T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA BİLKENT ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KRİYOBALON ABLASYONU YAPILAN ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA KIRILGANLIK VE KOMORBİDİTE YÜKÜNÜN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

Dr. Koray ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA /2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA BİLKENT ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KRİYOBALON ABLASYONU YAPILAN ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA KIRILGANLIK VE KOMORBİDİTE YÜKÜNÜN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

Dr. Koray ARSLAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif Hande ÖZCAN ÇETİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA /2025

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi paylaşımını ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimleriyle esin kaynağı olan başta değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Elif Hande ÖZCAN ÇETİN'e , tez çalışmam boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim Doç.Dr. Mehmet Serkan ÇETİN'e ,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum, ilgisine, bilgisine hayran olduğum her zaman güven veren Prof.Dr. Özlem ÖZCAN ÇELEBİ, Prof.Dr.Telat KELEŞ, Prof.Dr. Özcan ÖZEKE,Prof.Dr. Ahmet KORKMAZ,Prof.Dr.Ahmet Göktuğ ERTEM ,Prof.Dr. Çağrı YAYLA ve Doç.Dr. Mehmet ERDOĞAN'a

Asistanlığım sürecinde mutlu,stresli ve zor zamanları beraber atlattığımız başta eşkıdemlerim Mücahit GÖL,Esra SADIKOĞLU,Burak BAHTİHAR ve Selin YÖNDEM olmak üzere beraber çalıştığım tüm değerli hocalarımıza, uzmanlarımıza ve birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yaşadığım zorluklarda, güzelliklerde, her anımda yanımda olan ve desteklerini, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Semra ARSLAN, babam Salim ARSLAN ve kardeşim Selinay ARSLAN'a,

Tüm anlarımda yanımda olmasını istediğim, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren, en büyük şansım canım eşim Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN 'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Koray ARSLAN

ANKARA / 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON (AF) TANIM 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 6
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ VE İLİŞKİLİ KALP HASTALIKLARI 7
2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN MEKANİZMALARI 9
2.5. ATRİYAL YENİDEN ŞEKİLLENME MEKANİZMALARI 10
2.6. ATRİYAL ELEKTRİKSEL YENİDEN ŞEKİLLENME 11
2.7. ATRİYAL YAPISAL YENİDEN ŞEKİLLENME 12
2.8. ATRİYAL MİYOPATİ 14
2.9. ATRİYAL FİBRİLASYON TANIMLAR VE SINIFLANDIRMALAR 16
2.10. YENİ ATRİYAL FİBRİLASYON HASTASININ TANISAL DEĞERLENDİRMESİ 18
2.11. ATRİYAL FİBRİLASYON HASTASININ YÖNETİMİ 20
2.12. HASTA MERKEZLİ AF YÖNETİMİNİN UYGULANMA YÖNTEMLERİ 20
2.12.1. Komorbidite ve Risk Faktörü Yönetimi 21
2.12.2. İnme ve Tromboembolizmin Önlenmesi 21
2.12.3. Hız ve Ritim Kontrolü Yoluyla Semptomların Hafifletilmesi 30
2.12.4. Değerlendirme ve Dinamik Yeniden Değerlendirme 37
2.13. KIRILGANLIK 38
2.13.1. Charlson Komorbidite İndeksi Nedir? 41
3. GEREÇ VE YÖNTEM 45
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE POPÜLASYONU 45
3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 45

3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME 45
3.4. SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI 48
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 48
4. BULGULAR 50
4.1. TAKİP SÜRESİ VE GENEL SONLANIMLAR 50
4.2. TEMEL DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER 50
4.3. LABORATUVAR, EKOKARDİYOGRAFİK BULGULAR VE FRAİLİTY İNDEKSLERİ 51
4.4. FRAİLTY İNDEKSLERİ VE KOMORBİDİTE SKORLARININ NÜKS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 53
4.5. FRAILTY İNDEKSLERİ VE KOMORBİDİTE SKORLARININ KÖTÜ SONLANIMLAR İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 55
4.6. COX REGRESYON ANALİZLERİ: NÜKS VE KÖTÜ SONLANIM İÇİN FRAİLİTY İNDEKSLERİ VE CCI'DE YER ALAN PARAMETERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 56
4.6.1. AF Nüksü İçin Regresyon Analizi 56
4.6.2. Tüm Kötü Sonlanımlar İçin Regresyon Analizi 57
4.7. YENİ FRAILTY SKORU (PD-FI) OLUŞTURULMASI, NÜKS VE KÖTÜ SONLANIMLARLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 58
4.8. PD-FI SKORUNA GÖRE NÜKSÜZ SAĞKALIM: KAPLAN-MEİER ANALİZİ 60
4.9. PD-FI SKORUNUN KÖTÜ SONLANIMLAR İLE İLİŞKİSİ 61
5. TARTIŞMA 63
6. SONUÇ 68
7. KAYNAKLAR 69
8. ÖZGEÇMİŞ 90
9. EKLER 91
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU 91

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF : Atriyal fibrilasyon

AKI : Acute Kidney Injury

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

AUC : Area Under the Curve" (Eğri Altındaki Alan)

AV : Atriyoventriküler

CCI : Charlson Komorbidite İndeksi

CRP : C-Reaktif Protein

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

ESC : European Society of Cardiology

GFR : Glomerular Filtration Rate

HbA1c : Glikozile Hemoglobin

KMR : Kardiyak Manyetik Rezonans

LAAO : Perkütan sol atriyal apendiks oklüzyonu

LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction

mFI : Modified Frailty Index

OUA : Obstrüktif uyku apnesi

PD-F : Procedure-Derived Frailty Index

PVI : Pulmoner Ven İzolasyonu

sPAB : Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

TEE : Transözofageal Ekokardiyografi

TIA : Transient İschemic Attack

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon (AF) tanısı altındaki bireylerin tanısal değerlendirilmesinde temel (genel) ve seçici (ek) incelemelerini anlatmakta 6

Tablo 2. Atrial Yeniden Şekillenmeye Katkıda Bulunan ve Tersine Çevirebilen Faktörler 12

Tablo 3. EHRAS Sınıflamasına Göre Atriyal Miyopati Türleri 15

Tablo 4. AF ve atriyal kardiyomiyopati ile ilişkili farklı klinik kavramların tanımlarını anlatmaktadır 17

Tablo 5. Modifiye edilmiş Avrupa Kalp Ritmi Derneği (mEHRA) semptom sınıflandırması 19

Tablo 6. Hasta Merkezli AF Yönetiminin Temel Bileşenleri 20

Tablo 7. CHA2DS2–VA skorunun güncellenmiş tanımlarını ve bileşenleri 23

Tablo 8. K vitamini antagonisti (özellikle varfarin) - DOAK tedavisi gören hastalarda dikkat edilmesi gereken ilaç ve madde etkileşimleri 24

Tablo 9. Doğrudan oral antikoagülanların (DOAK) önerilen dozları, doz azaltım kriterleri ve ilgili kriterlerin sağlanması durumunda uygulanması gereken azaltılmış dozları 27

Tablo 10. Fried kriterlerine göre kırılganlık tanısı için kullanılan ölçütler: 39

Tablo 11. Klinik Kırılganlık Ölçeği (Clinical Frailty Scale, CFS) 40

Tablo 12. **CCI** :Toplam Skor: Her hastalık için puanlar toplanarak hasta için tek bir skor elde edilir. Skor ne kadar yüksekse, mortalite riski o kadar artar. 42

Tablo 13. Charlson Skoru ve Mortalite Riski Örnekleri 42

Tablo 14. Hasta Popülasyonunun Temel Klinik ve Demografik Özellikleri 51

Tablo 15. Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Nüks Durumuna Göre Karşılaştırma 52

Tablo 16. Frailty Skor Gruplarına Göre Tüm Kötü Sonlanım, Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm ve Komplikasyonlar 55

Tablo 17. Nüks İçin Tek ve Çok Değişkenli COX Regresyon Analizi 57

Tablo 18. Tüm Kötü Sonlanımlar İçin Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Frailty ve komorbidite skorlarının **tüm kötü sonlanımlar, mortalite** ve **komplikasyonlar** üzerindeki prediktif değerleri 54

Şekil 2. ROC-Curve- skorlama sonlanımları 56

Şekil 3. PD-FI nüks oranları..... 60

Şekil 4. PD-FI skorunun nüksüz sağkalım etkisi 61

Şekil 5. Tüm nedenlere bağlı mortalite açısından PD-FI skoruna göre sağkalım oranları 62

ÖZET

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF), yaşla birlikte prevalansı artan ve inme, kalp yetersizliği, hastaneye yatış ve mortalite gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen en yaygın aritmilerden biridir. AF hastalarında uygulanan kriyobalon ablasyon sonrası klinik sonlanımları etkileyebilecek risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada, özellikle frailty (kırılganlık) ve komorbidite yükünün AF nüksü, mortalite ve komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmış; ayrıca bu faktörleri kapsayan özgün bir frailty skoru (Procedure-Derived Frailty Index - PD-FI) geliştirilmiştir.

