oranında azalma izlenmiştir (Connolly 2010). Dabigatran 110 mg günde iki kez, major kanama riski %20 daha az olmakla beraber, inme ve sistemik emboliden korunmada varfarine eşdeğer bulunmuştur.

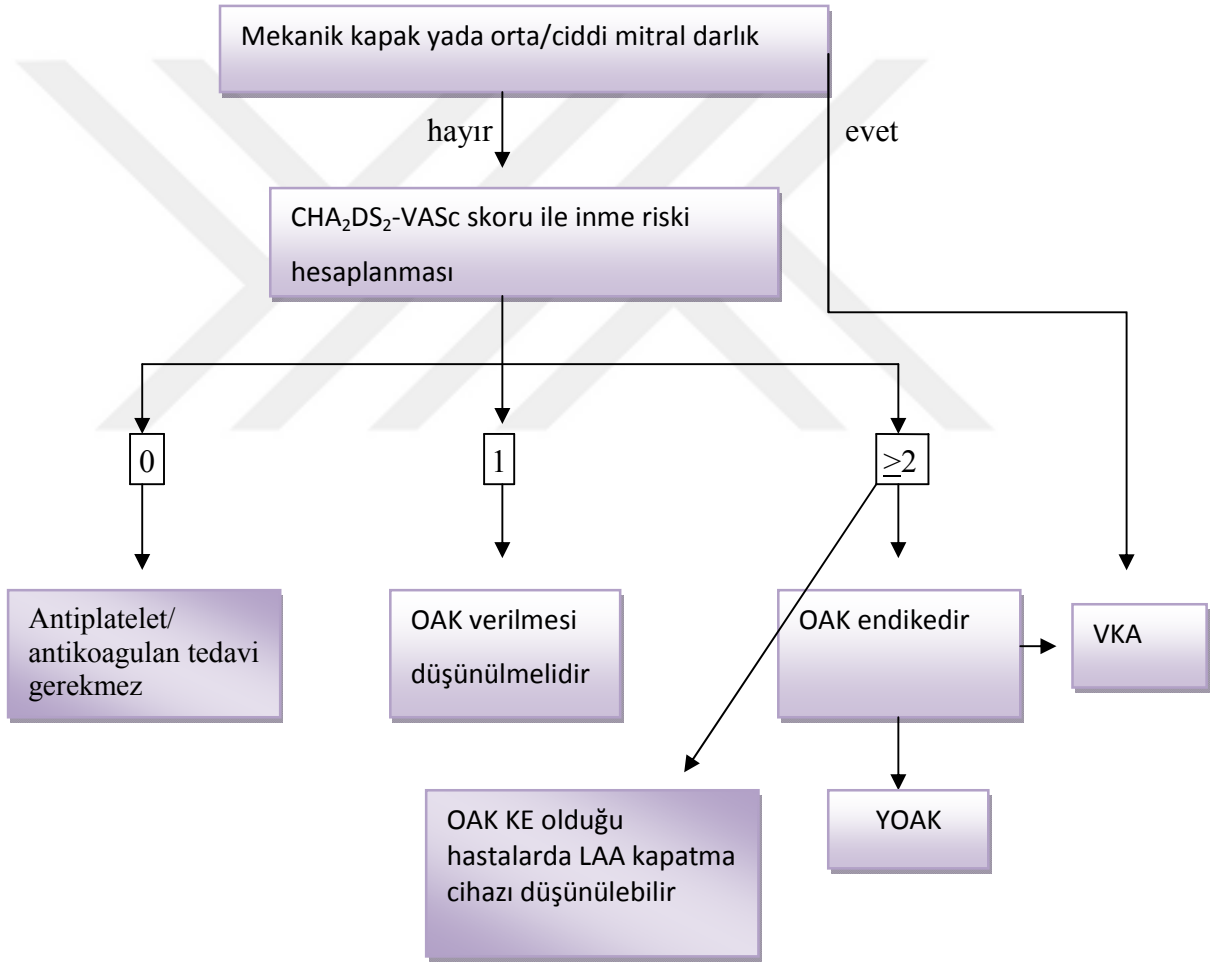
Her iki dabigatran dozunda hemorajik inme ve intrakranial kanama anlamlı azalma olmuştur. Dabigatran 150 mg günde iki kez (b.i.d.) iskemik inmede %24 oranında ve vasküler mortalitede %12 oranında anlamlı azalma gerçekleşmiş, fakat gastroentestinal kanama %50 oranında anlamlı olarak artmıştır. Her iki dabigatran dozunda da miyokart enfarktüsünde anlamsız bir sayısal (%28'lik) artış gözlenmiştir (Connolly 2010).

Edoksaban

ENGAGE AF TIMI 48 çalışması, edoksaban 60 mg günde bir kez (o.d.) ve edoksaban 30 mg (o.d.) varfarinle karşılaştırılmıştır (Ruff 2015). Edoksaban 60 mg (o.d.) varfarine eşdeğer bulunmuştur. Edoksaban 60 mg (o.d.), varfarinle karşılaştırıldığında inme veya sistemik emboli %21 oranında anlamlı azalma, major kanama olaylarında %20 oranında anlamlı azalma görülmekle beraber edoksaban 30 mg (o.d.)'da inme veya sistemik emboliyi önlemede varfarine eşdeğerdir ama major kanama oranında %53 oranında anlamlı azalma gösterilmiştir. Varfarinle karşılaştırıldığında, edoksaban 60 mg (o.d.) ve edoksaban 30 mg (o.d.)'a randomize edilen hastalarda kardiyovasküler ölümden azalma görülmüştür. AF'de inmeyi önlemede yüksek doz rejimi onaylanmıştır.

Rivoksaban

ROCKET-AF çalışmasında, hastalar rivaroksaban 20 mg (o.d.) (CrCl 30-49 mL/min ise 15 mg) ya da varfarine randomize edilmiştir (Patel 2011). Rivaroksaban inme ve iskemik emboli varfarine tedavi amacına yönelik analizlerde eşdeğer bulunmuş ve protokole göre tedavi analizinde inme veya iskemik embolide %21 azalmayla istatistiksel olarak üstünlük sağlamıştır. Rivoraksaban mortaliteyi, iskemik inmeyi ya da major kanama olay oranlarını varfarinle karşılaştırıldığında azaltmamıştır. Varfarinle karşılaştırıldığında, gastrointestinal kanama olaylarında artış vardır ama hemorajik inme ve intrakraniyal kanamada anlamlı derecede azalma görülmüştür (Camm 2016)



Şekil 2.4. AF’de inmenin önlenmesi

2.8.2. AF’de hız kontrolü tedavisi

Hız kontrolü AF’li hastaların yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve çoğunlukla AF ilişkili semptomları düzeltmede yeter olmaktadır. İnme önlenmesi ve ritim kontrolü ile karşılaştırıldığında, hız kontrolü tedavisi en iyi tipi ve yoğunluğu hakkında bilgi veren,

çoğu kısa süreli çapraz çalışma ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerle, az sayıda güçlü kanıt mevcuttur (Segal 2000). Farmakolojik hız kontrolü akut yada uzun vadeli hız kontrolü beta blokerler, digoksin, kalsiyum kanal blokerler diltiazem ve verapamil, yada kombinasyon tedavisiyle sağlanabilir (Tablo 2.9.)

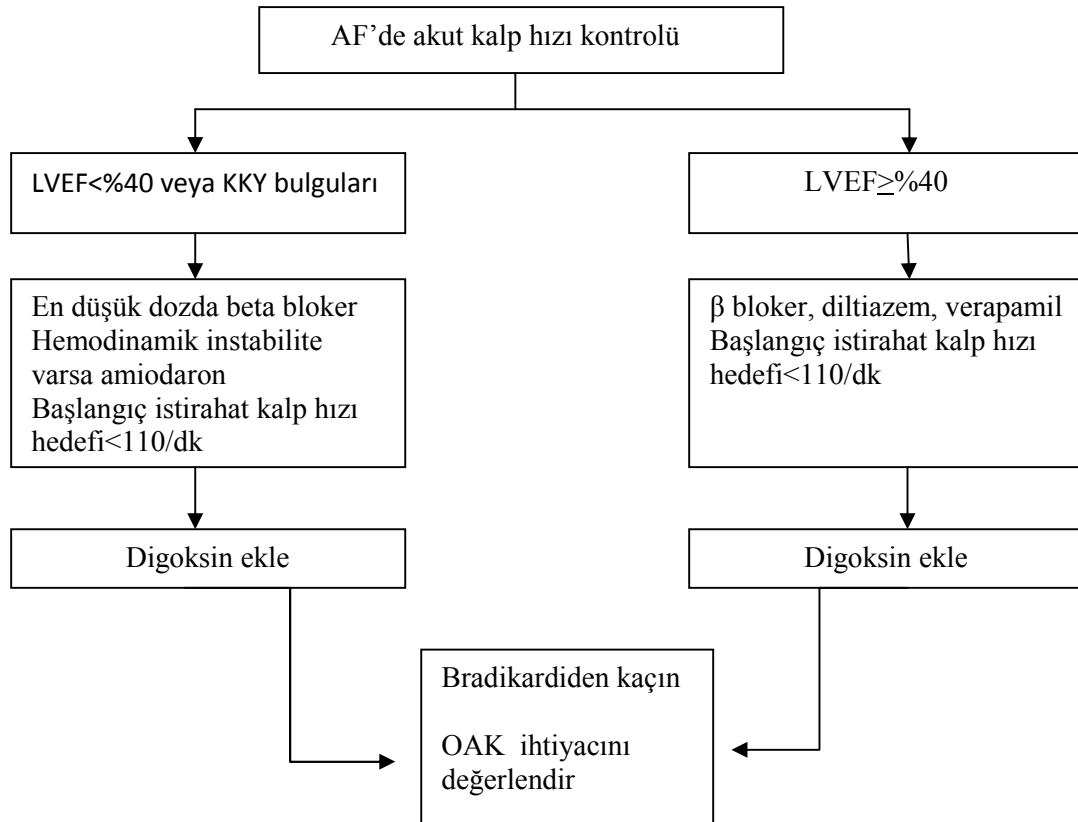
Tablo 2.9. AF’de hız kontrol tedavisi

Tedavi	Akut iv hız kontrolü	Kronik oral hız kontrolü	Yan etki	Yorumlar
β blokerler				
Bisoprolol	-	1.25-20 mg	En sık letarji, baş ağrısı, periferik ödem, gis rahatsızlık, baş dönmesi. Advers olay bradikardi, av blok, hipotansiyon	Astımlı hastalarda beta-1 selektif ajanlar önerilir. Akut kalp yetersizliği ve şiddetli bronkospazmda kontraendikedir
Karvedilol	-	3.125-50 mg b.i.d		
Metoprolol	2.5-10 mg iv bolus	100-200mg/gün		
Nebivolol	-	2.5-10mg /gün		
Esmolol	0.5mg/1 dk da iv bolus, 0.05-0.25mcg/kg/dk	-		
Kalsiyum kanal blokerleri				
Diltiazem	15-25 mg iv bolus	60 mg t.i.d max 360 mg/gün	Baş dönmesi, letarji, gis rahatsızlık, ödem. Advers olay bradikardi, av blok, hipotansiyon	Hepatik ve renal yetersizlikte doz azaltılmalı, LVEF<%40 ise kontraendikedir
Verapamil	2.5-10 mg iv bolus	40-120 mg t.i.d		
Kardivak glikozidler				
Digoksin	0.5 mg iv bolus (0.75-1.5 mg/24 saat)	0.0625-0.25 mg/ gün	Gis rahatsızlık, bulanık görme, cilt döküntüsü	Aksesuar yol, ventriküler taşikardi ve çıkım yolu obstruksiyonu olan HKMP de kontraendikedir
Dijitoksin	0.4-0.6 mg iv bolus	0.05-0.3 mg / gün		
Özel endikasyonlar				
Amiodaron	300 mg 250 ml %5 dekstroz içinde 30-60 dk da inf	200 mg/ gün	Hipotansiyon, bradikardi, QT uzaması, bulantı, korneal depozit, pulmoner toksisite	Kombinasyon tedavisiyle kalp hızı kontrolü sağlanamazsa ek tedavi olarak verilebilir.

Bir dizi antiaritmik ilaç (amiodaron, dronadaron, sotalol ve bir dereceye kadar propafenon) hız sınırlayıcı özelliğe sahiptir ama bunlar sadece ritim kontrol tedavisi gerektiren hastalarda kullanılmalıdır.

2.8.2.1. Akut hız kontrolü

Akut yeni başlayan AF’de hastalar genellikle hız kontrol ihtiyacı gerektirmektedir. Artmış kalp hızının enfeksiyon, endokrin bozukluk, anemi ve pulmoner emboli gibi altta yatan nedenleri değerlendirilmelidir. Akut kalp hızı kontrolü için β -blokerler ve diltiazem/verapamil hızlı etki başlangıcı ve yüksek sempatik tonus üzerine etkinliği nedeniyle digoksine tercih edilir (Scheuermeyer 2004). İlaç seçimi ve hedef kalp hızı hastanın özelliklerine, semptomlarına, LVEF ve hemodinamik durumuna bağlıdır ama ılımlı bir hız kontrolünün başlangıç için kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Kombinasyon tedavisi gerekebilir (Şekil 2.5.). Düşük EF’li kalp yetmezliği olan hastalarda β blokerler, digital ve kombinasyonları kullanılabilir, diltiazem ve verapamil LVEF <40 olan hastalarda negatif inotrop etkiye sahiptir ve tercih edilmezler (Elkayam 1998). Kritik hastalarda ve sol ventrikül sistolik fonksiyonun ağır derecede bozulduğu, yüksek kalp hızının hemodinamik instabiliteye neden olduğu hastalarda intravenöz amiodaron kullanılabilir (Clemo 1998). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda acil kardiyoversiyon gerekebilir.