Yöntem: 2019–2024 yılları arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde kriyobalon ablasyonu uygulanan 1310 AF hastası retrospektif olarak incelendi. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), 5-item ve 10-item Modified Frailty Index (mFI) kullanılarak hastaların frailty ve komorbidite düzeyleri değerlendirildi. Çok değişkenli regresyon analizleri sonucunda anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak PD-FI skoru oluşturuldu. AF nüksü, işlem ilişkili komplikasyonlar ve tüm nedenlere bağlı mortalite primer sonlanımlar olarak belirlendi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 680 gün olan çalışmada, AF nüks oranı %27.2, tüm nedenlere bağlı ölüm %3.6, komplikasyon oranı %8.0 olarak saptandı. Nüksle ilişkili bağımsız risk faktörleri yaş >75, komplike diyabet, KOAH, depresyon/anksiyete, kognitif bozukluk, obezite, LVEF < %40 ve sPAB >35 mmHg olarak belirlendi. Aynı parametreler, tüm kötü sonlanımlar için de anlamlı prediktörler olarak bulundu. Frailty ve komorbidite indeksleriyle yapılan ROC analizlerinde en yüksek AUC değeri PD-FI skoruna ait olup, AF nüksü için AUC 0.850, tüm kötü sonlanımlar için AUC 0.841 olarak hesaplandı. PD-FI skoru ile tanımlanan düşük, orta ve yüksek risk grupları arasında hem nüksüz sağkalım hem de tüm nedenlere bağlı olaysız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0.001$).

Sonuç: Bu çalışma, frailty ve komorbidite yükünün AF hastalarında kriyobalon ablasyon sonrası nüks ve kötü sonlanımlarla güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermiştir. Klasik frailty ölçeklerinin sınırlılıklarını aşmak üzere geliştirilen PD-FI

skoru, sayısal, kolay uygulanabilir ve yüksek prediktif güce sahip olmasıyla klinik karar süreçlerine değerli bir katkı sunmaktadır. PD-FI, ablasyon öncesi hasta seçiminde ve prosedürel risk öngörüsünde güvenilir bir araç olarak kullanılabilir. Bu bağlamda, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması ve sağlık kaynaklarının daha etkin kullanımı açısından önemli bir potansiyele sahiptir.

Bu özgün skorun farklı merkezlerde ve prospektif çalışmalarda doğrulanması, AF dahil olmak üzere çeşitli kardiyolojik prosedürlerde frailty temelli risk stratifikasyonunun rutin uygulamaya entegrasyonunu kolaylaştırabilir.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon,frailty(kırılganlık),komorbidite yükü

ABSTRACT

Aim: Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias, with prevalence increasing with age, and is associated with serious complications such as stroke, heart failure, hospitalization, and mortality. This study aimed to identify risk factors that may affect clinical outcomes after cryoballoon ablation in AF patients, with a particular focus on frailty and comorbidity burden in relation to AF recurrence, mortality, and complications. In addition, we developed a novel frailty score—the Procedure-Derived Frailty Index (PD-FI)—incorporating these factors.

Methods: We retrospectively analyzed 1,310 AF patients who underwent cryoballoon ablation at the Cardiology Clinic of Ankara Bilkent City Hospital between 2019 and 2024. Frailty and comorbidity levels were assessed using the Charlson Comorbidity Index (CCI), the 5-item Modified Frailty Index (mFI-5), and the 10-item Modified Frailty Index (mFI-10). Variables found significant on multivariable regression analyses were used to construct the PD-FI score. The primary endpoints were AF recurrence, procedure-related complications, and all-cause mortality.

Results: Over a mean follow-up of 680 days, the AF recurrence rate was 27.2 %, all-cause mortality was 3.6 %, and the complication rate was 8.0 %. Independent predictors of recurrence included age > 75 years, complicated diabetes, COPD, depression/anxiety, cognitive impairment, obesity, left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40 %, and systolic pulmonary artery pressure (sPAP) > 35 mmHg. These same parameters also independently predicted the composite of adverse outcomes. In ROC analyses comparing frailty and comorbidity indices, the PD-FI achieved the highest area under the curve (AUC): 0.850 for AF recurrence and 0.841 for the composite adverse outcome. Statistically significant differences in both recurrence-free and event-free survival were observed among low, intermediate, and high PD-FI risk groups ($p < 0.001$).

Conclusions: This study demonstrates that frailty and comorbidity burden are strongly associated with recurrence and adverse outcomes after cryoballoon ablation in AF patients. The PD-FI—developed to overcome limitations of conventional frailty

scales—is a numeric, easily applicable score with high predictive power that can enhance clinical decision-making. PD-FI may serve as a reliable tool for patient selection and procedural risk stratification prior to ablation, supporting individualized treatment planning and more efficient use of healthcare resources. Validation of this novel score in other centers and prospective studies could facilitate integration of frailty-based risk stratification into routine practice across various cardiological procedures.

Keywords: Atrial fibrillation, frailty, comorbidity burden

1. GİRİŞ

Atrial fibrilasyon (AF), yaşla birlikte prevalansı artan ve inme, kalp yetersizliği, hastaneye yatış ve mortalite gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen en sık görülen kalıcı aritmidir. Özellikle yaşlı bireylerde hem bireysel hem de sağlık sistemi açısından önemli bir yük oluşturmaktadır. Ritim kontrolü amacıyla uygulanan kriyobalon ablasyonu, paroksismal AF hastalarında antiaritmik tedaviye kıyasla daha yüksek başarı ve benzer güvenlik profiliyle ön plana çıkmaktadır. Ancak bu başarının sürdürülebilirliği, yalnızca teknik yeterlilik değil, hastaya özgü klinik parametrelerle de doğrudan ilişkilidir(1)

Bu klinik belirleyicilerin başında frailty (kırılganlık) yer almaktadır. Frailty, yaşlanmayla birlikte fizyolojik rezervin azalması sonucu stres faktörlerine karşı artan duyarlılığı ifade eden geri dönüşümlü bir sendromdur. Literatürde, AF'li yaşlı hastalarda frailty prevalansı %30'un üzerine çıkmakta ve bu durum; komplikasyon, yeniden yatış ve mortalite riskini anlamlı şekilde artırmaktadır(2,3) Girişimsel kardiyoloji işlemlerinde frailty varlığı, işlem sonrası iyileşme sürecini olumsuz etkileyebildiği gibi uzun dönem başarı oranlarını da düşürebilmektedir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), 2022 yılında yayımladığı konsensüs raporunda frailty değerlendirmesinin kardiyovasküler girişimlerden önceki karar süreçlerine mutlaka entegre edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak güncel veriler, bu önerilere rağmen frailty'nin klinik pratiğe yeterince yansıtılamadığını göstermektedir. ESC ayrıca, frailty'nin multidisipliner yaklaşımla ele alınmasının ve hasta merkezli tedavi planlamasında aktif rol oynamasının önemine dikkat çekmektedir(4)

Kırılganlık değerlendirmesinde kullanılan Fried ve Rockwood modelleri gibi klasik frailty ölçekleri, fiziksel, kognitif ve fonksiyonel alanları kapsayan çok boyutlu araçlar olmakla birlikte, klinik pratikte uygulanmaları zaman alıcı ve subjektif değerlendirmelere dayanabilmektedir. Bu sebeple, objektif, pratik ve klinik karar

destek sistemlerine kolayca entegre edilebilecek sayısal frailty skorlarına ihtiyaç artmaktadır.

Frailty ile sıklıkla birlikte seyreden ve klinik sonuçları etkileyen bir diğer belirleyici de komorbidite yüküdür. Bu yükün değerlendirilmesinde en sık başvurulan ölçütlerden biri olan Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), diyabet, malignite, inme ve kalp/böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıkları hesaba katarak prosedürel riskleri öngörmede yardımcı olur. CCI'nin ablasyon sonrası mortalite ve yeniden yatış oranlarıyla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur(5) Ancak CCI, frailty'nin fonksiyonel ve biyolojik yönünü tam olarak yansıtmamakta; bu nedenle frailty değerlendirmesini tamamlayıcı bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Mevcut literatürde kriyobalon ablasyon uygulanan AF hastalarında frailty ve komorbidite yükünün birlikte değerlendirildiği, klinik sonlanımlarla ilişkisinin ayrıntılı olarak incelendiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Özellikle frailty'nin AF nüksü, mortalite ve komplikasyon gibi majör sonlanımlar üzerindeki etkisini gösteren, aynı zamanda klinik karar süreçlerine entegre edilebilecek yeni skorlamaların değerlendirildiği analizler literatürde önemli bir boşluk oluşturmaktadır.

Bu çalışma, AF nedeniyle kriyobalon ablasyonu uygulanan hastalarda frailty ve komorbidite yükünün; AF nüksü, tüm nedenlere bağlı mortalite ve prosedürel komplikasyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda klasik frailty ve komorbidite indekslerinin yanı sıra, çalışmaya özgü geliştirilen yeni frailty skorunun (PD-FI) klinik değerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON (AF) TANIM

Atriyal fibrilasyon (AF), en yaygın karşılaşılan kardiyak ritim bozukluklarından biridir ve özellikle yaşlı bireylerde görülme sıklığı artmaktadır. Supraventriküler kökenli bir aritmi olan AF, atriyumların uyumsuz şekilde aktive olması sonucu etkili atriyal kasılmanın kaybolmasıyla karakterizedir. Bu durum, kardiyak output üzerinde olumsuz etkilere yol açarak ciddi klinik sonuçlara neden olabilir.(6)

AF tanısı için izleme cihazlarında gereken zaman aralığı net olarak belirlenmiş değildir. Standart 12 derivasyonlu EKG yaklaşık 10 saniyelik bir ölçüm sağlar; ancak tek kanallı ya da çok kanallı EKG cihazlarında 30 saniye veya daha uzun süreli kayıtlar, her ne kadar sınırlı kanıtla desteklense de, genel olarak fikir birliğiyle kabul edilen süredir.(6)

Yüzey elektrokardiyografisinde (EKG), AF'nin tipik bulguları arasında belirgin ve düzenli P dalgalarının yokluğu ile birlikte ventriküler yanıtların düzensizliği yer alır. Atriyoventriküler (AV) blok bulunmadığı durumlarda, RR aralıkları düzensiz ve öngörülemez bir şekilde seyreder. Bu elektrofizyolojik özellikler, AF'nin tanısal olarak ayırt edilmesini kolaylaştırmakla birlikte, hastalığın yönetiminde izlenecek stratejilerin belirlenmesinde de önemli bir rol oynar.(6)

Önemli morbidite ve mortalite sebebidir. AF, tüm popülasyonda ölüm riskinin 1,5 ila 2 kat artmasıyla ilişkilidir.(7) Meta analizlerde AF aynı zamanda 2,4 kat inme riski, 5 kat artmış kalp yetmezliği riski, 1,5 kat artmış bilişsel bozukluk riski veya demans ve 1,5 kat daha fazla olumsuz sonuç riskiyle de ilişkilidir.(8)

AF, zaman içinde farklı klinik formlarda seyredebilir. Bazı hastalar, paroksismal, persistan ve sonunda kalıcı forma ilerleyen bir seyir izlerken; bazı hastalar, bireysel klinik durumlarına bağlı olarak belirli aralıklarla yeniden sınıflandırılmayı gerektirebilir. Zamanla, bazı hastalarda gelişen atriyal ve ventriküler

yapısal hasar, ritim kontrolü girişimlerini etkisiz hale getirebilir.(6)Her ne kadar bu sınıflandırma yaklaşımı bazı sınırlılıklar taşısa da, AF'li hastalarda gerçekleştirilen klinik çalışmaların büyük kısmı bu zamana dayalı tanımlamaları esas aldığından, mevcut kılavuzlarda hâlen bu sistem tercih edilmektedir. AF'yi altta yatan mekanizmalara göre sınıflandırmak teorik olarak klinik yönetimi daha etkin hale getirebilir; ancak bu yaklaşımın rutin klinik kullanımı için henüz yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır.(6)

Atriyal fibrilasyon (AF), yaygın olarak görülen bir kalp ritmi bozukluğudur ve sağlık sisteminin tüm kademelerini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Önümüzdeki yıllarda AF görülme sıklığının belirgin şekilde artması beklenmektedir. Bu artışın başlıca nedenleri arasında nüfusun yaşlanması, kronik hastalıkların daha sık görülmesi, AF'ye yönelik farkındalığın yükselmesi ve tanıda yeni teknolojilerin kullanılması bulunmaktadır.AF'nin bireyler üzerindeki etkisi kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir; ancak genel anlamda ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. AF'li hastalar genellikle farklı belirtiler ve yaşam kalitelerinde düşüş yaşayabilir. Günümüzde sağlık çalışanları AF'nin özellikle inme ve kalp yetmezliği gibi sonuçlarını iyi bilmektedir. Ancak AF sadece bunlarla sınırlı değildir; beyin dokusunda fark edilmeyen hasarlara (sessiz serebral hasar), vasküler demansa ve diğer organlara emboli gönderilmesine de neden olabilir. Tüm bu durumlar, AF hastalarında ölüm riskinin yükselmesine katkı sağlamaktadır.(9)

Atriyal fibrilasyonun (AF) oluşmasında ve ilerlemesinde temel rol oynayan faktörler genellikle eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı risk unsurlarıdır. AF tanısı almış hastaların tedavisinde ideal sonuçlara ulaşmak için, bu tür eşlik eden durumların erken aşamada ve sürekli şekilde kontrol edilmesi gerektiği günümüzde açık bir şekilde kabul edilmektedir. Bu kontrol sağlanamadığında AF ataklarının sürekli tekrarlaması, tedavinin etkisiz kalması, hastaların sağlık durumunun olumsuz etkilenmesi ve sağlık hizmetlerinde kaynak israfı kaçınılmazdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), AF için hazırladığı yeni kılavuzda önceki yönetim stratejilerini birleştirip geliştirerek **AF-CARE** isimli yeni bir tedavi modeli ortaya koymuştur. Bu model aşağıdaki unsurlardan oluşmaktadır:

- **C (Komorbidite Yönetimi)**: Eşlik eden hastalıklar ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması
- **A (İnmeden Korunma)**: İnme ve tromboemboliyi önleyici önlemler
- **R (Semptom Kontrolü)**: Kalp hızının ve ritminin kontrol edilmesiyle semptomların azaltılması
- **E (Dinamik Değerlendirme)**: Hastanın durumunun düzenli ve kapsamlı olarak yeniden değerlendirilmesi

Eşlik eden hastalıklar ve risk faktörleri, atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastaların tedavisinde ilk ve en temel basamak olarak ele alınmaktadır. Bu yaklaşım, hastaların tromboemboli açısından taşıdığı risk düzeyi ya da herhangi bir müdahale gerektirecek semptomlarının bulunup bulunmadığına bakılmaksızın tüm AF'li bireyler için öncelikle değerlendirilmelidir. Bundan sonraki aşamada [A] inme ve tromboemboliyi önlemek amacıyla en uygun yöntemler belirlenir. Daha sonra [R] kalp hızını ve ritmini kontrol ederek semptomları azaltmaya yönelik seçenekler değerlendirilir; bu sayede bazı durumlarda hastaların prognozu da iyileştirilebilir. Son olarak [E] değerlendirme ve yeniden gözden geçirme süreci ise hastanın mevcut durumuna göre kişiselleştirilmiş, dinamik ve AF ile ilgili durumların zaman içinde göstereceği değişimleri dikkate alan bir anlayışla yapılmalıdır.