Şekil 2.5. AF’de akut kalp hızı kontrolü

2.8.2.2.Uzun dönem farmakolojik hız kontrolü

β blokerler

β blokerler, genellikle ilk tercih edilecek hız kontrolü ajanlarıdır (NICE guidelines 2016). İlginç biçimde sinus ritmindeki düşük LVEF'lu hastalarda prognostik yarar görülürken, AF'lilerde prognostik yarar bulunmamıştır. düşük LVEF'lu hastalarda prognostik yarar olmamasına rağmen, hız kontrolünün sonucu olarak semptomatik ve fonksiyonel düzelmeye dayanarak, yayınlanan çalışmalarda zararlı olmaması, tüm yaş gruplarında ve sinus ve AF'de iyi tolere edilmesi nedeniyle hız kontrolünde ilk basamak olarak kullanılması uygundur (Kotecha 2016) .

Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri

Verapamil veya diltiazem AF'li hastalarda makul hız kontrolü sağlamaktadır (Ulimoen 2013). Negatif inotropik etkileri nedeniyle düşük LVEF'lu hastalarda kaçınılmalıdır (Goldstein 1991). β blokerlerle karşılaştırıldığı, azalmış egzersiz kapasitesi ve artmış B tipi natriüretik peptid düzeyi olan korunmuş LVEF'lu düşük riskli hastalarda küçük bir çalışmada, aritmi ilişkili semptomları düzeltebilir (Nikolaidou 2009, Ulimoen 2014)

Digitaller

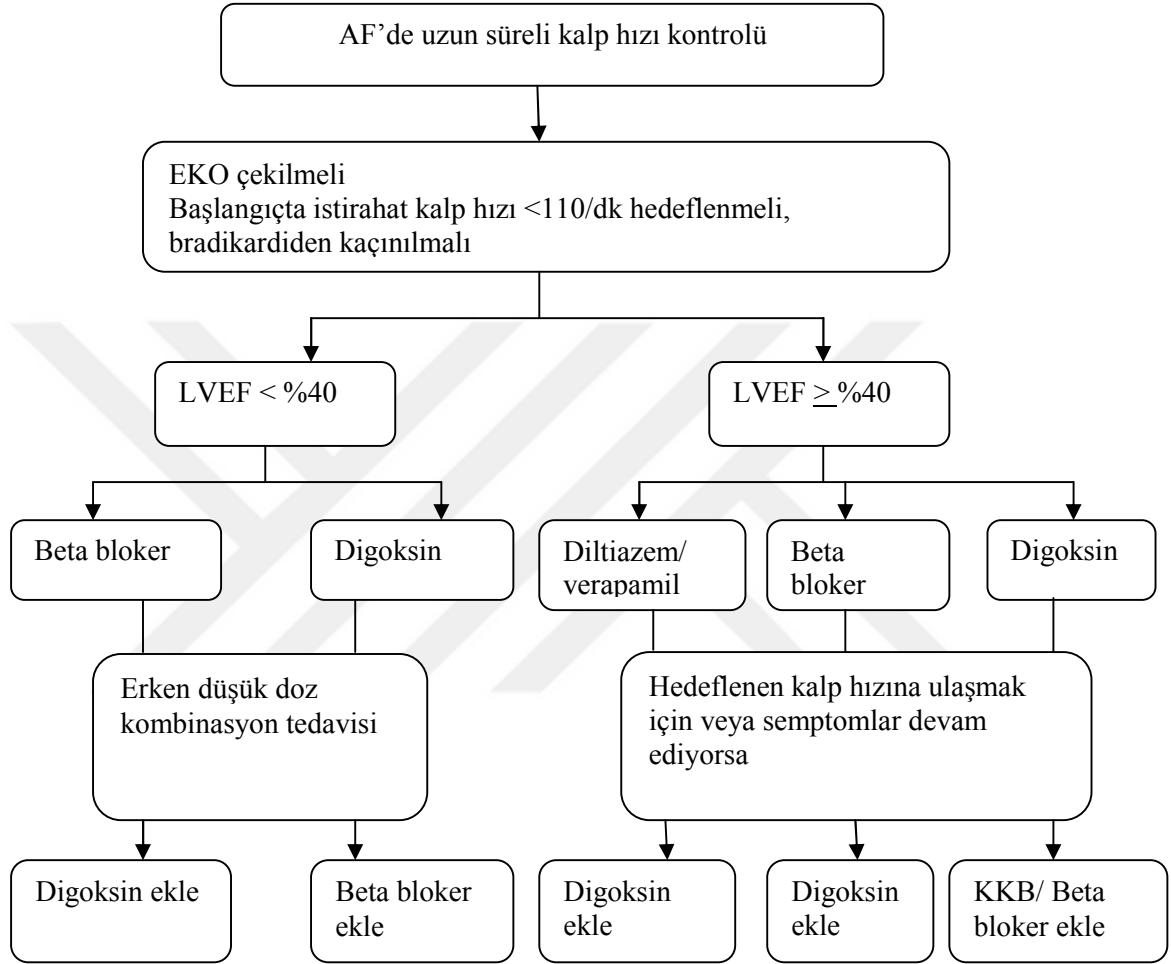
Kardiyak glikozidler, digoksin ve digitoksin, yaklaşık iki yüzyıldır kullanılmakla birlikte son 15 yıldır reçetelenmesi sürekli olarak azalmaktadır (Goldberger 2014). Randomize DIG çalışması, sinus ritmindeki düşük LVEF'lu hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında mortalite üzerine etkisi yoktu ama hastaneye yatışlarda azalma izlendi (The Digitalis Investigation Group 1997; Ahmed 2006). AF'li hastalarda digoksinin başa başa RKÇ'si bulunmamaktadır (Ziff 2016). Düşük LVEF'lu ve AF'li 47 hastanın alındığı çapraz mekanizmalı bir çalışmada, karvedilol ve digoksin arasında kalp hızı, kan basıncı, yürüme mesafesi ya da LVEF farkı yoktu, β blokerler daha yüksek yüksek B tipi natriüretik peptid düzeyleri ile sonuçlanmasına rağmen, karvedilol ve digoksin kombinasyonu LVEF'unu düzeltmiştir, digoksin bırakılması LVEF gerilemiştir (Khand 2003).

Amiodaron

Amiodaron son çare olarak hız kontrolünde yararlı olabilir. Amiodaron ilişkili fazla miktarda kalp dışı yan etkisi olması nedeniyle kalp hızı kombinasyon tedavisi ile kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılmak üzere yedek ajan durumundadır.

β bloker, diltiazem/ verapamil, digoksin yada kombinasyon tedavisi, hasta özellikleri ve hasta tercihi göz önüne alınarak bireysel olarak yapılmalıdır. Mevcut tüm

tedavilerin yan etki potansiyelleri vardır ve hastalar başlangıç olarak düşük bir dozla tedavi edilmeli ve semptomlarda düzelme sağlanana kadar doz titrasyonu yapılmalıdır. Günlük uygulamada, 110/dk'nın altında kalp hızı sağlamak için genellikle kombinasyon tedavisi gerektirmektedir (Şekil 2.6)



Şekil 2.6. AF'de uzun süreli kalp hızı kontrolü

AF' de kalp hızı hedefleri

AF'li hastalarda optimal kalp hızı hedefi belirsizdir. RACE II çalışmasında, kalıcı AF'li 614 hastayı hedef kalp hızı istirahatte <80/dk, ılımlı egzersizde <110/dk ya da ılımlı hız kontrolü <110/dk'ya randomize edilmiştir. Klinik olayların birleşimi, NYHA sınıfı yada hastaneye yatışta fark bulunamamıştır (Van Gelder 2010). Küçük kalp hızı farklılıkları ve randomizasyon yapılmamış olsa da AFFIRM ve RACE çalışmalarının birleştirilmiş analizlerinde de benzer sonuçlar alınmıştır (Van Gelder 2006).

Eğer hastalarda semptomlar devam ediyorsa, şikayetler özellikle yüksek hız veya düzensizlikle ilgiliyse, sıkı bir hız kontrolü hedefi uygulanmalıdır. Ventrikül hızı, asemptomatik veya semptomlar tolere edilebilir duruma gelene kadar azaltılmalıdır. Sıkı bir hız kontrol uygulaması benimsendiğinde (istirahatte kalp hızı <80 bpm ve orta düzeyde egzersiz sırasında hedef kalp hızı <110 bpm), duraklama veya bradikardinin değerlendirilmesi için 24 saatlik EKG Holter takibi yapılmalıdır. Semptomlar egzersiz ile ilgiliyse, egzersiz testi yapılabilir. Hız kontrolüne yönelik ilaçların seçimi yaşa, altta yatan kalp hastalığına ve tedavi hedefine bağlıdır. Sıkı hız kontrolü tedavisinde semptomatik kalan hastalarda, ritm kontrolü tedavisi düşünülebilir.

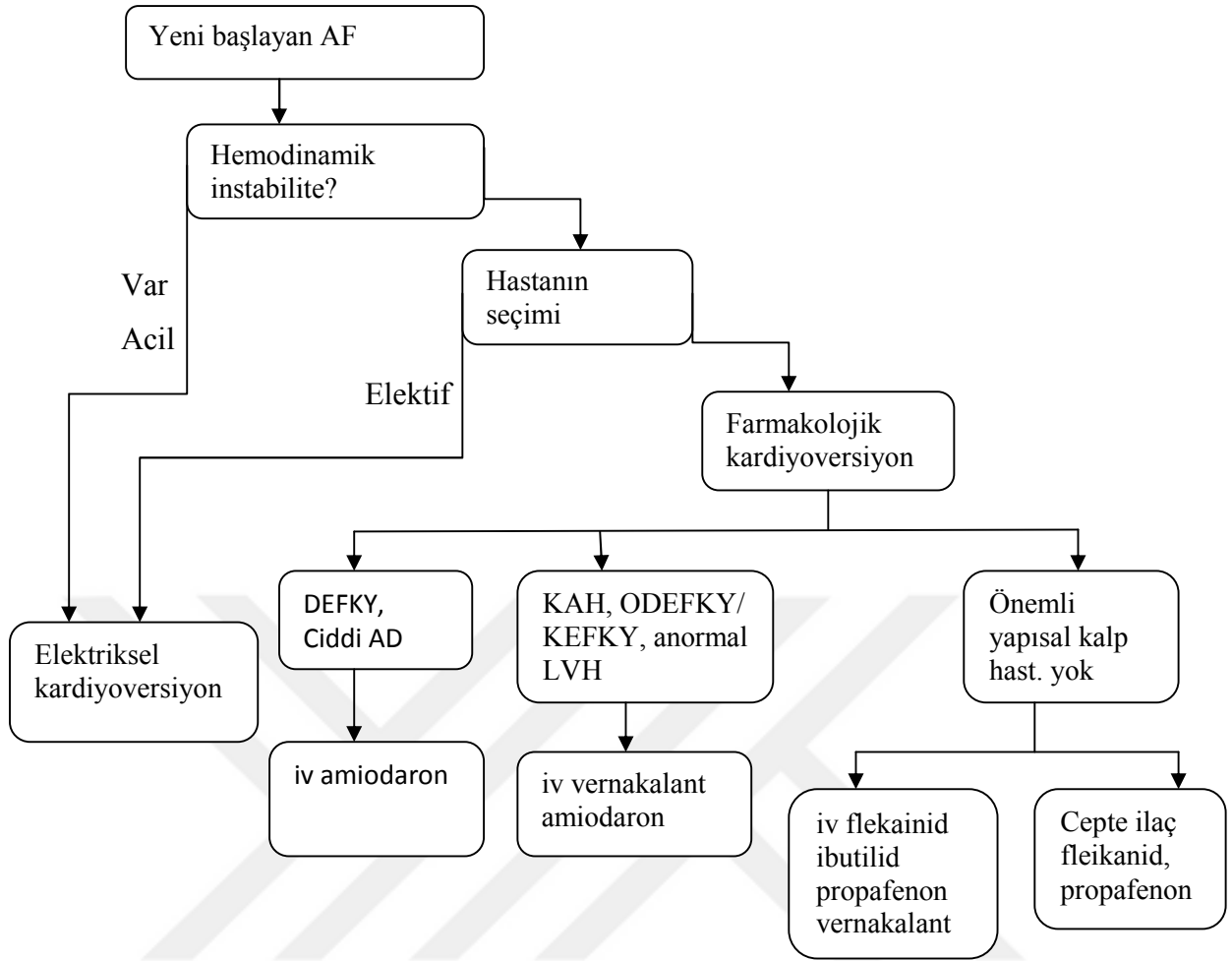
2.8.3. AF’de ritim kontrol tedavisi

Sinus ritmini yeniden sağlamak ve korumak AF yönetiminin tamamlayıcı parçalarından biridir. Antiaritmik ilaçlar plasebo ile karşılaştırıldığında sinus ritmini yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır (Kirchhof 2012). Antiaritmik ilaçlar başarısız olduğunda genellikle katater ablasyon yada kombinasyon tedavisi etkili olmaktadır (Arbelo 2014). Çoğu klinisyenin sinüs ritmini korumanın AF’li hastalarda sonuçları iyileştirdiğine inanmasına rağmen, tüm çalışmalar ritim ve hız kontrolü ile sadece hız kontrolü ile karşılaştırmakta ve nötr sonuçlar alınmıştır (Kotecha 2014). Ritim kontrol tedavisi, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik kalan AF hastalarında semptomları düzeltmek için endikedir.