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon (AF) tanısı altındaki bireylerin tanısal değerlendirilmesinde temel (genel) ve seçici (ek) incelemelerini anlatmakta(6)

Genel Değerlendirme (Tüm Hastalar)	Seçici Ek İncelemeler (Seçilmiş Hastalar)
Ayrıntılı Anamnez ve Klinik Öykü : Hasta öyküsünün kapsamlı şekilde alınarak, atriyal fibrilasyon öncü risk faktörleri, tromboembolik ve kanama olasılıkları ile eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesi.	**Uzun Süreli Elektrofizyolojik İzleme:**Holter kaydı, olay kaydedici veya benzeri yöntemlerle, paroksismal aritmilerin, sessiz epizodların ve AF yükünün detaylı analizi.
Elektrokardiyogram (12 Derivasyonlu EKG): Ritimin, olası elektriksel iletim bozukluklarının ve diğer aritmi tiplerinin saptanmasına yönelik standart EKG uygulamasının gerçekleştirilmesi.	**Gelişmiş Kan Biyobelirteçleri Analizi:** NT-proBNP, troponin gibi kardiyak hasar ve stres göstergelerinin ölçülmesi yoluyla, hastanın kardiyak riskinin ve miyokardiyal durumunun değerlendirilmesi.
Semptomatik ve Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi: Hastanın semptomları, yaşam kalitesi, egzersiz toleransı gibi klinik parametrelerin sistematik olarak değerlendirilmesi; objektif ölçüm araçlarının kullanılması.	**Transözofageal Ekokardiyografi (TEE):** Sol atriyal apendiks trombüs varlığının araştırılması ve kapak hastalıklarının detaylı tespiti için ileri görüntüleme tekniğinin uygulanması.
Standart Laboratuvar Testleri Tam kan sayımı, elektrolit dengesi, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, tiroid ve metabolik parametrelerin (örneğin, glikoz, HbA1c) ölçümü.	**Koroner Damar İncelemeleri**Iskemik kalp hastalığı şüphesinde koroner BT anjiyografi ya da invaziv anjiyografi gibi yöntemlerle, koroner arter patolojilerinin araştırılması.
Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) Atriyum ve ventriküllerin boyut, fonksiyon ve kapak yapılarının değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv görüntüleme uygulaması.	**Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR)**Atriyal ve ventriküler doku morfolojisinin, fibrotik değişikliklerin ve diğer yapısal anomalilerin detaylı karakterizasyonu için ileri radyolojik değerlendirme.
Standart Klinik Değerlendirme ÖlçütleriAF'nin şiddeti, semptomatik durumu ve hasta tarafından bildirilen sonuçların düzenli takibi; klinik progresyonun izlenmesinde ölçüm araçlarının kullanılması.	**Nörolojik ve Serebrovasküler Değerlendirmeler**AF'nin potansiyel serebrovasküler etkilerinin incelenmesi amacıyla, beyin BT veya manyetik rezonans görüntülemesi gibi nörogörüntüleme yöntemlerinin uygulanması.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Atriyal fibrilasyonun (AF) insidansı ve prevalansı, küresel ölçekte artış göstermektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin popülasyonda bildirilen AF prevalansı %1 ila %3 arasında değişmektedir. Ancak asemptomatik vakalar ve tanı almamış bireylerin fazlalığı göz önüne alındığında, gerçek prevalansın bu oranların üzerinde olduğu düşünülmektedir.(10) AF prevalansı, yaşla birlikte anlamlı şekilde artmakta ve 80 yaş üzerindeki bireylerde %10'un üzerine

çıkabilmektedir.(11) Ayrıca erkeklerde, kadınlara kıyasla daha yüksek prevalans oranları bildirilmiştir. Buna karşın, kadınlarda AF ile ilişkili komplikasyonların özellikle inme daha sık görüldüğü de vurgulanmaktadır.(12)

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ VE İLİŞKİLİ KALP HASTALIKLARI

Yaş ilerledikçe atriyal fibrilasyonun görülme sıklığında anlamlı bir artış izlenmektedir. Orta yaş grubunda oldukça düşük seviyelerde (%0,5'in altında) gözlemlenen prevalans, ileri yaşta özellikle 80 yaş ve üzerindeki bireylerde %10 ila %15 gibi dikkat çekici oranlara ulaşmaktadır.(13) Hipertansiyon, atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmakta olup, AF ile en sık birlikte görülen medikal durumdur. Kontrol altına alınmamış arteriyel hipertansiyon, sol atriyumda basınç artışına ve hacim yüklenmesine neden olarak, zamanla sol atriyal dilatasyon, miyokardiyal hipertrofi ve fibrotik yeniden yapılanma süreçlerini tetikler. Bu yapısal ve elektriksel değişiklikler, AF'nin patofizyolojisinde rol oynayan temel mekanizmalar arasında yer almaktadır.(14)

Hipertansiyonun yanı sıra, sol atriyumda hacim ve basınç yüklenmesine yol açan diğer kardiyak patolojiler de atriyal fibrilasyon (AF) gelişme riskini artırmaktadır. Özellikle kalp yetmezliği ile mitral kapak hastalıkları örneğin mitral stenoz ve mitral regürjitasyon sol atriyal dilatasyona neden olarak atriyal yapının elektriksel ve mekanik bütünlüğünü bozmakta ve AF'ye zemin hazırlamaktadır.Kalp yetmezliği, AF ile çift yönlü ve karmaşık bir ilişki içerisindedir. Bu iki durum sıklıkla bir arada bulunmakta olup, AF hastalarının önemli bir bölümünde takip sürecinde kalp yetmezliği geliştiği gözlemlenmektedir. Verilere göre, kalp yetmezliği tanısı almış bireylerin yaklaşık %40'ında AF mevcutken, AF tanısı konmuş hastaların %30'unda eşzamanlı olarak kalp yetmezliği görülmektedir. Buna ek olarak, bu hasta grubunun yaklaşık %30'unda ise koroner arter hastalığı eşlik etmektedir. Diabetes mellitus, atriyal fibrilasyon (AF) tanısı konulmuş hastaların yaklaşık dörtte birinde eşlik eden klinik bir tablo olarak bildirilmektedir.(15) Bu iki hastalığın birlikte bulunmasının, olumsuz klinik sonuçlarla yakından ilişkili olduğu belirtilmekte; eş zamanlı diyabet ve AF varlığı, kardiyovasküler olay riskinde belirgin artışa, mortalite oranlarında yükselmeye ve sağlık hizmeti kullanımının önemli düzeyde artmasına yol

açmaktadır.(6) Özellikle tip 2 diyabet ve AF'nin prevalans ve insidansındaki küresel düzeyde gözlenen sürekli artış, bu hastalık birlikteliğinin giderek belirginleşen bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmesini gerektirmektedir. Bu durum, koruyucu sağlık politikalarının geliştirilmesi ve multidisipliner tedavi stratejilerinin uygulanmasının önemini daha belirgin hale getirmektedir.(16) Diyabetes mellitus, tromboembolik risk üzerinde belirleyici bir etkiye sahip başlıca faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır.(17) AF tedavisinde uygulanan kateter ablasyonu sonrasında, diyabet varlığı ve yüksek HbA1c düzeyleri; hastanede yatış süresinin uzamasıyla ve atriyal fibrilasyonun nüks etme olasılığının artmasıyla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, glisemik kontrolün AF yönetiminde prognostik açıdan önemli bir belirleyici olabileceğini göstermektedir. Obstrüktif uyku apnesi (OUA), özellikle atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında oldukça yaygın olarak görülen bir klinik durumdur. OUA'nın AF ile birlikteliği, her iki hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının örtüşmesi ve ortak risk faktörlerinin bulunması nedeniyle dikkat çekmekte; bu durum, OUA'nın AF'nin ortaya çıkışı, devamlılığı ve tedaviye yanıtı üzerinde belirleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.(18) Kardiyorespiratuvar kondisyon düzeyinin düşük olması, çoğunlukla diğer modifiye edilebilir risk etkenleriyle birlikte görülmekte olup, kateter ablasyonu sonrası atriyal fibrilasyonun (AF) tekrar etme olasılığıyla anlamlı biçimde ilişkilendirilmiştir. (19)Orta yaş ve ileri yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, yüksek kardiyorespiratuvar kondisyonun AF yüküyle ters yönde ilişkili olduğu ortaya konmuştur.(19) Küçük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar, meta-analizler ve gözlemsel veriler, düzenli uygulanan aerobik egzersizin AF'ye bağlı semptomları hafiflettiğini, yaşam kalitesini yükselttiğini ve fiziksel performansı artırdığını göstermektedir. (20,21)Kardiyorespiratuvar kapasitenin zaman içinde korunması veya artırılması, AF yükünde belirgin azalma sağlamakta ve sinüs ritminin uzun dönemli idamesine olumlu katkıda bulunmaktadır.(22)