2.8.3.1. Akut ritim kontrolü

Akut sinüs ritmi sağlamada antiaritmik ilaçlar (Farmakolojik kardiyoversiyon)

Çoğu AF epizodu saatler ya da günler içinde kendiliğinden sonlanmaktadır. Tıbbi açıdan gerekliyse (örn; ciddi hemodinamik bozukluk), hız kontrolü sağlanmasına rağmen semptomatik olan veya ritm kontrolü tedavisi seçilen hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonu antiaritmik bir ilacın bolus uygulanması ile başlanabilir (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Yeni başlayan AF’de ritim kontrolü tedavisi

Farmakolojik kardiyoversiyon ile yakın başlangıçlı AF’si olan hastaların yaklaşık %50’sinde sinüs ritmi sağlanmaktadır (Gitt 2013) (Tablo 2.10.).

Tablo 2.10. Farmakolojik kardiyoversiyon için kullanılan antiaritmik ilaçlar

İlaç	Uygulama yolu	İlk doz	Takip eden doz	Riskler
Flekainid	Oral iv	200- 300 mg 1.5- 2 mg/kg/10 dk	-	Hipotansiyon, 1:1 atriyal flutter, QT uzaması. İKH/ yapısal kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalı
Amiodaron	iv	5- 7 mg/kg/1-2 saat	50 mg/sa max 1g/24 sa	Flebit, hipotansiyon, bradikardi/AV blok

Propafenon	iv Oral	1.5- 2 mg/kg/10 dk 450- 600 mg	-	Hipotansiyon, 1:1 atriyal flutter, QRS uzaması. İKH/ yapısal kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalı
İbutilid	iv	1 mg/10 dk	1mg/10 dk	QT uzaması, polimorfik VT/ torsades de pointes. QT uzaması, hipokalemi, şiddetli LVH, düşük EF de kullanılmamalı
Vernakalant	iv	3 mg/kg/10 dk	2 mg/kg/ 10 dk	Hipotansiyon, sürekli olmayan VT, QRS uzaması. SKB<100mmhg, yakın zamanda AKS geçiren, NYHA III-IV KY olan, şiddetli AD hastalarda kullanılmamalı

Elektriksel kardiyoversiyon, sinüs ritmini sağlamada farmakolojik kardiyoversiyondan daha kısa sürede ve daha etkilidir, daha kısa hospitalizasyon sağlar (Lip 2014). Farmakolojik kardiyoversiyon, sedasyon veya aç kalma gerektirmemektedir. Farmakolojik kardiyoversiyon uygulanan hastaların; ventriküler aritmi, sinüs düğümü arresti yada atriyoventriküler blok gibi proaritmik durumların saptanması için antiaritmik ilaç uygulaması sırasında ve sonrasında bir müddet (ilaç eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar) gözlem ve EKG takibi gerekmektedir.

Flekainid ve propafenon, farmakolojik kardiyoversiyonda etkilidir, ancak kullanımları yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarla sınırlıdır (Bash 2012). İbutilid kullanımı da alternatiftir, ancak torsades pointes riski taşımaktadır (Stambler 1996). Vernakalant, iskemik kalp hastalığı olanların dahil olduğu hafif kalp yetmezliği (NYHA I/II) olan hastalara verilebilir, hipotansiyonu ve ciddi aort stenozu olan hastalarda kaçınılmalıdır (Simon 201). Amiodaron, kalp yetmezliği olan ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda kullanılabilir. Amiodaron intravenöz verildiğinde 8-12 saat sonra kalp

hızını 10-12 atım/dk yavaşlatır (Chevalier 2003). Amiodarone ve flekainid sinüs ritmi sağlamada sotaloldan daha efektif görülmektedir (Revinger 1998).

Beta blokerler, digoksin, diltizem, verapamil, sotalol ve ajmalinin ritim kontrolü sağlamada etkinliği gösterilememiştir ve farmakolojik kardiyoversiyonda önerilmemektedir (Camm 2010).

'Hap cepte' kardiyoversiyon

Seyrek semptomatik paroksizmal AF epizodları olan seçilmiş hastalarda, hastane ortamında güvenilirliği görüldükten sonra, oral flekainid (200- 300 mg) ya da propafenon (450-600 mg), sinüs ritmini sağlamak için evde hastalar tarafından uygulanabilir (Alboni 2004). Bu yöntem hastane temelli kardiyoversiyondan daha az etkilidir, ama pratik ve seçilmiş hastalara kontrol ve rahatlama sağlamaktadır (Saborida 2010).

Elektriksel kardiyoversiyon

Kardiyoversiyon antikoagulasyon verilmeyen hastalarda, antikoagulasyon verilmesi ile azalan, inme riski taşımaktadır (Hansen 2015). Kardiyoversiyon planlanan tüm hastalarda antikoagulasyonun derhal başlanması önemlidir (Stellbrink 2004). 48 saatin üzerinde veya süresi bilinmeyen AF si olan hastalarda elektif kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca antikoagulan verilmelidir. Kardiyoversiyon sonrası sol atriyum/LAA işlev bozukluğuna bağlı (atriyal stunning) tromboembolizm riski nedeniyle kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca antikoagulasyona devam edilmelidir (uzun dönem antikoagulan gerekmeyen hastalarda). İnme risk faktörleri bulunan hastalarda, kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmi devamından bağımsız olarak antikoagulan tedaviye yaşam boyu devam edilmelidir. Bu uygulama kontrollü çalışmalarda değerlendirilmedi, ama Finlandiya büyük gözlemsel verilerinden güvenli bulunmuştur (Nuotio 2014).

AF başlama süresi kesin olarak 48 saatin altında olan hastalarda, kardiyoversiyon i.v. UFH ile yapılabilir ve tedaviye heparin infuzyonu veya DMAH subkutan uygulaması ile devam edilebilir. İnme risk faktörleri olan hastalarda antikoagulan tedaviye kardiyoversiyon sonrası başlanmalı ve yaşam boyu devam edilmelidir. Antikoagulan olarak Varfarin tercih edildiyse INR terapötik düzeye gelene kadar (2.0-3.0) UFH veya DMAH devam etmelidir.

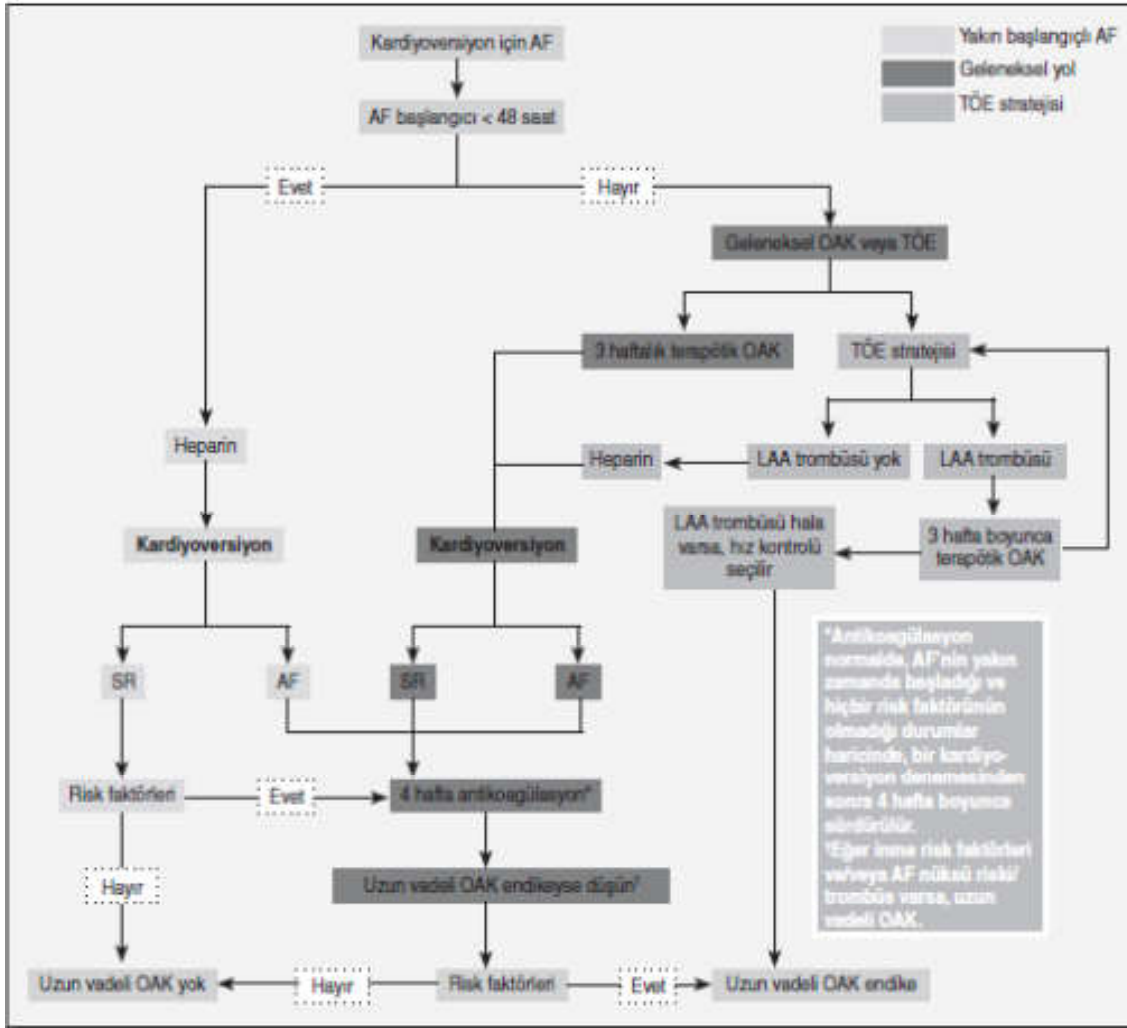
Hemodinamik olarak stabil olmayan ve AF süresi 48 saatten uzun olan hastalarda (anjina, miyokart enfarktüsü, şok veya pulmoner ödem) acil kardiyoversiyon yapılmalı ve

kardiyoversiyon öncesi UFH veya DMAH uygulanmalıdır. Kardiyoversiyondan sonra, antikoagulan tedavi başlanmalı ve varfarin tercih edildiyse heparin/DMAH INR terapötik düzeye (2.0-3.0) gelene kadar devam etmelidir. Antikoagulan tedavi süresi (4 hafta veya yaşam boyu) inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olacaktır.

Transözofageal ekokardiyogram kılavuzluğunda kardiyoversiyon

Kardiyoversiyon öncesi 3 haftalık antikoagulan tedavi dönemi, TÖE ile LA veya LAA'de trombüs yoksa kısaltılabilir. TÖE, LAA içindeki veya LA'nın herhangi bir yerindeki trombüsü göstermenin yanı sıra spontan eko-kontrast veya kompleks aort plağını da tanımlayabilir. Erken kardiyoversiyon gerektiğinde, kardiyoversiyon öncesi antikoagulan tedavi hasta tercihine veya olası kanama risklerine bağlı olarak verilemediğinde veya yüksek bir LA/LAA trombüs riski olduğunda TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon yöntemi deneyimli ekip ve uygun imkanlar mevcut ise 3 haftalık kardiyoversiyon öncesi antikoagülasyona alternatif olarak önerilmektedir (Klein 2001). Eğer TÖE'de LA trombüsü yoksa, UFH veya DMAH'a kardiyoversiyon öncesi başlanmalı ve VKA ile hedef INR'ye ulaşılan kadar devam edilmelidir.

Eğer TÖE'de sol atriyumda veya LAA'da bir trombüs saptanırsa, en az 3 hafta boyunca VKA (INR 2.0-3.0) tedavisi gereklidir ve bu süre sonunda TÖE tekrar edilmelidir. Eğer trombüs çözülmüşse, kardiyoversiyon yapılabilir ve kardiyoversiyondan sonra OAK yaşam boyu devam edilir. Eğer trombüs hala devam ediyorsa, özellikle AF ile ilgili semptomlar kontrol edildiğinde, ritm kontrol stratejisi yerine hız kontrolü stratejisi benimsenebilir çünkü kardiyoversiyon yapılması durumunda yüksek tromboemboli riski vardır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu

Senkronize doğru akım elektriksel kardiyoversiyon, hızlı ve etkili olarak AF'yi sinus ritmine döndürür. Yeni başlayan AF ile birlikte hemodinamik olarak stabil olmayan, devam eden miyokard iskemisi, kalp yetersizliği olan hastalarda yüksek ventrikül hızı farmakolojik ajanlara yanıt alınamadıysa acil elektriksel kardiyoversiyon seçilecek olan yöntemdir (Kirchhof 2005).

Başarılı elektriksel kardiyoversiyon, şok uygulamasından sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığının dökümantasyonu, AF sonlanması olarak adlandırılır.

Kardiyoversiyon risk ve komplikasyonları genel olarak tromboembolizm, aritmiler ve genel anestezi riskleri ile ilişkilendirilmektedir. Elektriksel kardiyoversiyon iv midazolam ve/veya propofol uygulanması ile sedatize edilen hastalarda güvenle yapılabilir. İşlem sırasında kan basıncı ve oksimetre monitörizasyonu yapılması önemlidir (Furniss 2015). Ayaktan elektriksel kardiyoversiyon, hemodinamisi stabil ve altta yatan ağır bir

kalp hastalığı olmayan hastalarda yapılabilir. İşlem sonrası hastanın taburculuk öncesi en az 3 saatlik EKG ve hemodinami takibi gerekmektedir.

Cilt yanıkları bazen görülebilmektedir. Özellikle yapısal kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda, sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda, yeterli bir kaçış ritmi olmayan uzamış sinüs arresti gelişebilir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi aritmiler hipokalemi, digitalis intoksikasyonu veya doğru olmayan senkronizasyon sonucu meydana gelebilir. Hasta sedasyonla hipoksik veya hipoventile hale gelebilir ancak hipotansiyon ve pulmoner ödem seyrekir.

Intravenöz atropin ya da isoproterenol ya da geçici transkutanöz pacing kardiyoversiyon sonrası gelişebilecek bradikardi ve asistoli için hazır bulundurulmalıdır. Bifazik defibrilatörler monofazik dalga formundan daha etkilidir ve bifazik defibrilatörlerin daha düşük enerji gereksinimi vardır (Mittal 2000). Anterior-posterior elektrod pozisyonu, anterolateral yerleşimli elektrodla göre daha güçlü bir şok alanı üretmektedir, ve sinüs ritmi sağlamada daha etkilidir (Alp 2000). Eğer ilk şok sinüs ritminin sağlanmasında başarılı olmazsa, elektrotlar yeniden yerleştirilmelidir ve kardiyoversiyon tekrarlanmalıdır.

Amiodaron, sotalol, ibutilid ya da vernakalant ile ön tedavi elektriksel kardiyoversiyon etkinliğini artırmaktadır, benzer etkiler flekainid ve propafenon içinde muhtemeldir. Beta blokerler, verapamil, diltiazem ve digoksin AF'yi sonlandırmaz ve elektriksel kardiyoversiyonu kolaylaştırır.

Implante kalp pilleri ve defibrilatörleri olan hastalarda kardiyoversiyon

Elektrotların pacemaker bataryasından en az 8 cm uzaklıkta olması ve anteroposterior yerleştirilmesi önerilir. AF'nin sonlandırılması için daha az enerji gerektirdiği için bifazik şoklar tercih edilmelidir. Kalp pili bağımlı hastalarda, pacing eşiğinde bir artış beklenmelidir. Kardiyoversiyon sonrası, cihaz fonksiyonu kontrol edilmelidir.

Kardiyoversiyon yapılacak hastalarda antikoagülasyon

Kardiyoversiyon, etkin antikoagülasyon veya TÖE ile trombüs olmadığının gösterilmesi ile oldukça azalan inme riski taşır (Hansen 2015). Kardiyoversiyon planlanan hastalarda bütün hastalarda antikoagülasyona derhal başlanması önemlidir (Stellbrink 2004). 48 saatten uzun süre AF semptomları olan hastalarda OAK kardiyoversiyondan 3 hafta önce başlanmalı ve sonrasında 4 hafta devam edilmelidir (uzun dönem antikoagülasyon gerekmeyen hastalarda) (şekil 2.5.). Erken kardiyoversiyon isteniyorsa,

TÖE sol atriyal trombüsü çoğunlukla dışlayabilir ve acil kardiyoversiyona imkan sağlar (Cappato 2014).

Kardiyoversiyon sonrası nöks

Elektriksel kardiyoversiyondan sonra meydana gelen nöksler;

- (1) Kardiyoversiyon sonrası ilk birkaç dakika içinde ortaya çıkan hızlı nöksler.
- (2) Kardiyoversiyon sonrası ilk 5 gün içinde ortaya çıkan erken nöksler.
- (3) Daha sonra gelişen geç nöksler.

AF nöksü riskini arttıran etmenler; yaş, AF süresi, önceki nöks sayısı, artmış LA boyutu veya azalmış LA fonksiyonu, koroner kalp hastalığı, pulmoner veya mitral kapak hastalığı varlığıdır. Uzun-kısa intervaller halinde gelen atriyal ektopik atımlar, yüksek kalp hızları ve atriyal iletimde varyasyonlar AF nöksü riskini arttırmaktadır. Amiodaron, flekainid, propafenon, ibutilid, sotalol gibi antiaritmik ilaçlar ile ön tedavi sinüs ritmi sağlama olasılığını arttırmaktadır.

2.8.3.2. Uzun dönem antiaritmik ilaç tedavisi

Antiaritmik ilaç tedavisinin amacı AF ilişkili semptomları düzeltmektir (Lafuente-Lafuente 2012). Bundan dolayı, uzun dönem antiaritmik tedaviye başlama kararı, semptom yükü, olası ilaç yan etkileri ve hasta tercihi dengesi gerektirmektedir. ESC 2010 AF kılavuzunda özetlenen antiaritmik ilaç tedavisi prensipleri hala geçerlidir ve uyulmalıdır;

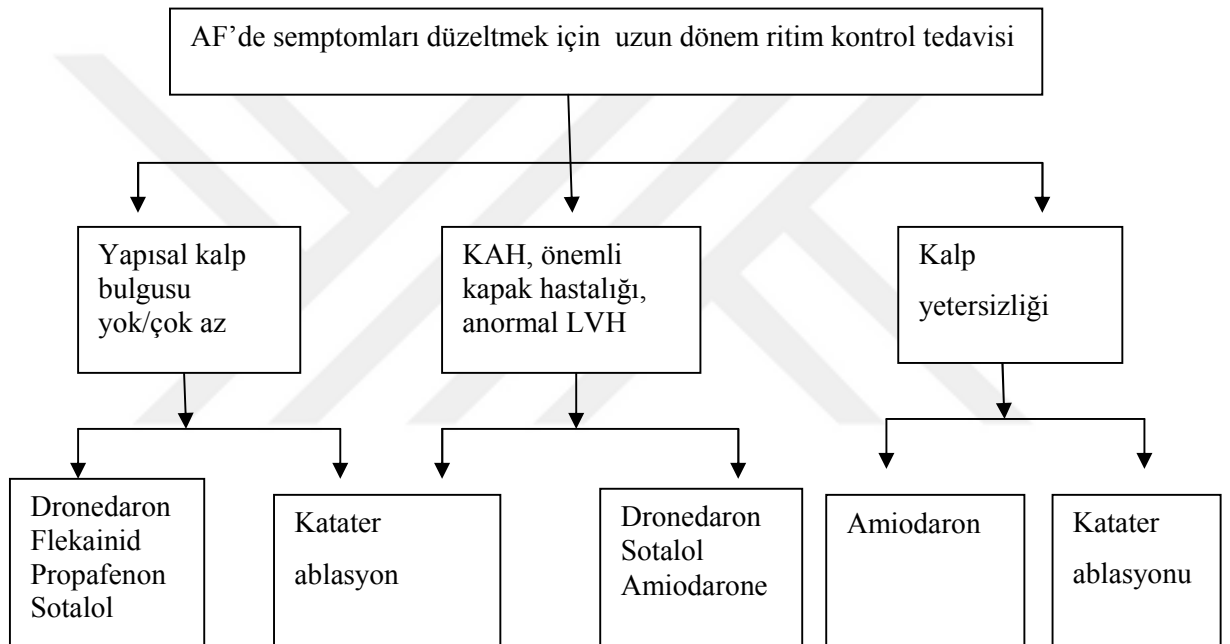
- Tedavi AF ilişkili semptomları azaltmayı hedeflemelidir.
- Sinüs ritmini korumada antiaritmik ilaçların etkinliği orta düzeydedir.
- Klinik olarak başarılı antiaritmik ilaç tedavisi AF rekürrensini ortadan kaldırmak yerine azaltabilir.
- Eğer bir antiaritmik ilaç başarısız olursa, başka bir ajanla klinik olarak kabul edilebilir cevap elde edilebilir.
- İlaçla indüklenen proaritmi ya da ekstrakardiyak yan etkiler siktir.
- Antiaritmik ilaç seçiminde öncelikle etkinlik değerlendirmeleri yerine güvenilirlik yol gösterici olmalıdır (Camm 2010)

Antiaritmik ilaç tedavisi, ilaçsız takiple karşılaştırıldığında sinus ritmini korumada iki kat faydalıdır (Lafuente-Lafuente 2012). Mortalite veya kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine farkedilir etkisi yoktur, ama ritmi kontrol tedavisi hastaneye yatışı hafifçe artırabilir (Kotecha 2014). Yan etki riskini azaltmak için, kısa süreli antiaritmik tedavi uygun görünmektedir. Örneğin, AF kardiyoversiyonu sonrası 4 haftalık kısa dönem

flekainid tedavisi iyi tolere edilir ve uzun dönem tedaviyle kıyaslandığında AF rekürrensi çoğunlukla (%80) önlenmiştir (Kirchhof 2012). Antiaritmik ilaç tedavisine ek olarak eşlik eden kardiyovasküler durumların yönetimi AF semptom yükünü azaltmaktabilir ve sinus ritmi korunmasını kolaylaştırabilir (Li 2014). Bunlar kilo verme, kan basıncı kontrolü, kalp yetmezliği tedavisi, kardiyorespiratuar egzersizleri içerir.

Uzun dönem antiaritmik ilaç seçimi

Antiaritmik ilaç tedavisinin güvenilirliği, antiaritmik ilaçların ilk seçimini belirler (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. AF'li semptomatik hastalarda ritim kontrolü tedavisi

Amiodaron etkili bir multikanal blokerdir, ventriküler hızı azaltır ve kalp yetmezliği olan hastalarda güvenlidir (Roy 2008). Torsades de pointes gelişebilmektedir, QT intervali ve TU dalgası tedavi sürecinde takip edilmelidir (Kirchhof 2009). Amiodaron genellikle, özellikle uzun dönem tedavide, ekstrakardiyak yan etkilere sahiptir, bu durumu başka antiaritmik tedavi için uygun olan hastalarda ikinci seçenek haline getirmektedir (Wolkove 2009). Amiodaron uzun biyolojik yarı ömrü nedeniyle epizodik kısa süreli tedavi için daha az uygun görünmektedir (Ahmed 2008) .

Dronedaron sinus ritmini korur, ventriküler hızı azaltır, kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışı ve en az bir ilişkili kardiyovasküler morbiditeye sahip paroksizmal ve

persistan AF ya da flutterı olan hastalarda kardiyovasküler ölümü önler (Singh 2007). Dronedaron, yakın zamanda dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda ve sinus ritmi sağlanmamış kalıcı AF'si olan hastalarda mortaliteyi artırır (Connolly 2011).

Flekainid ve propafenon tekrarlayan AF'yi önlemede etkilidirler (Alboni 2004). Yaşamı tehdit eden ventriküler aritmi riskini engellemek için, sadece kayda değer iskemik kalp hastalığı ya da kalp yetmezliği olmayan hastalarda kullanılmalıdır (CAST 1989). Flekainid ve propafenonun AF'yi 1:1 geçişli atriyal fluttera dönüştürme potansiyeli eş zamanlı atriyoventriküler düğüm blokajı sağlayan beta bloker, verapamil ya da diltiazem önceden uygulanması ile önlenmelidir.

Sotalol, amiodarona göre daha az etkili olmakla beraber AF rekürrensini önlemektedir (Fetsch 2004). Sotalol ile indüklenen proaritmi QT aralığının uzamasına ve/veya bradikardiye bağlı olarak gözlenir. QT uzaması ve anormal TU dalgaları için dikkatli EKG takibi yapılmalıdır. 500 ms üzerinde QT aralığına ulaşan hastalarda sotalol kullanımı durdurulmalı veya dozu azaltılmalıdır (Ka'a'b S 2013) (Tablo 2.11).

Tablo 2.11. Kardiyoversiyondan sonra sinüs ritmini korumak için kullanılan oral antiaritmik ilaçlar

İlaç	Doz	Kontraendikasyon	Kesilmesi gereken uyarı bulguları	AV nodda yavaşlama	Başlarken önerilen EKG takibi
Amiodaron	4 hafta 600 mg/gün, 4 hafta 400 mg/gün, sonra 200mg/gün	SAN veya AV nod, ileti bozukluğu olan ve QT uzatan ilaçlarla eş zamanlı kullanımda dikkatli olunmalı	QT uzaması >500msn	AF'de 10-12 atım/dk	Başlangıçta, 1. Hafta 4. hafta
Dronedaron	400 mg b.i.d	NYHA III- IV KY ve CrCl<30 mg/ml ise kontraendikedir	QT uzaması >500msn	AF'de 10-12 atım/dk	Başlangıçta, 1. hafta 4. hafta
Flekainid Flekainid SR	100-150 mg b.i.d 200mg/gün	CrCl<50 mg/ml, kc hastalığı, İKH varsa, LVEF azalmışsa kontraendike	QRS süresi başlangıç değerinin >%25 üzerine çıkması	-	Başlangıçta, 1. günde, 2-3. günde
Propafenon Propafenon SR	150-300 mg t.i.d 225-425 mg b.i.d	İKH ve LV ejeksiyonu azalmasında kontraendikedir	QRS süresi başlangıç değerinin >%25 üzerine çıkması	Hafif	Başlangıçta, 1. günde, 2-3. günde
Sotalol	80-160 mg b.i.d	LV hipertrofisi, sistolik KY, astım, QT uzunsa, hipokalemi, CrCl<50 ise kontraendikedir.	QT intervali >500msn, >60 ms QT uzaması	Yüksek doz beta blokerle benzer	Başlangıçta, 1. günde, 2-3. günde

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya kardiyoloji kliniğinde değerlendirilen ve yeni veya eski tanı persistan veya paroksizmal AF nedeniyle elektif elektriksel kardiyoversiyon yapılmasına karar verilen, TÖE’de LA ya da LAA’da trombüs saptanmayan 58 hasta alınmıştır. Tüm hastalara kardiyoversiyon öncesi TÖE yapıldı, intrakardiyak trombüs olmadığı teyit edildi.