Alkol kullanımı, atriyal fibrilasyon (AF) tanısı olan bireylerde tromboemboli, mortalite ve AF'ye bağlı hastaneye yatış gibi advers olayların görülme riskini artırabilmektedir.(23,24) Yeni tanı almış AF hastalarında alkol tüketimi, iskemik inme riskinde artışla ilişkilendirilmiş; buna karşılık, AF tanısını takiben alkol alımının bırakılması, iskemik inme riskinin azalmasıyla bağlantılı bulunmuştur. Bu bulgular,

alkol tüketiminin AF'nin klinik seyrini olumsuz etkileyebileceğini ve yaşam tarzı değişikliklerinin, özellikle alkolün bırakılmasının, prognostik açıdan yarar sağlayabileceğini göstermektedir.(25)Bu komorbiditeler, hem hastalığın seyrini zorlaştırmakta hem de prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.(10) Obezite, günümüzde küresel ölçekte artış gösteren önemli bir halk sağlığı sorunu olup, atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi açısından bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, vücut kitle indeksindeki (VKİ) her bir birim artışın, AF gelişme riskinde yaklaşık %4 ila %5 oranında bir artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum, obezitenin yalnızca metabolik değil, aynı zamanda elektrofizyolojik ve yapısal kardiyak değişiklikler üzerinden de AF patogenezine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır.(10,26,27)

2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN MEKANİZMALARI

Atriyal fibrilasyonun (AF) altta yatan mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve günümüzde hâlâ tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Ancak mevcut literatür, AF'nin oluşumunda üç temel elektrofizyolojik mekanizmanın rol oynayabileceğini öne sürmektedir: çoklu yeniden girişli dalgacıkların (multiple reentrant wavelets) varlığı, yüksek frekanslı deşarj gösteren otonom odaklardan kaynaklanan ektopik uyarılar ve fibrilatuvar iletim özelliklerine sahip tekil bir reentran devrenin varlığı. Bu mekanizmalar, atriyum içinde elektriksel aktivitenin düzensizleşmesine ve senkronize atriyal kasılmanın bozulmasına neden olarak AF'nin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır.(28)

Atriyal fibrilasyonun (AF) birçok hastada, pulmoner venlerde yer alan yüksek frekansta deşarj yapan ektopik odaklar tarafından başlatıldığı ve/veya sürdürüldüğünün anlaşılması, hastalığın tedavisinde dönüm noktası niteliğinde bir gelişme olmuştur. Bu bağlamda, Haïssaguerre ve çalışma arkadaşları tarafından 1998 yılında gerçekleştirilen çalışmada, paroksismal AF olgularında aritminin pulmoner ven kaynaklı fokal bölgelerden kaynaklandığının gösterilmesi, AF'nin patofizyolojisinde fokal tetikleyici yapıların rolüne yönelik ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır. Bu keşif, ablasyon tedavisinin temel hedeflerinden biri haline gelen pulmoner ven izolasyonu (PVI) yönteminin geliştirilmesine zemin

hazırlamıştır.(29,30) Buna karşın, persistan atriyal fibrilasyonun (AF) devamlılığını sağlayan altta yatan mekanizmalar, paroksismal forma kıyasla çok daha karmaşık ve çok yönlüdür. Persistan AF'de, atriyal miyokardiyumda zamanla gelişen interstisyel fibrozis, iletim hızında azalma, süreksizlik ve anizotropik ileti gibi elektrofizyolojik değişikliklere neden olarak yeniden giriş (reentry) mekanizmalarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu yapısal ve elektriksel remodeling süreçleri, atriyal substratın daha heterojen ve aritmojenik hale gelmesine yol açar. Bu nedenle, sadece pulmoner ven izolasyonunu (PVI) hedefleyen ablasyon stratejileri, persistan AF hastalarında genellikle paroksismal AF'ye kıyasla daha düşük başarı oranlarıyla sonuçlanmaktadır.(28) Atriyal fibrilasyonun (AF) altında yatan olası mekanizmalardan biri olan "çoklu dalgacık hipotezi", ilk olarak Moe tarafından ileri sürülmüş ve daha sonra Allessie ve çalışma arkadaşları tarafından deneysel modellerle desteklenerek ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Bu hipoteze göre, AF'nin devamlılığı, atriyumlar içerisinde belirli bir organizasyon yapısından yoksun şekilde birbirinden bağımsız olarak döngüsel hareket eden çok sayıda reentran dalga cephesi aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu dalgaların eşzamanlı ve sürekli iletimi, atriyal aktivitenin kaotik görünümünü oluşturmakta ve senkronize kasılmayı engelleyerek ritim bozukluğunu sürdürülebilir kılmaktadır.(31)

Atriyal fibrilasyonun (AF) oluşumunda rol oynayan lokalize elektriksel odakların tanımlanması, bu bölgelerin ablasyon tedavisinde potansiyel hedefler olarak kullanılabilmesi açısından büyük klinik öneme sahiptir. Ayrıca, AF'nin hücresel ve moleküler düzeydeki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hastalığın patofizyolojisine yönelik olarak daha etkili ve hedefe yönelik farmakolojik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.(32)

2.5. ATRİYAL YENİDEN ŞEKİLLENME MEKANİZMALARI

Atriyal fibrilasyon (AF) ile sol atriyum (LA) yeniden şekillenmesi (remodeling) arasındaki ilişki iyi belgelenmiş olsa da, bu ilişkinin yönü hâlâ kesin olarak netleştirilememiştir. Mevcut literatürde, AF'nin zaman içinde sol atriyal yapıda ilerleyici doku değişikliklerine yol açabileceği öne sürülürken; diğer yandan, önceden var olan atriyal yapısal bozuklukların AF'nin ortaya çıkışında tetikleyici rol

oynayabileceği de belirtilmektedir. Bu bağlamda, yapısal yeniden yapılanmanın AF'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu tartışmalıdır ve halen araştırılmaktadır.(33)Duvar stresinde meydana gelen kalıcı değişikliklere örneğin artmış kalp hızı, obezite, hipertansiyon, kapak hastalıkları veya kalp yetmezliği gibi durumlara bağlı olarak karşılık olarak, atriyal dokuların elektriksel ve yapısal özelliklerinde çeşitli adaptif değişiklikler gelişir. Bu adaptasyon mekanizmaları, miyositlerin yaşamsal fonksiyonlarını sürdürmelerini, atriyal yapıların bütünlüğünün korunmasını ve aşırı genişlemenin önlenmesini amaçlar. Atriyal iyon kanallarının aktivitesinde ya da ekspresyon düzeylerinde meydana gelen değişiklikler, elektriksel yeniden yapılanma sürecini başlatırken; atriyum hacminde, miyosit morfolojisinde ve ekstraselüler matriksin organizasyonunda ortaya çıkan değişiklikler ise yapısal yeniden şekillenmeyi teşvik eder. Bu süreçler, atriyal fibrilasyonun gelişiminde temel rol oynayan patofizyolojik adaptasyonları yansıtır.(34)

2.6. ATRİYAL ELEKTRİKSEL YENİDEN ŞEKİLLENME

Atriyal fibrilasyon (AF) gelişimine katkıda bulunan veya AF'nin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen elektriksel yeniden yapılanma süreci, anormal kalsiyum düzenlemesi ile kısalmış ve proaritmik özellik taşıyan üçgenleşmiş aksiyon potansiyellerini (örneğin, L-tipi Ca2+ akımının azalması ve IK1 artışı) içerir. Aşırı kalsiyum girişi, apoptoz ve nekrotik miyosit ölümü gibi süreçleri tetikleyerek doku bütünlüğünü tehdit eder. L-tipi kalsiyum akımındaki azalmanın, miyositleri aşırı kalsiyum yükünden koruyucu bir rol oynamakla birlikte aksiyon potansiyeli platosunun belirginliğini azaltarak aksiyon potansiyeli süresini ve etkili refrakter periyodunu kısalttığı bildirilmiştir.(35)

Konneksin ekspresyonundaki azalma, hücreler arası bağlantıların seyrekleşmesine neden olarak heterojen ve yavaş atriyal iletim hızı ile repolarizasyon paternlerini ortaya çıkarır; bu durum, reentri oluşumunu kolaylaştırabilecek bölgesel fonksiyonel ileti bloklarını tetikleyebilir. Konneksin moleküllerinde gerçekleşen yeniden yapılanma, genetik veya inflamatuvar etkenlerin yanı sıra ileri yaş veya obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) gibi edinsel faktörlere bağlı olarak da gözlenebilmektedir (36). Atriyumlarda en erken meydana gelen değişikliklerden biri

ise, transkripsiyonel düzenlemeleri etkileyerek elektromekanik aktivitenin geri dönüşümlü şekilde yeniden şekillenmesine yol açan artmış oksidan üretimidir (37)

2.7. ATRİYAL YAPISAL YENİDEN ŞEKİLLENME

Atriyal kardiyomiyopati, atriyumları etkileyen ve klinik olarak anlamlı semptomların ortaya çıkmasını tetikleme potansiyeline sahip yapısal, mimari, kontraktil ya da elektrofizyolojik değişikliklerin bütünlüğü olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, atriyal fibrilasyonun temel nedeni olabileceği gibi, aynı zamanda AF'nin gelişiminin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir.(38)Mitokondriyal yapının disfonksiyonu ve azalma eğilimi, ortaya çıkan erken yapısal modifikasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. Atriyal fibrilasyonun seyrinde, atriyumda gelişen ilerleyici yapısal değişiklikler; miyoliz, kontraktil protein kaybı, glikojen depolanması ve epikardiyal lipit birikimi gibi süreçleri kapsamaktadır.(39)Atriyal stresörlerin süreklilik kazanması durumunda, atriyumlar kalıcı dilatasyon ve artmış interstisyel fibrozis gibi yapısal modifikasyonlara maruz kalmaktadır. Bu elektriksel ve yapısal yeniden yapılanma süreçleri, atriyal fibrilasyon ile inme riskinde artış ve bu durumun devamlılığını beraberinde getirir.(40)

Tablo 2. Atrial Yeniden Şekillenmeye Katkıda Bulunan ve Tersine Çevirebilen Faktörler

Faktör	Olası Mekanizmalar	Önleyici veya Tersine Çevirici Stratejiler
Yaşlanma	- Hücresel ve doku düzeyinde dejeneratif süreçler - Artan fibrozis, elektrofizyolojik yavaşlama	- Düzenli egzersiz ve sağlıklı yaşam tarzı - Koruyucu kardiyovasküler tedaviler
AF Yükü	- Tekrarlayan veya sürekli atriyal fibrilasyonun yarattığı elektriksel ve mekanik stres	- Ritim ve/veya hız kontrolü - Etkin antikoagülan tedaviler
Obezite	- Artmış hemodinamik yük - Yağ infiltrasyonu ve inflamasyon	- Kilo kaybı programları - Beslenme düzenlemesi, fiziksel aktivite
Hipertansiyon	- Atriyumda basınç ve hacim yükü - RAAS aktivasyonu ve fibrozis	- Antihipertansif tedavi - Tuz tüketiminin kısıtlanması, sağlıklı diyet
Diyabet	- Oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu - Metabolik bozukluklar, insülin direnci	- Kan şekeri kontrolü (metformin, insülin vb.) - Yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz)

Tablo 2. (devam) Atrial Yeniden Şekillenmeye Katkıda Bulunan ve Tersine Çevirebilen Faktörler

Faktör	Olası Mekanizmalar	Önleyici veya Tersine Çevirici Stratejiler
Oksidatif Stres	- Hücresel ve subhücresel düzeyde DNA, protein ve lipit hasarı - Fibrozis ve iyon kanalı disfonksiyonu	- Antioksidan alımını artırmak (diyet, ilaç) - Enflamasyon ve oksidatif stresi azaltıcı tedaviler
Yağ İnfiltrasyonu	- Kardiyak dokularda lokal inflamasyon - Atriyal yapıda fibrozis ve ileti değişiklikleri	- Obezite yönetimi - Lipid metabolizmasının düzeltilmesi
Otonomik Dengesizlik	- Sempatik-parasempatik dengesizliği - AF tetiklenmesi ve sürdürülmesi	- Stres yönetimi, psikolojik destek - Bazı sempatolitik ve vagolitik ilaç yaklaşımları
RAAS Aktivasyonu ve Fibrozis	- Renin–anjiyotensin–aldosteron sisteminin devreye girmesiyle kollajen üretiminin artması	- ACE inhibitörleri, ARB'ler - Aldosteron antagonistleri
Genetik Faktörler	- Kalıtsal atriyal iyon kanal veya yapısal protein bozuklukları	- Genetik danışmanlık - Uygun ilaç tedavisi (ör. sınıf I veya III antiaritmikler)
Kapak Hastalığı	- Atriyumlarda basınç ve hacim yükünün artması - Mekanik gerilme sonucunda oluşan doku yeniden şekillenmesi	- Kapak onarımı veya replasmanı - Yakın klinik takip
Revaskülarizasyon (Koroner)	- İskemik kalp hastalığına bağlı atriyal hasar - Oksijenlenme yetersizliği	- Zamanında perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon - Kapsamlı kardiyak rehabilitasyon
Metabolik Kontrol (Diyet, Egzersiz)	- Kan basıncı ve glikoz dengesi düzelmesi - Vücut kompozisyonundaki olumlu değişiklikler	- Hedefli egzersiz programları - Bireyselleştirilmiş beslenme planları
Sinüs Ritmi Korunması	- Atriyumdaki elektriksel yükün azaltılması - Kalıcı AF kaynaklı yeniden şekillenmenin sınırlanması	- Antiaritmik ilaçlar - Kateter ablasyonu, etkin ritim/hız kontrol stratejileri
Sigaranın Bırakılması	- Enflamatuvar süreçlerin hafifletilmesi - Endotel fonksiyonlarında iyileşme	- Tütün bağımlılığı tedavisi - Sigarayı bırakma programları

Tablo 2, her bir faktörün altında yatan mekanizmalar ile bunlara yönelik olası stratejileri ve hem atriyal yeniden şekillenmeye yol açan etmenleri hem de bunlara müdahale etme yollarını bütüncül biçimde anlatmaktadır.(40)

2.8. ATRİYAL MİYOPATİ

"Atriyal miyopati" kavramı ilk olarak 1997 yılında Zipes tarafından tanımlanmış olup, atriyal fibrilasyonun atriyumlarda meydana gelen yeniden şekillenme süreçleri aracılığıyla miyopatik bir durumun oluşumuna neden olabileceği hipotezini ortaya koymaktadır.(41)Son dönem çalışmalar, atriyal fibrilasyon (AF) ile atriyal miyopati arasındaki ilişkinin daha karmaşık bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Yapısal değişiklikler, yalnızca AF'nin tetiklenmesine yol açmakla kalmayıp, AF'siz de atriyal miyopati gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Bu durum, atriyumlarda meydana gelen iletim heterojenliğinin artması ve yeniden giriş devreleri için uygun substratın oluşması şeklinde kendini göstermektedir. Ayrıca, yaşlanma, atriyal gerilme, inflamasyon ve oksidatif stresin, fibroblast proliferasyonu ve hücre dışı matris birikimini tetikleyerek anizotropiye neden olması, yeniden girişlere karşı artan duyarlılık ile AF patogenezinde belirleyici rol oynayabilmektedir.(42)AF tanısı konulan hastaların atriyumlarında, hem etkili refrakter periyotların kısalması hem de elektriksel iletim hızının yavaşlaması gözlemlenmektedir.(38)Elektriksel yeniden şekillenme, atriyal miyositlerin hızlı depolarizasyonu ve hücre içi kalsiyum birikimini tetikleyerek, apoptoz süreçlerini aktive eder. Bu durum, ardışık miyosit kaybına bağlı yapısal değişikliklerin ve atriyal fibrozisin hızlanmasına neden olur.(43)

Aşağıda, EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE konsensüsünde atriyal kardiyomiyopatilerin sınıflandırılmasında kullanılan EHRAS sistemine göre atriyal miyopatilerin yapısal sınıflandırması verilmiştir.