Çalışmaya alınan tüm kişilere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair sözlü ve yazılı onayları alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek onaylanmıştır.

Tüm hastalara KV öncesi onamları alındıktan sonra TTE yapıldı ve belirlenen parametreler kaydedildi.

İlk değerlendirmede hastalar özgeçmiş, soygeçmiş, demografik özellikler ve AF semptom süreleri açısından sorgulandı. Kullandıkları ilaçlar (hız kontrolü, antiaritmik, antikoagulan ilaçlar) kaydedildi.

Değerlendirmeye alınan hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kiloları ölçüldü, hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek (ağırlık/ boy², kg/m²) vücut kitle indeksleri hesaplandı. İstirahat sonrası ölçülen tansiyonları kaydedildi.

Rutin EKG kaydı alınarak ritim ve kalp hızı değerlendirildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. En az 48 saatten fazla süre atriyal fibrilasyon ritminde olan ve elektif kardiyoversiyon planlananlar
2. >18 yaş
3. Bilgilendirme formunu okuyup kendi iradesiyle çalışmaya katılım onayı vermesi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Ciddi romatizmal veya dejeneratif kalp kapak hastalığı olan hastalar
2. Konjenital kalp hastalığı olan hastalar
3. Kalıcı pacemaker varlığı
4. Akut kalp yetmezliği hastaları
5. Kontrolsüz- ilerlemiş akciğer hastalığı
6. TÖE’de LAA’da trombüs ve/veya yoğun SEK tespit edilen hastalar
7. Protez kapak varlığı

3.2 Elektrokardiyografi

Hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri, kılavuzlarda önerilen kurallara uygun şekilde derivasyonların yerleştirilmesi ile standart kalibrasyonlarda (1mV=10mm ve EKG kağıdının hızı 25mm/sn) çekildi. Kullanılan EKG cihazı "Nihon Kohden Cardiofax GEM" modeli cihazdı. Çekilen EKG'de P dalgalarının olmaması, RR aralıklarının eşit olmaması, izoelektrik çizgide düzensiz fibrilasyon dalgalarının varlığı ile AF tanısı doğrulandı. Hastaların KV öncesi ve sonrası EKG'leri çekilerek formlarına kaydedildi.

3.3 Transtorasik Ekokardiyografi

Hastaların tümüne kardiyoversiyon öncesi N.E.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi Laboratuvarında, 2-boyutlu, M-mod, pulsed-wave Doppler, renkli Doppler ekokardiyografik inceleme, 5-1 MHz transduser sistemine sahip Philips Epic 7C cihazı ile transtorasik olarak yapıldı.

Parasternal uzun aks görüntüden LA çapı, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları (LV ESD ve LV EDD) 2-B olarak ölçüldü. Apikal dört boşluk görüntüden sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacimleri ölçülerek modifiye Simpson metodu ile ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplandı.

Apikal dört boşluk görüntüde, PW dopplerle, mitral kapak uçlarının 1cm distalinden, erken diyastolik dalga (E), E dalga akselerasyon zamanı (AT) 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alındı. Ekspirasyon sırasında alınan 5-10 kardiyak siklusta E dalgası maksimum, minimum değerleri ve değişim yüzdesi kaydedildi (Ginghina C 2009)

Apikal dört boşluk görüntülerden planimetrik yöntemle sol atriyum alanı ve modifiye Simpson yöntemi ile hacmi belirlendi.

Apikal dört boşluk kesitlerden Doku doppler incelemeyle örnek hacim lateral ve septal mitral anülüse yerleştirilerek pik sistolik mitral anüler velosite (Sm), erken diyastolik mitral anüler velosite (Em), Em akselerasyon zamanları 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alındı.

Epikardiyal yağ kalınlığı sol lateral pozisyonda parasternal uzun aks görüntüde, sağ ventrikülün serbest duvarının üstünden sistolde ve diyastolde ölçüldü.

3.4 Elektriksel Kardiyoversiyon

Ekokardiyografik inceleme sonrasında çalışmaya uygun olan hastaların hastaneye yatırılması yapıldı. En az 6-8 saat açlık sonrası, midozolam ile sedasyonu takiben yoğun bakım şartlarında, ‘Nihon Kohden cardiolife actibifazik’ defibrilatör cihazı kullanılarak, QRS kompleksi ile senkronize olarak DAKV yapıldı. Antero-lateral şok kaşıklar sağ sternal ve apikal 5-6. interkostal aralıklara yerleştirilerek, anterior-posterior şok ise kaşıklar anterior sol sternal kenara ve sol skapula altına yerleştirilerek uygulandı. İşlemi yapan hekimin insitiatifine bağlı olarak 100-270 joule(bifazik) ile anterolateral/ anteroposterior yaklaşım ile DAKV uygulandı. Kardiyoversiyon sonrası ≥ 1 dk sinüs ritminin devam etmesi başarılı kardiyoversiyon, atrial fibrilasyon devam etmesi halinde işlem başarısız olarak kabul edildi. Kardiyoversiyon öncesi ve sonrası hastaların EKG’leri çekildi, işlem sırası ve sonrasında sürekli EKG monitorizasyonu yapıldı. Hastaların işlem sonrası yapılan muayeneleri normaldi, işlem sırasında ya da sonrasında hastalarda geçici iskemik atak, inme, semptomatik bradikardi, KY’nin kötüleşmesi, kardiyoversiyona bağlı cilt yanığı gibi herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

3.5 Biyokimyasal Parametreler

Çalışmada serumda glikoz, üre, kreatinin, ürik asit, elektrolitler (potasyum, kalsiyum, magnezyum), C reaktif protein (CRP), SGOT, SGLT, sedimantasyon, hemogram (hemoglobin, beyaz küre ve platelet sayısı, MCV, RDW), lipid (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit) düzeyleri klinikte istenmişse kaydedildi.

3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin

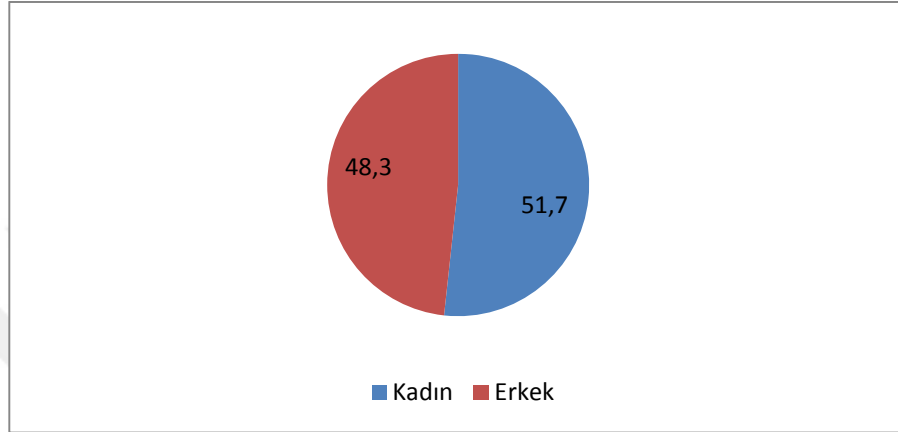
karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın yaş ortalaması 63.4 ± 10.7 'ydi (median 64.5 yaş, 27-85 yaş aralığında). Hastaların %51.7'si (n=30) kadın, %48.3'ü (n=28) erkekti (Şekil 4.1). Ortalama VKİ 29.9 ± 5.4 kg/m²'ydi (median 30.1 kg/m², 17,5-45,7 kg/m² arasında).



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

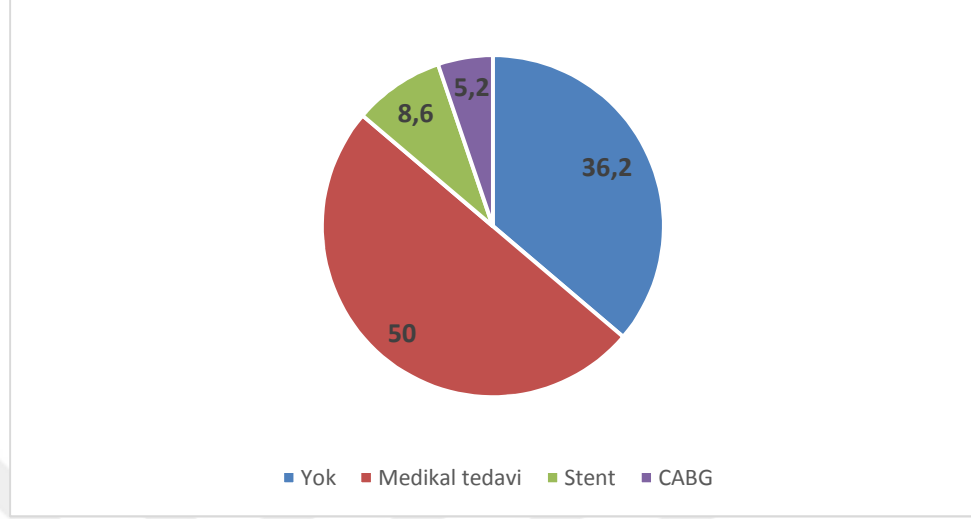
Hastaların ortalama sistolik kan basınçları 122 ± 19 mmHg (median 120 mmHg, 90-200 mmHg arasında), ortalama diyastolik kan basınçları 74 ± 11 mmHg'ydı (median 70 mmHg, 50-110 mmHg arasında).

Hastaların %84.5'inde astım-KOAH, %70.7'sinde hipertansiyon, %27.6'sında diyabet, %22.4'ünde hiperlipidemi, %6.9'unda serebrovasküler olay, %5.2'sinde prediyalitik seviyede kronik böbrek yetmezliği vardı (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Komorbid hastalıkların dağılımı

Komorbid hastalık	Var		Yok	
	N	%	N	%
Astım-KOAH	49	84.5	9	15.5
Hipertansiyon	41	70.7	17	29.3
Diyabet	16	27.6	42	72.4
Hiperlipidemi	13	22.4	45	77.6
SVO	4	6.9	54	93.1
Kronik böbrek hastalığı	3	5.2	53	91.4

Hastaların %36.2'sinde (n=21) koroner arter hastalığı (KAH) yokken, %50'sinde (n=29) medikal tedavi altında KAH vardı, %8.6'sında (n=5) stent uygulaması yapılmıştı, %5.2'sine ise koroner arter bypass grefti (CABG) uygulanmıştı.



Şekil 4.2. Hastalarda koroner arter hastalığı dağılımı

Hastaların %65.5'i (n=38) sigara kullanmazken, %12.1'i (n=7) halen kullanıyor, %20.7'si (n=12) daha önceden kullanmıştı.

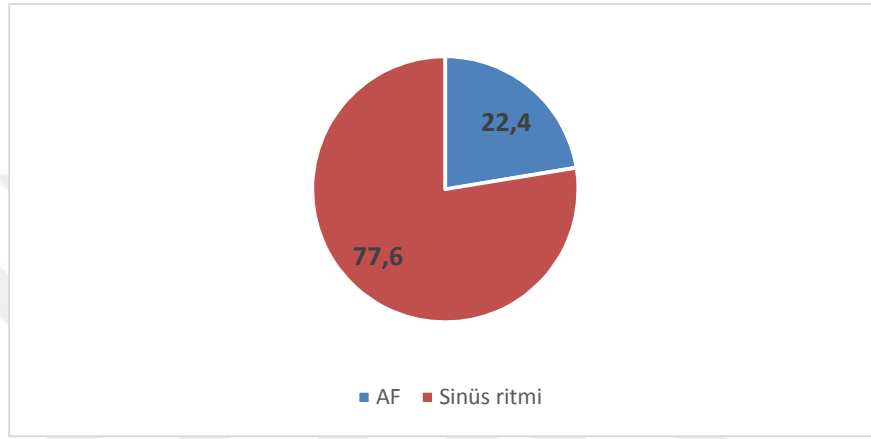
Hastaların %65.6'sı beta bloker, %60.3'ü antikoagülan, %17.2'si kalsiyum kanal blokeri, %17.2'si digoksin, %12.1'i antiaritmik, %3.4'ü amiodaron kullanmaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kullanılan tedavilerin dağılımı

Tedavi	Kullanmıyor		Kullanıyor	
	N	%	N	%
Beta bloker	20	34.5	38	65.6
Antikoagulan	23	39.7	35	60.3
Ca kanal bloker	48	82.8	10	17.2
Digoksin	48	82.8	10	17.2
Antiaritmik	51	87.9	7	12.1
Amiodaron	56	96.6	2	3.4

Hastaların ortalama AF semptom süresi 22.7 ± 33.0 haftaydı (median 12 hafta, 0-120 hafta arasında), ortalama kalp tepe atımı 108 ± 28 'di (median 106, 57-168 aralığında), ortalama nabız sayısı 80.3 ± 12.9 'du (median 79, 56-106 aralığında) ortalama nabız defisiti 22.4 ± 23.6 'ydı (median 14, 1-77 aralığında). Hastaların %60.9'unda nabız defisiti 10 ve üzerindedir.