Tablo 3. EHRAS Sınıflamasına Göre Atriyal Miyopati Türleri

Sınıf	Yapısal Değişiklikler	Açıklama
Sınıf I	Kardiyomiyosit hipertrofisi ve miyositoliz; fibrotik veya interstisyel değişikliklerin bulunmaması.	Hücresel bazda atriyal miyopati gelişiminde, temel olarak miyositlerin büyüme ve lisis özellikleri ön planda olup, fibröz veya interstisyel yeniden yapılanma gözlenmez.
Sınıf II	Esas olarak fibrotik değişiklikler.	Atriyal doku içerisinde kolajen birikiminin ve interstisyel fibrozisin belirgin olduğu form.
Sınıf III	Kombine kardiyomiyosit patolojisi ve fibrozis.	Hem kardiyomiyositlerin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının hem de fibröz dönüşümlerin eş zamanlı olarak gözlemlendiği karma form.
Sınıf IV	Kollajen olmayan infiltrasyonlar (örneğin amiloid, yağ doku, inflamatuar hücreler, glikosfingolipidler).	Atriyal dokuda kolajen dışı materyallerin infiltrasyonu ile karakterize olup, amiloid depozisyonu ve diğer nitelikte yapısal anormalliklerin mevcut olduğu tip.

Bu sınıflandırma, atriyal miyopatilerin patofizyolojik süreçlerine ilişkin daha net bir kavrayış sağlamakta ve farklı yapısal bileşenlerin atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkisini değerlendirmeye olanak tanımaktadır.(44)

Atriyal fibrilasyon (AF) ve kalp yetmezliği (HF), sol atriyum miyopatisine yol açan patofizyolojik mekanizmalarda öncelikli olarak Sınıf II (esas olarak fibrotik değişiklikler) veya Sınıf III (hem kardiyomiyosit patolojisi hem de fibrozis içeren) alt tipler aracılığıyla etkili olmaktadır. Buna karşın, obezite durumunda daha belirgin olarak Sınıf III ve Sınıf IV mekanizmalar gözlenirken, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obstrüktif uyku apnesi, sıklıkla Sınıf I (miyosit hipertrofisi ve miyositoliz) ile Sınıf III alt tiplerine işaret etmektedir.(45)

Atriyal miyopati, tanı kriterlerindeki eksiklikler nedeniyle henüz günlük klinik pratiğe tam olarak entegre edilememiştir. Bu bağlamda, potansiyel tanı yöntemleri arasında, altta yatan yeniden şekillenme tiplerini ortaya koyabilecek biyobelirteçler, atriyal aritmi yükü, atriyal boyut ölçümleri ve strain gibi görüntüleme parametreleri değerlendirilmektedir.

Atriyal miyopati, patofizyolojik süreçlerin ilerlemesini yansıtan dört evrede sınıflandırılmıştır. İlk evre (Evre A), atriyal fibrilasyon risk faktörlerinin mevcut olduğu dönemi ifade eder. İkinci evre (Evre B), fibrozis ile birlikte yapısal,

elektrofizyolojik ve otonomik yeniden şekillenmenin tespit edildiği, ancak asemptomatik bireylerde gözlenen dönemi temsil eder. Üçüncü evre (Evre C), ilerlemiş fakat geri dönüşümü mümkün olan atriyal miyopatiyi ve bunun klinik semptomlarını kapsar. Son olarak, dördüncü evre (Evre D), geri dönüşü olmayan, kalıcı atriyal miyopati aşamasını ifade eder. Uygun tedavi uygulanmadığı durumda hastalar bu evreler arasında, özellikle de final evreye doğru ilerleme eğilimindedir.(42,46)

Güncel bulgular, atriyal miyopatiye yol açan mekanizmalara yönelik terapötik müdahalelerin, sol atriyum (LA) yeniden şekillenmesi sürecini yavaşlatabileceğini ve tersine çevirebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, obezite, alkol tüketimi ve hipertansiyon gibi atriyal miyopatiye katkıda bulunan risk faktörlerinin modifikasyonu en önemli stratejilerden biri olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, erken evrede başarılı ritim kontrolü sağlanması, AF kaynaklı atriyal miyopatinin baskılanması aracılığıyla ters atriyal yeniden şekillenmeyi destekleyebilmektedir.(47)Diğer potansiyel tedavi stratejileri kapsamında en çok incelenen ajanlar arasında glukokortikoidler, ACE inhibitörleri, ARB'ler, aldosteron antagonistleri, statinler, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar ve sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri yer almaktadır. Özellikle, mineralokortikoid reseptör antagonistlerini içeren randomize kontrollü çalışmalar, HFrEF'li hastalarda yeni başlayan atriyal aritmilerin azalması ve diğer kardiyovasküler parametrelerde iyileşme sağlanması yönündeki olumlu etkilerini göstermiştir. Ayrıca, tip 2 diyabet, kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı bulunan popülasyonlarda sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörlerinin yeni ortaya çıkan atriyal fibrilasyonu önlediğine ilişkin veriler bulunmaktadır. Diğer terapötik müdahalelere yönelik çalışmaların bulguları ise henüz sınırlı ya da tutarsızlık göstermektedir.(48,49)

2.9. ATRİYAL FİBRİLASYON TANIMLAR VE SINIFLANDIRMALAR

Aritmi süresine dayanan önceki AF sınıflandırması, faydalı olmasına rağmen, AF'yi tanı konulduktan sonra sınıflama eğilimindeydi ve esas olarak terapötik müdahalelere odaklanıyordu.Güncel 2024 Avrupa Kardiyo-Torasik Cerrahi Derneği

(EACTS) tarafından geliştirilen atriyal fibrilasyon yönetimi kılavuzunda önerilen sınıflandırmalar aşağıdaki tablolarda anlatılmıştır.(6)

Tablo 4. AF ve atriyal kardiyomiyopati ile ilişkili farklı klinik kavramların tanımlarını anlatmaktadır

Sınıflandırma	**Tanım**
İlk Tanı Konmuş AF	Daha önce tanı konmamış atriyal fibrilasyon; semptom durumu, zamansal paterne veya süresine bakılmaksızın tanı konulan AF.
Paroksismal AF	7 gün içerisinde, kendiliğinden veya müdahale ile sonlanan atriyal fibrilasyon; mevcut kanıtlar, çoğu kendiliğinden sonlanan paroksizmanın 48 saatten kısa sürdüğünü göstermektedir.(50)
Persistan AF	Kendiliğinden sonlanmayan AF epizodları; birçok müdahale çalışmasında persistent AF tanımında 7 günlük süre sınırı kullanılmaktadır.(51,52)
Uzun Süreli Persistan AF	En az 12 aylık kesintisiz süren AF; ritim kontrolü hâlâ seçili hastalarda uygulanabilir olduğundan kalıcı AF'den ayırt edilmektedir.
Kalıcı AF	Hasta ve hekim arasında ortaklaşa alınan kararla sinüs ritminin yeniden sağlanması için herhangi bir müdahale planlanmayan, geri dönüşü olmayan atriyal fibrilasyon durumu.
Klinik Kavram	**Tanım**
Klinik AF	Semptomatik veya asemptomatik AF, 12 derivasyonlu EKG veya diğer ECG cihazları ile açıkça belgelenmiş olup, tanı için kullanılan minimum süre klinik bağlama bağlı değişiklik gösterebilir. 30 saniye veya üzeri epizodlar, klinik kaygıya yol açıp, ilave izleme ya da tromboembolizm risk stratifikasyonu gerektirebilir.
Cihaz Tespitiyle Belirlenen Subklinik AF	Implante edilebilir kardiyak cihazlar veya giyilebilir teknolojiler aracılığıyla sürekli izleme sırasında tespit edilen, asemptomatik AF epizodlarını ifade eder. Tanı, intracardiyak elektrogram veya EKG ritminin yetkin bir uzmanca incelenmesiyle doğrulanmalıdır. (53,54)Bu durum, gelecekte klinik AF gelişiminin öngörülmesinde önemli bir prediktör olarak kabul edilmektedir.(55)
AF Yükü (AF Burden)	Belirlenmiş izleme süresi içerisinde AF'de geçirilen toplam zamanın, söz konusu sürenin yüzdesi olarak ifade edilen değerdir.
Yeni Başlayan AF (Recent-onset AF)	Akut farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon karar süreçlerinde dikkate alınan ve AF'nin yeni başlangıcını tanımlamak için kullanılan kavramdır. Bu klinik tanım için belirlenen zaman aralığı henüz net olarak saptanmamıştır.(56,57)
Tetikleyici Nedene Bağlı AF	Potansiyel olarak geri dönüşümlü tetikleyici faktöre yakın zamanda ortaya çıkan yeni AF epizodunu tanımlar.(58,59)
Erken Dönem AF (Early AF)	Tanı konulmasından itibaren genellikle 3 ila 24 ay arasında değişen süreyi kapsayan ve temel atriyal kardiyomiyopatiden bağımsız olarak erken evre AF'yi ifade eden kavramdır. (60,61)Bu tanım, erken müdahale zamanlamasını doğrudan belirlememekle birlikte, klinik yönetimde ayrı bir kategori oluşturmaktadır.