Hastaların %77.6'sı (n=45) KV sonrası sinüs ritmine dönmüşken, %22.4'ünde (n=13) AF devam etmekteydi (şekil 4.3.)



Şekil 4.3. KV sonrası hastaların kalp ritimleri

Hastaların %63.5'ine (n=33) 1 defa akım uygulanırken, %17.3'üne (n=9) iki defa, %19.2'sine (n=10) üç defa akım uygulanmıştı. Hastalara KV sırasında ortalama 285 ± 184 joule uygulanmıştı (median 200 joule, 100-690 joule aralığında). Hastaların %80.8'ine (n=42) anterolateral pozisyonlu KV uygulanırken, %19.2'sine (n=10) anteroposterior pozisyonlu uygulanmıştı.

4.2. Ekokardiyografi bulguları

Hastaların ortalama EF 52.9 ± 7.2 , ortalama sistolik epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYD-S) 5.7 ± 1.2 mm, diyastolik epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYD-D) 5.0 ± 1.1 mm, ortalama sol atriyum çapı 4.2 ± 0.3 cm, ortalama sol atriyum alanı 25.5 ± 5.3 cm² (median 24.4 cm², 16-36 cm² aralığında), ortalama sol atriyum volümü 84 ± 30 ml'dir.

Ekspiryum sonu maksimum mitral E dalga velosite ortalaması 108 ± 27 cm/sn, ekspiryum sonu minimum mitral E dalga velosite ortalaması 81 ± 23 cm/sn, ortalama mitral E dalga velositesi 95 ± 25 cm/sn, mitral E dalga akselerasyon zamanı 82 ± 19 ms, lateral

Em akselerasyon zamanı ortalaması 74 ± 18 ms, lateral Em velosite ortalaması 11.9 ± 3.2 ms, lateral Sm velosite ortalaması 7.4 ± 1.9 cm/sn, septal Em akselerasyon zamanı ortalaması 76 ± 20 ms, septal Em velosite ortalaması 9.2 ± 2.8 cm/sn, septal Sm velosite ortalaması 6.6 ± 1.7 cm/sn'ydi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ekokardiyografi bulguları

Parametre	Ort \pm SS	Median	Min	Max
EF (%)	52.7 ± 7.6	55	35	60
EYD-S (mm)	5.8 ± 1.2	5.5	2.4	9.6
EYD-D (mm)	5.0 ± 1.1	5.0	2.0	9.8
LV ESD (cm)	3.8 ± 6.2	3.0	2	48
LV EDD (cm)	5.7 ± 7.2	4.8	3.5	58
LA Çap (cm)	4.2 ± 0.3	4.3	3.4	5.3
LA Alan (cm ²)	25.5 ± 5.3	24.4	16	36
LA Volüm (ml)	84 ± 30.3	76.5	34	156
Mitral E dalgası (Max) Expiryum (cm/sn)	108 ± 27	104	69	212
Mitral E dalgası (Min) Expiryum (cm/sn)	81 ± 23	78.9	36	167
Mitral E dalgası velosite (cm/sn)	95 ± 25	90	60.5	198
Mitral E dalgası Akselerasyon zamanı (ms)	82 ± 19	80	51	156
Lateral Em akselerasyon zamanı (ms)	74 ± 18	71	44	115
Lateral Em velosite (cm/sn)	11.9 ± 3.2	12	5	18.8
Lateral Sm velosite (cm/sn)	7.4 ± 1.9	7.4	3.6	12.1
Septal Em akselerasyon zamanı (ms)	76 ± 20	74	10	125
Septal Em velosite (cm/sn)	9.2 ± 2.8	8.9	4.5	16.4
Septal Sm velosite (cm/sn)	6.6 ± 1.7	6.4	3.6	11.1

*EF; ejeksiyon fraksiyonu, EYD; epikardiyal yağ doku kalınlığı, LA; Sol atriyum, LV; sol ventrikül

4.3. KV sonrası AF ve sinüs ritmi gruplarının demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

AF grubu ile sinüs grubu arasında yaş ($p=0.891$), VKİ ($p=0.2553$), sistolik kan basıncı ($p=0.691$), diyastolik kan basıncı ($p=0.741$), kalp tepe atım ($p=0.319$), nabız sayısı ($p=0.469$) ve nabız defisiti ($p=0.431$) açısından anlamlı farklılık yoktu. KV sırasında uygulanan akım sayısı ve toplam akım miktarı AF grubunda sinüs grubuna kıyasla daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. AF ve sinüs gruplarının demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

	Kardiyoversiyon sonrası ritm		P
	AF	Sinüs ritmi	
Yaş (yıl)*	63 ± 13	63 ± 9	0.891
VKİ (kg/m ²)*	28.4 ± 5.1	30.4 ± 5.4	0.253
Sistolik kan basıncı (mmHg)**	122 ± 17	122 ± 19	0.691
Diastolik kan basıncı (mmHg)**	73 ± 9	75 ± 12	0.741
Kalp tepe atımı (atım/dk)*	115 ± 26	106 ± 28	0.319
Nabız sayısı (atım/dk)*	77 ± 6	81 ± 14	0.469
Nabız defisiti**	25 ± 21	21 ± 24	0.431
KV sırasında akım sayısı*	2.4 ± 0.8	1.3 ± 0.6	<0.001
KV sırasında Toplam joule*	460 ± 192	239 ± 152	<0.001

* Bağımsız gruplarda t testi

**Mann-Whitney U testi

AF ve sinüs ritmi grupları arasında cinsiyet (p=0.648), hipertansiyon (p=0.896), diyabet (p=0.680), KBY (p=0.067), hiperlipidemi (p=0.412), koroner arter hastalığı (p=0.848), astım/KOAH (p=0.085), SVO varlığı (p=0.898), beta-bloker (p=0.326), Ca kanal bloker (p=0.143), digoksin (p=0.301), amiodaron (p=0.341), antikoagulan (p=0.067), antiaritmik (p=0.129) kullanımı açısından farklılık yoktu (Tablo 4.5.). Sigara kullanımı AF grubunda sinüs ritmi grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.021).

Tablo 4.5. AF ve Sinüs ritmi gruplarının cinsiyet ve komorbid hastalıklar açısından karşılaştırılması

	Kardiyoversiyon sonrası ritm		p
	AF	Sinüs ritmi	
Kadın (%)	46.2	53.3	0.648
Hipertansiyon (%)	69.2	71.1	0.896
Diyabet (%)	23.1	28.9	0.680
Sigara (%)	30.8	6.8	0.021
KBH (%)	15.4	2.3	0.067
Hiperlipidemi (%)	30.8	20.0	0.412
Koroner arter hastalığı (%)	61.5	64.4	0.848
Astım/KOAH (%)	69.2	88.9	0.085
SVO (%)	7.7	6.7	0.898
Beta bloker (%)	76.9	62.2	0.326
Ca kanal bloker (%)	30.8	13.3	0.143
Digoksin (%)	7.7	20.0	0.301
Amiodaron (%)	7.7	2.2	0.341
Antikoagülan (%)	38.5	66.7	0.067
Antiaritmik (%)	0	15.6	0.129

*KBY; kronik böbrek hastalığı, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO; serebrovasküler olay

**Ki-kare testi

AF ve sinüs ritmi grupları arasında EYD-S (p=0.891), EYD-D (p=0.289), EF (p=0.408), LV ESD (p=1.000), LV EDD (p=0.991), LA-Çap (p=0.936), LA-Alan (p=0.740), LA-Volüm (p=0.605), mitral E dalgası (max, ekspiryum) (p=0.837), mitral E dalgası (min, ekspiryum) (p=0.837), mitral E dalgası değişimi (mitral E max ile min farkı) (p=0.141), mitral E dalgası velosite (p=0.898), mitral E dalgası akselerasyon zamanı (p=0.879), lateral Em akselerasyon zamanı (p=0.917), lateral Em velosite (p=0.136), LV Sm velosite (p=0.052), septal Em akselerasyon zamanı (p=0.245), septal Em velosite (p=0.099), septal SM velosite (p=0.122) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Ekokardiyografi bulgularının KV sonrası ritm üzerindeki etkisi

	Kardiyoversiyon sonrası ritm		p
	AF	Sinüs ritmi	
EYD-S (mm)*	5.7 ± 1.1	5.8 ± 1.2	0.891
EYD-D (mm)*	4.7 ± 0.5	5.1 ± 1.2	0.289
EF (%)*	54 ± 5	52 ± 7	0.408
LV-ESD (cm)*	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5	1.000
LV-EDD (cm)*	4.7 ± 0.6	4.8 ± 0.5	0.991
LA-Çap (cm)**	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.4	0.936
LA-Alan (cm ²)**	25 ± 5	25 ± 5	0.740
LA-Volüm (ml)	79 ± 25	85 ± 31	0.605
Mitral E dalgası (max, ekspiryum) (cm/sn)*	107 ± 21	128 ± 134	0.837
Mitral E dalgası (min, ekspiryum)(cm/sn)**	85 ± 17	79 ± 25	0.837
Mitral E dalgası değişimi (cm/sn)*	22 ± 9	28 ± 16	0.141
Mitral E dalgası velosite (cm/sn)**	96 ± 21	95 ± 26	0.898
Mitral E dalga akselerasyon zamanı (msn)**	83 ± 14	82 ± 20	0.879
Lateral Em akselerasyon zamanı (msn)*	74 ± 18	74 ± 18	0.917
Lateral Em velosite (cm/sn)**	13 ± 3	11 ± 3	0.136
Lateral Sm velosite (cm/sn)*	8 ± 1	8 ± 10	0.052
Septal Em akselerasyon zamanı (msn)*	81 ± 25	74 ± 18	0.245
Septal Em velosite (cm/sn)**	10 ± 3	8 ± 2	0.099
Septal Sm velosite (cm/sn)**	7 ± 1	6 ± 1	0.122

*Mann-Whitney U testi

**Bağımsız gruplarda t testi

AF ve sinüs ritmi grupları arasında glukoz (p=0.791), üre (p=0.061), kreatinin (p=0.395), Na (p=0.104), K (p=0.790), ALT (p= 0.872), AST (p=0.724), CRP (p=0.450), sedimentasyon (p=0.339), Ca (p=0.618), Mg (p=0.983), albümin (p= 0.808), total kolesterol (p=0.319), LDL (p=0.262), trigliserid (p=0.674), HDL (p=0.433), hemoglobin (p=0.348), WBC (p=0.192), nötrofil (p=0.628), lenfosit (p= 0.113), MCV (p=0.250), RDW (p=0.269) açısından anlamlı farklılık görülmedi. Ürik asit değerleri AF grubunda sinüs ritmi grubuna kıyasla daha yüksekti (p=0.035) (tablo 4.7).

Tablo 4.7. AF ve sinüs ritmi gruplarının laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması

	Kardiyoversiyon sonrası ritm		p
	AF	Sinüs ritmi	
Glukoz (mg/dl)*	130 ± 52	124 ± 72	0.791
Üre (mg/dl)*	59 ± 43	42 ± 20	0.061
Kreatinin (mg/dl)*	1.0 ± 0.6	0.9 ± 0.3	0.395
Na (mmol/L)*	139 ± 1	140 ± 2	0.104
K (mmol/L)*	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.790
ALT (IU/L)*	26 ± 19	27 ± 20	0.872
AST (IU/L)*	25 ± 15	27 ± 15	0.724
Ürik asit (mg/dl)**	7.6 ± 1.7	6.1 ± 1.9	0.035
CRP (mg/dl)**	13 ± 14	13 ± 23	0.450
Sedimentasyon (mm/saat)*	37 ± 48	20 ± 21	0.339
Ca (mg/dl)*	8.9 ± 0.7	9.0 ± 0.4	0.618
Mg (mg/dl)*	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.1	0.983
Albumin (g/dl)*	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.4	0.808
Total kolesterol (mg/dl)*	185 ± 24	169 ± 42	0.319
LDL (mg/dl)*	116 ± 16	101 ± 36	0.262
Trigliserid (mg/dl)*	124 ± 53	134 ± 64	0.674
HDL (mg/dl)*	43 ± 8	41 ± 9	0.433
Hemoglobin (g/dl)*	14 ± 1	13 ± 2	0.348
WBC (10 ³ /ml)*	8.6 ± 3.4	7.5 ± 2.5	0.192
Nötrofil (10 ³ /ml)*	5.1 ± 3.2	7.5 ± 2.5	0.628
Lenfosit (10 ³ /ml)**	2.5 ± 0.7	2.6 ± 2.7	0.113
MCV (fL)*	88 ± 4	86 ± 6	0.250
RDW (%)*	14 ± 2	15 ± 2	0.269

*Bağımsız gruplarda t testi

** Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Klinik pratikte en sık karşılaşılan ritm bozukluğu olan AF, kardiyak ritm bozuklukları nedeniyle yapılan hospitalizasyonların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. AF ile ilişkili semptomların azaltılması, konjestif kalp yetmezliği ve embolik komplikasyonların önlenmesi amacıyla tercih edilen elektriksel KV ile sinüs ritmi sağlanmaktadır (Kuppahally 2009).

KV'nin başarısı yapılan ilk çalışmalarda %50-90 arasında bildirilmiştir. Öncü çalışmalarda genç hastalarda KV başarısının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte hastaların yarısından çoğunda ilk 8 hafta içerisinde rekürenslerin görüldüğü ifade edilmektedir (Coplen 1990, Van Gelder 1991, Pritchett 1992, Van Gelder 1996). Bifazik şok verilmesine olanak sağlayan eksternal defibrilatörlerin geliştirilmesiyle başarı oranı artış göstermiştir (Levy 2005). KV sonrası, zaman içerisinde artış gösteren başarı oranı, 2009 yılında Efremidis ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada %90'ın üzerinde ulaşmıştır (Efremidis 2009).

AF hastalarındaki başarısına rağmen KV ile ilişkili komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında bradikardi, kardiyak arrest, hipotansiyon, hipoksi, VT/VF, diğer aritmiler ve tromboembolik komplikasyonlar yer almaktadır (Steinberg 2015). Bu nedenle KV öncesi işlemin başarısını ve işlem ilişkili riskleri öngörebilmek önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda klinik, elektrofizyolojik ve ekokardiyografik bulguların AF rekürenslerinde belirleyici olduğu ileri sürülmüştür. Ancak çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bizim çalışmamızda işlem sırası ve sonrası KV ile ilişkili komplikasyon izlenmemiştir.

Çalışmamızda AF hastalarında, ritim kontrolü için hızlı ve güvenli bir işlem olmasına rağmen önemli komplikasyonlara neden olabilen elektriksel KV sonrasında sinüs ritmi sağlanmasında, KV öncesi klinik ve ekokardiyografik bulguların belirleyiciliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Ekokardiyografi ile değerlendirilen mitral E dalgasının ($p=0.837$), E dalgasının respiratuvar değişiminin ($p=0.141$), velosite ($p=0.898$) ve akselerasyon zamanının ($p=0.879$) sinüs ritmi sağlanmasında belirleyici olmadığı görüldü. Mitral E dalgasına ek olarak, lateral ve septal Sm ve Em velositesi ve Em akselerasyon zamanı da sinüs ritmi sağlamada etkisiz bulundu.

Erken ventrikül dolumunda oluşan mitral E dalga akselerasyon, deselerasyon zamanı, hızı ve büyüklüğü değerlendirilebilmektedir. Mitral E dalgası ölçümleri sıklıkla diyastolik disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir. Diyastolik disfonksiyonun ise özellikle yaşlılarda AF için bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (Tsang 2002). Yeni başlangıçlı diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %25-30'unda AF geliştiği bilinmektedir (Chen 2002). Mitral E dalgası respirasyon siklusları sırasında ventrikül dolularının değişmesine bağlı olarak değişmektedir. Tayfun ve ark'ı (2012) tarafından yapılan çalışmada E dalgasının A dalgasına oranının respiratuvar değişimlerinin diyastolik disfonksiyonun erken bulgusu olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda benzer şekilde, etiyojisinde diyastolik disfonksiyonun önemli yer tuttuğu AF hastalarında mitral E dalgasının respiratuvar değişiminin KV başarısı üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, ancak mitral E dalgası respiratuvar değişimi ile kardioversiyon başarısı ile ilişki bulunamamıştır (p=0.141). Bildiğimiz kadarıyla, AF hastalarında mitral E dalgasının respiratuvar değişimlerini direkt olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır.

Arı ve ark'ı (2013) tarafından ülkemizde yapılan çalışmada, 77 hastada AF rekürensinde atriyal elektromekanik gecikmesinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ayrıca E, Sm, Em dalgalarının etkisi de değerlendirilmiştir. Bu çalışmada mitral E dalgası, lateral Em velositesi, Sm ve Em velositesinin sinüs ritmi ve AF rekürensi olan hastalar arasında benzer olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Respirasyon manevraları özellikle restriktif kardiyomiyopati (RCM) ile restriktif perikarditin (CP) ekokardiyografik olarak ayrılmasında önemlidir. Mitral E dalgası RCM hastalarında respiratuvar varyasyon göstermezken, CP hastalarında E dalgası velositesi azalmaktadır (Ginghina 2009). Tabata ve ark'ı (2001) tarafından yapılan çalışmada sinüs ritmindeki 31 CP hastası, AF'si olan 10 CP hastası ve sadece AF'si olan 6 hasta değerlendirilmiştir. Sinüs ritmi + CP'si olan ve AF + CP'si olan hastalarda respirasyon siklusu sonrasında pik E dalgası hızında anlamlı değişme izlenirken sadece AF grubundaki respiratuvar değişim olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda benzer şekilde AF hastalarında respiratuvar değişim olmadığı daha büyük bir hasta grubunda doğrulanmıştır. Bu bulgular ışığında, AF hastalarında E dalgasındaki respiratuvar değişimlerin KV sonrası sinüs ritmi sağlanmasında belirleyici olmadığı söylenebilir.

Mossahebi ve ark'ı (2014) tarafından yapılan çalışmada 16 AF hastası ve 16 sinüs ritmi değerlendirilmiştir. E dalgası deselerasyon hızının AF olan hastalarda normal sinüs ritmine kıyasla daha kısa olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, çalışmamıza benzer şekilde E dalgası akselerasyon zamanının iki grup arasında benzer olduğu izlenmiştir. E dalgası deselerasyon zamanı ve E dalgası süresinin değerlendirilmemesine rağmen, çalışmamızda dalga süresiyle ters orantılı olan E dalgasının velositesi değerlendirilmiş ancak AF ve kontrol grubu arasında farklılık bulunamamıştır ($p=0.898$). E dalgası velositesi/süresi hakkındaki birbiriyle çelişen sonuçlar ışığında, AF'nin sinüs ritmine döndürülmesinde elektriksel kardiyoversiyonun başarısının belirlenmesinde E dalgasının tek başına yeterli olmadığı söylenebilir.

Akselerasyon zamanı E dalgasının diğer bileşenlerinde olduğu gibi diyastolik disfonksiyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Nagueh ve ark'ı (1996) tarafından yapılan çalışmada AF'si olan hastalarda akselerasyon oranının 1900 cm/s^2 üzerinde olması durumunda %77 sensitivite ve %94 spesifite ile sol ventrikül diyastolik basıncının 15 mmHg 'dan yüksek olduğuna işaret ettiği bildirilmiştir. Badkoubeh ve ark'ı (2016) tarafından yapılan çalışmada E dalgası akselerasyon zamanının diyastolik fonksiyonlarla korele olduğu doğrulanmıştır. Bu bulgular ışığında diyastolik fonksiyonlarla ilişkili olmasına rağmen kardiyoversiyon başarısının belirleyici olmadığı söylenebilir.

AF rekürensinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının AF rekürensiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak çalışmamızda sinüs ritmi ve AF devam eden hastalar arasında EF açısından farklılık olmadığı görüldü ($p=0.408$).

Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan AFFIRM (Raitt 2006) çalışmasında ekokardiyografi bulgularından sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, mitral kapak kalsifikasyonu, mitral kaçak ve mitral kapak kalınlaşması değerlendirilmiş ve hiçbirinin sinüs ritmi sağlanmasında belirleyici olmadığı görülmüştür.

Li ve ark'ı (2010) tarafından yapılan çalışmada 103 AF hastası değerlendirilmiş, AF rekürensi görülen hastalarda LV ejeksiyon fraksiyonunun sinüs ritmi sağlanan hastalardan daha düşük olduğu görülmüştür. Olshansky ve ark'ı (2005) tarafından yapılan çalışmada 2474 hasta değerlendirilmiştir, rekürens görülen vakalarda LV ejeksiyon fraksiyonunun sinüs ritmi olan hastalardan daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememesinin nedenleri içerisinde tüm hastaların EF değerlerinin yüksek

olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve bulguların KV sonrası akut dönemi yansıtması yer almaktadır.

KV sonrası başarı oranları eski tarihli çalışmalarda düşük bildirilirken, günümüze yaklaştıkça artma eğilimindedir. 1988 yılında, Lundström ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada 100 hasta değerlendirilmiş, KV sonrası, antiaritmik tedavi verilmediğinde, hastaların sadece %23'ünde sinüs ritminin korunduğu bildirilmiştir. KV sonrası hastaların %77.6'sında sinüs ritmi sağlanmıştır. Bulgularımız KV sonrası akut dönem sonuçlarını yansıtmaktadır. 2006 yılında yapılan AFFIRM çalışmasında KV başarısı %61 bildirilmiştir (Raitt 2006). Ancak AFFIRM çalışması sonuçları ilk iki aylık dönemi tanımlamaktadır.

Çalışmaların arasında farklılık izlenmesindeki önemli nedenler arasında KV yöntemlerinin, cihazlarının zaman içerisinde gelişmesi ve incelenen hasta gruplarının farklı olması ve AF rekürenslerinin farklı hasta takip sürelerinde incelenmesi yer almaktadır. KV sonrası AF rekürensinde AF süresinin önemli olduğu bildirilmiştir. AF süresi, zaman içerisindeki miyosit ölümünü ve atriyal remodelling derecesini yansıtmaktadır. Elhendy ve ark'ı (2002) 48 saatten az AF hastalarında KV başarı oranının %95 olduğunu bildirmiştir. Ancak 1 yıldan uzun süren AF vakalarında bu oran %72'ye düşmektedir (Melduni 2012). Marchese ve ark'ı (2011) tarafından yapılan çalışmada ise yaklaşık bir yıl sonunda AF rekürensi %50'nin üzerinde bildirilmiştir. Van Gelder ve ark'ı (1997) tarafından yapılan çalışmada da aritmi süresinin başarı oranıyla ilişkili olduğu doğrulanmıştır.

LA çapı veya genişlemesi LV dolununun ve diyastolik disfonksiyonun indirekt bir göstergesidir. Bu nedenle aritmojenik özellikte olduğu ve AF rekürensine neden olduğu düşünülmektedir. Marchese ve ark'ı (2011) yaptıkları prospektif dizayndaki çalışmada 411 AF hastasını, başarılı kardiyoversiyon sonrasında ortalama 11.5 ay takip etmişler, çalışmanın sonucunda hastaların %60.8'inde AF rekürensi geliştiği ifade edilmiştir. LA volümünün AF rekürensinde belirleyici olduğu bildirilmiştir. LA volüm indeksindeki her ml/m² artışta AF rekürens riskinin %21 artış gösterdiği ifade edilmiştir. Bollman ve ark'ı (2003) tarafından yapılan çalışmada 44 hasta değerlendirilmiş, KV öncesi değerlendirilen LA alanının AF rekürensinde bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. Arı ve ark'ı (2013) tarafından yapılan çalışmada benzer şekilde LA volümünün AF rekürensinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir.

Naji ve ark'ı (2010) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada 301 hasta değerlendirilmiş, KV sonrası 2 yıla kadar hastaların takip edildiği bu çalışmada sol atriyum

çapının rekürenslerde belirleyici olmadığı bildirilmiştir. AFFIRM (Raitt 2006) çalışmasında da sol atriyum çapının 4.5 cm üzerinde olması ile ilk 2 ay içerisindeki rekürensler ilişkilendirilememiştir. Ancak 2 yıla kadar olan rekürenslerde belirleyici olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da başarılı KV ile sinüs ritmi sağlanmasında sol atriyum çapı, alanı veya volümü ilişkilendirilmemiştir. Benzer şekilde sol atriyum çapının AF rekürensleriyle ilişkili olmadığı Manabe ve ark'ı (1997), Omran ve ark (1998), Dittrich ve ark'ı (1989) tarafından da bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında özellikle uzun dönem rekürenslerde sol atriyum çapı veya volümünün etkili olduğu, kısa dönem rekürenslerle ilişkili olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda hastaların kullanmakta oldukları beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri, digoksin, amiodaron, antikoagülan ve antiaritmik tedavilerin sinüs ritmi sağlanmasında etkili olmadığı gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda ACE inhibitörleri, ARB, kalsiyum kanal blokerlerinin KV sonrası AF rekürenslerini azalttığı bildirilmiştir. Sutton ve ark'ı (1999) defibrilasyon öncesinde verapamil tedavisinin erken dönem AF rekürensini önlediğini bildirmiştir. Efremidis ve ark'ı (2009) tarafından yapılan çalışmada KV öncesinde kalsiyum kanal antagonisti kullanmanın AF rekürensi ile negatif yönde korele olduğu gösterilmiştir ($p=0.038$). Ancak amiodaron, digoksin, beta-bloker ve ACE inhibitörleri ile AF rekürensi ilişkilendirilememiştir. Benzer şekilde Tieleman ve ark'ı (1997) kalsiyum kanal blokeri ajanlarla tedavi görmenin KV sonrası ilk ayda rekürensleri azalttığı ifade edilmiştir. Schneider ve ark'ı (2010) tarafından yapılan meta-analizde ACE inhibitörleri ve ARB'lerin AF rekürensinde önemli oranda azalma sağladığı ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada KV sonrası kullanılan tedaviler dikkate alınmıştır. Çalışmamızda ACE inhibitörleri, ARB ve kalsiyum kanal blokeri ajanlar için böyle bir ilişkinin gösterilememesinde hastaların çoklu ilaç tedavisi altında olması rol oynamış olabilir. Diğer taraftan Sutton ve ark'ının çalışmasında özellikle işlem öncesinde verilen verapamilin rekürensleri azalttığı bildirilmiştir. 1293 hastanın dahil edildiği AFFIRM çalışmasında da benzer şekilde KV öncesi kullanılan hiçbir ilacın rekürens veya sinüs ritmi sağlanmasında belirleyici olmadığı ifade edilmiştir (Raitt 2006).

Sigara ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Sigara kullanımı hipertansiyon, hiperlipidemi, inme, miyokard enfarktüsü ve ani ölümle ilişkilendirilmiştir (Kinoshita 2009). Çalışmamızda ise AF rekürensi olan hastalarda sigara kullanımının daha yüksek oranda görülmüştür (%30.8 & %6.8, $p=0.021$). Kinoshita ve ark'ı (2009) tarafından yapılan çalışmada kadın hastalarda, KV sonrası aritmi rekürenslerinin

sigara kullanan hastalarda görülme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Sigaranın iyi bilinen kardiyovasküler sistem etkilerine ek olarak, AF rekürenslerinde de etkili olduğu söylenebilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. Önceki çalışmalarda ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum hacmi gibi AF rekürensiyle ilişkilendirilen parametrelerin çalışmamızda gösterilememiş olmasında hasta sayısının azlığı rol oynuyor olabilir. Hasta sayısının daha fazla olduğu, prospektif dizayndaki çalışmalarla E dalgası hakkındaki sonuçlarımız doğrulanmalıdır. Diğer taraftan, daha az hastanın dahil edildiği çalışmalar da mevcuttur. İkincisi, E dalgasının önceki çalışmalarda, çeşitli faktörlerden etkilenecek varyasyon gösterdiği bildirilmiştir. Mitral E dalgası diyastolik disfonksiyondan ziyade, diyastolik dolumu göstermektedir. Diyastolik dolumu gösteren bulguların çoğu yaşla birlikte değişmektedir. Buna ek olarak kalp hızı ile de yakından ilişkilidir. Kalp hızı arttıkça, diyastolün kısalmasına bağlı olarak E dalgası büyümekte, deselerasyon zamanı kısalmaktadır. Ekokardiyografik ölçümlerin 60-80 atım/dk hızında gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle, elde edilen ölçümlerin tek başına kullanılmaması önerilmektedir.

6. SONUÇ

KV, AF hastalarının tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Bununla birlikte, önemli tromboembolik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, uygun hastaların seçimi ve riskli hastaların işlem öncesinde belirlenmesi önemlidir. Hastaların ekokardiyografik, sosyodemografik ve klinik özelliklerinin kardiyoversiyon başarısında etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda mitral E dalgasının respiratuvar değişimleri, mitral E dalga velositesi, E dalga akselerasyon zamanı, mitral anüler septal ve medial Sm, Em velositeleri ve Em akselerasyon zamanının ve sol atriyum çaplarının elektriksel KV başarısının belirleyicisi olmadığı görülmüştür. Önceki çalışmalardan sıklıkla değerlendirilen E/Em, E/A oranı, E dalgası deselerasyon zamanından farklı olarak mitral E dalgasının respiratuvar değişimlerine odaklanan çalışmamızda elektriksel kardiyoversiyon başarısında respiratuvar değişimlerin etkili olmadığı görülmüştür.

Mitral E dalgasının kardiyak ve respiratuvar sıklulardan, hastaların yaşı gibi faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenle ekokardiyografik parametrelerin işlem

sonrası kardiyoversiyon başarısında tek başına belirleyici olmadığı söylenebilir. Diğer taraftan kardiyoversiyon başarısı ve AF rekürenslerinin daha uzun dönemde, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda mitral E dalgası hakkında bilinenler daha iyi aydınlatılabilir.



7. KAYNAKLAR

- ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Euro Heart J* 2001; 22: 1853-23.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* Aug 15 2006;48(4):854-906.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;13:1077–1109.
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
- Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1784–1792.
- Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004;351: 2384–2391.
- Alp N, Rahman S, Bell J, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;75:211–216.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453–1468.
- Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67:655–666.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555–1563.

- Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35: 1466–1478.
- Ari H, Ari S, Akkaya M, Aydin C, Emlek N, Sarigül OY, Çetinkaya S, Bozat T, Şentürk M, Karaağaç K, Melek M, Yilmaz M. Predictive value of atrial electromechanical delay for atrial fibrillation recurrence. *Cardiol J.* 2013;20(6):639-47.
- Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace* 2015;17:1023–1029.
- Badkoubeh RS, Tavoosi A, Jabbari M, et al. Acceleration rate of mitral inflow E wave: a novel transmitral doppler index for assessing diastolic function. *Cardiovascular Ultrasound.* 2016;14:24. doi:10.1186/s12947-016-0067-2.
- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1807-24. 48.
- Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;99:542–547.
- Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2041–2044.
- Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167–179.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
- Bollmann A, Husser D, Steinert R, Stridh M, Soernmo L, Olsson SB, et al. Echocardiographic and electrocardiographic predictors for atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(10 Suppl):S162-5.
- Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:11–29.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation:

the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.

- Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145–1153.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Investigators XV. Rivaroxaban vs. Vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35: 3346–3355.
- Chen H, Lainchbury J, Senni M, Bailey K, Redfield M. Diastolic heart failure in the community: Clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *Journal of Cardiac Failure*. 2002; 8, 279–287.
- Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251–254.
- Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255–262.
- Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O’Neill J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the reallife global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:632–639.
- Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010;64:177–183.
- 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.
- Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594–598.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–1147.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276.
- Coplen SE, Antman EM, Berlin JA. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;82(4):1106–16.

- Crijns HJ, Tjeedema G, De kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238-45.
- Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012;14:1553–1559.
- Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:193–7.
- Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:3697–3706.
- Efremidis M, Alexanian IP, Oikonomou D, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with long-lasting atrial fibrillation. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(4):e119-e124.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206–1214.
- Elhendy A, Gentile F, Khandheria BK, et al. Predictors of unsuccessful electrical cardioversion in atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2002;89:83–6.
- Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology* 1998;89:38–46.
- Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013;127:930–937.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401.
- Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–1394.
- Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;43:3291–3297.
- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.

- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:1180–1184.
- Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015; 101:1526–1530.
- Ginghina C, Beladan CC, Iancu M, Calin A, Popescu BA. Respiratory maneuvers in echocardiography: a review of clinical applications. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:42.
- Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:713–723.
- Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med* 2014;174:151–154.
- Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131: 157–164.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
- Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:3357–3364.
- Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;41: 876–878.
- 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.
- Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17:18–23.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.

- 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;366:120–129.
- Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012;7:276–281.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al, ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302–2311.
- Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475–1480.
- Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation - results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141–147.
- Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
- Husser D, Adams V, Piorowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:747–753.
- Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141–2147.
- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647–1651.
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
- Kačáňb S, Hinterseer M, Načbauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome-a casecontrol pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;24:649–657.
- Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944–1951.
- Kinoshita M, Herges RM, Hodge DO, Friedman L, Ammash NM, Bruce CJ, et al. Role of smoking in the recurrence of atrial arrhythmias after cardioversion. *Am J Cardiol*. 2009;104(5):678-82.

- Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, et al. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37: 277–284.
- Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26: 1292–1297.
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETWORK (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;14:8–27.
- Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238–246.
- Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 143–149.
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–1420.
- Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.

- Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.
- Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med* 2014;19:222–223.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
- Kuppahally SS, Foster E, Shoor S, Steimle AE. Short-term and long-term success of electrical cardioversion in atrial fibrillation in managed care system. *International Archives of Medicine*. 2009;2:39.
- Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
- Levy S. Internal defibrillation: Where we have been and where we should be going? *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13(Suppl 1):61–6.
- Li C, Ding X, Zhang J, Zhou C, Chen Y, Rao L. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? *Echocardiography*. 2010 Jul;27(6):630-6.
- Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014;16:1309–1314.
- Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852-860.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
- Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY, Bash LD, Morabito CJ, Bernhardt AA, et al. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study). *Am J Cardiol* 2014;113:480–484.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181.
- Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand*. 1988;223:53–9.

- Manabe K, Oki T, Tabata T, Yamada H, Fukuda K, Abe M, et al. Transesophageal Echocardiographic Prediction of Initially Successful Electrical Cardioversion of Isolated Atrial Fibrillation. Effects of Left Atrial Appendage Function. *Japanese Heart Journal*. 1997;38(4):487-95.
- Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:214–21.
- Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;184:E329–336.
- McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:e143–146.
- Melduni RM, Cullen MW. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion. *Journal of atrial fibrillation*. 2012;5(4):87-94.
- Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282–1287.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
- Mossahebi S, Kovacs SJ. Diastolic Function in Normal Sinus Rhythm vs. Chronic Atrial Fibrillation: Comparison by Fractionation of E-wave Deceleration Time into Stiffness and Relaxation Components. *J Atr Fibrillation*. 2014;6(6):1018.
- Naji F, Vokac D, Kanic V, Sabovic M. Optimal timing of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Med Sci Monit*. 2010;16(10):CR464-8.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Atrial fibrillation: management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/> (5 May 2016).
- Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996;94(9):2138–45.
- Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009;6:454–460. 2011;13:1077–1109.
- Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303–312.
- Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647–649.
- Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation

- of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 21;45(12):2026-33.
- Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.
- Omran H, Jung W, Schimpf R, MacCarter D, Rabahieh R, Wolpert C, et al. Echocardiographic parameters for predicting maintenance of sinus rhythm after internal atrial defibrillation. *Am J Cardiol.* 1998 Jun 15;81(12):1446-9.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316–321.
- Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:917–921.
- Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:539–545.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
- Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1992;326(19):1264–71.
- Prytowssky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In : *Textbook of cardiovascular Medicine.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661
- Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2006;151(2):390-6.
- Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, Wiesinger K, Zeindlhofer E, Gattermeier M, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1450–1454.
- Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2091–2097.
- Rodney HF. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-78.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358: 2667–2677.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and

- outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288–2295.
- Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of ‘pill-in-the-pocket’ strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess* 2010;14:iii–iv, 1–75.
- Sahin T, Celikyurt U, Kilic T, et al. Respiratory changes in the E/A wave pattern can be an early sign of diastolic dysfunction: An echocardiographic long-term follow-up study. *Medical Science Monitor. International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2012;18(10):MT79-MT84.
- Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med* 2013;20:222–230.
- Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2299–307.
- Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103: 691–698.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265–325.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. In. *J Fam Practice* 2000; 49:47–59.
- Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002;105:2672–2678.
- Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E, Schuetz N, Herkner H, Weiser C, et al. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department. *Europace*;doi:10.1093/europace/ euw052. Published online ahead of print 22 March 2016.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–999.
- Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:182–209
- Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:377–387.

- Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation* 1996;94:1613–1621.
- Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–742.e2.
- Steinberg BA, Schulte P, Hofmann P, et al. Outcomes Following Non-Emergent Electrical Cardioversion for Atrial Arrhythmias. *The American journal of cardiology.* 2015;115(10):1407-1414.
- Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;109:997–1003.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart.* 2001;86(5):516-21.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
- Sutton AG, Khurana C, Hall JA, Davies A, de Belder MA. The use of atropine for facilitation of direct current cardioversion from atrial fibrillation-results of a pilot study. *Clin Cardiol.* 1999;22:712–714.
- Tabata T, Kabbani SS, Murray RD, Thomas JD, Abdalla I, Klein AL. Difference in the respiratory variation between pulmonary venous and mitral inflow doppler velocities in patients with constrictive pericarditis with and without atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;37(7):1936-42.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321: 406–412.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1–19.
- Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation.* 1997;95:1945–53.
- Tsang T. , Gersh B. J., Appleton C., Tajik A. J., Barnes M., Bailey K., et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 40,1636–1644.

- Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:517–524.
- Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;111:225–230.
- Uyarel H, Onat A, Yuksel H, Can G, Ordu S, Dursunoglu D. [Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(4):214-22.
- Valentin F, Wayne RA, Rober A. *Atrial fibrillation, the Heart*, 2007
- Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 1991;68(1):41–6.
- Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med.* 1996;156(22):2585–92.
- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
- Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935–942.
- Van Gelder IC, Crijns HJ. Cardioversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE.* 1997;20:2675–83.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2002;347(23):1834-40.
- Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428–436.
- Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2013;36:795–805a.
- von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;17: 1354–1362.

- Waldo AL, Van Wagoner DR. Atrial Fibrillation: In: PM Spooner, MR Rosen (eds.) Foundations of Cardiac Arrhythmias. Basic Concepts and Clinical Approaches. New York, Marcel Dekker Inc 2001; 479-512.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.
- Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. Can Respir J 2009;16: 43–48
- Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? J Am Coll Cardiol 2014; 63:1715–1723.
- Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. Trends in Cardiovascular Medicine; doi:10.1016/j.tcm.2016.03.011. Published online ahead of print 30 March 2016.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014;6:213–220.