Tablo 4. (devam) AF ve atriyal kardiyomiyopati ile ilişkili farklı klinik kavramların tanımlarını anlatmaktadır

Klinik Kavram	Tanım
Kendiliğinden Sonlanan AF (Self-terminating AF)	Paroksismal AF'nin, müdahale gerektirmeksizin kendiliğinden sona eren epizotlarını ifade eder. Bu tanım, hasta ve klinisyen arasında akut ritim kontrolü stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir.
Kendiliğinden Sonlanmayan AF (Non-self-terminating AF)	Kendi kendine sonlanmayan ve sonlandırılması için müdahale gerektiren AF tipini tanımlar. Bu durumda, ritim kontrolü ancak müdahaleyle sağlanabilmektedir.
Atriyal Kardiyomiyopati	Atriyumlarda meydana gelen yapısal, elektriksel veya fonksiyonel değişikliklerin kombinasyonunu ifade eder. Bu durum, AF'nin ilerlemesi, tekrarı, tedavi etkinliğinin sınırlı kalması ve/veya kalp yetmezliği gelişimi gibi klinik sonuçlara yol açabilir.(62) Atriyal kardiyomiyopati, inflamatuvar remodelleme, prothrombotik durum, nörohormonal aktivasyon (ventrikülleri etkileyen) ve miyokard dokusunda fibrozis gibi patofizyolojik süreçleri kapsamaktadır.(44)

2.10. YENİ ATRİYAL FİBRİLASYON HASTASININ TANISAL DEĞERLENDİRMESİ

Atriyal fibrilasyon tanısı almış tüm hastalarda, aktif müdahale gerektiren risk etmenleri ve eşlik eden hastalıkları saptamak amacıyla, detaylı bir tanısal değerlendirme ve kapsamlı klinik öykü analizi yapılması elzemdir.

Tüm atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında, ritmin doğrulanması, ventriküler hızın belirlenmesi ve yapısal kalp hastalığı, iletim bozuklukları ya da iskemi belirtilerinin incelenmesi amacıyla 12 derivasyonlu EKG uygulanması gerekmektedir. (63)AF'nin şiddetlenmesine veya kanama/tromboemboli riskinin artmasına yol açabilecek eşlik durumlarını tespit etmek amacıyla, böbrek fonksiyonu, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyonu, tam kan sayımı, glukoz/hemoglobin A1c ve tiroid testlerini içeren kan testlerinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir.(64)

Diğer incelemeler, hastaya özgü değerlendirme ve planlanan tedavi stratejisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.(65) İlk değerlendirmenin bir parçası olarak yönetim kararlarına yön verecek şekilde veya kardiyovasküler belirtilerde değişiklik gözlenmesi durumunda transtorasik ekokardiyografi (TTE) uygulanmalıdır.Birinci basamak sağlık hizmetlerinde TTE'ye erişimin sınırlı ya da gecikmeli olabileceğinin farkında olsa da, bu durumun gerektiğinde oral antikoagülasyon (OAC) ve AF-CARE

kapsamındaki diğer müdahalelerin başlatılmasını engellememesi gerektiğini vurgulamaktadır.(66)

Atriyal fibrilasyon gelişim riskini öngörmede en yaygın kullanılan skorlama sistemlerinden biri CHARGE-AF'dir. Bu, 5 yıllık bir tahmin modeli olup, modelde; hastanın yaşı, beyaz ırka mensubiyeti, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara kullanımı, diyabet varlığı ve miyokardiyal enfarktüs öyküsü gibi değişkenler yer almaktadır.(67)

Atriyal fibrilasyon (AF) ve ilişkili durumlarda sıkça bildirilen semptomlar ve komplikasyonlar

Semptomlar	**Komplikasyonlar**
Çarpıntı	Tekrarlayan hastaneye yatışlar
Nefes darlığı	Kalp yetmezliği
Yorgunluk	İskemik inme
Göğüs ağrısı	Tromboembolizm
Baş dönmesi	Bilişsel gerileme ve vasküler demans
Düşük egzersiz kapasitesi	Depresyon
Senkop	Yaşam kalitesinde bozulma
Anksiyete	Ölüm
Depresif ruh hali	
Uyku bozuklukları	

Tablo 5. Modifiye edilmiş Avrupa Kalp Ritmi Derneği (mEHRA) semptom sınıflandırması

Skor	**Semptomlar ve Tanımı**
1	Yok: Atriyal fibrilasyon, hiçbir semptom ortaya çıkarmamaktadır.
2a	Hafif: Günlük yaşam aktivitelerinde semptomlar tarafından herhangi bir kısıtlama yaşanmamakta; semptomlar, hastanın normal aktivitelerini etkilememektedir.
2b	Orta Düzey: Günlük yaşam aktiviteleri semptomlardan etkilenmemekle birlikte, hasta semptomlardan rahatsızlık duymaktadır.
3	Şiddetli: Atriyal fibrilasyon kaynaklı semptomlar, hastanın normal günlük aktivitelerini belirgin şekilde etkilemekte ve kısıtlamalara neden olmaktadır.
4	Engelleyici: Semptomlar o kadar yoğun olup, hastanın normal günlük aktiviteleri tamamen durdurulmaktadır; yaşam kalitesi ciddi anlamda düşmektedir.

2.11. ATRİYAL FİBRİLASYON HASTASININ YÖNETİMİ

Hasta merkezli atriyal fibrilasyon yönetimi, AF tedavisinin tüm yönlerinin bütüncül bir şekilde ele alınmasını zorunlu kılar. Bu yaklaşım, semptomların kontrolü, yaşam tarzı iyileştirmeleri, psikososyal destek ve eşlik eden durumların yönetiminin yanı sıra; farmakoterapi, kardiyoversiyon ve müdahaleye dayalı veya cerrahi ablasyon gibi optimal medikal tedavi stratejilerini de kapsamaktadır.Daha önce bahsettiğimiz AF-CARE multidispliner bir yaklaşım kullanılmalıdır.

Tablo 6. Hasta Merkezli AF Yönetiminin Temel Bileşenleri(68,69,70)

Bileşen	Açıklama
AF-CARE Yolu Çerçevesinde Optimal Tedavi	Komorbiditelerin ve risk faktörlerinin yönetimi ([C]), inme ve tromboembolizmin önlenmesi ([A]), hız ve ritim kontrolü ile semptomların azaltılması ([R]) ile düzenli değerlendirme ve dinamik yeniden değerlendirmeyi ([E]) kapsar.
Yaşam Tarzı İyileştirme Önerileri	Beslenme, egzersiz ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla hastanın genel sağlığının desteklenmesi.
Psikososyal Destek	Hasta, aile ve bakım verenlerin psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarının karşılanmasına yönelik destek hizmetlerinin sağlanması.
Hasta, Aile ve Bakım Verenlerine Yönelik Eğitim ve Farkındalık	AF hakkında bilgi sahibi olunması, bilinçlendirme ve eğitim programları aracılığıyla hasta ve yakınlarının yönetime katılımının artırılması.
Birinci Basamak ile Uzman AF Hizmetleri Arasında Kesintisiz Koordinasyon	Birinci basamak sağlık hizmetleri ile uzman kardiyoloji/AF merkezleri arasında etkili ve sürekli iletişim sağlanarak, tedavi ve takip süreçlerinin entegre edilmesi.

2.12. HASTA MERKEZLİ AF YÖNETİMİNİN UYGULANMA YÖNTEMLERİ

Strateji	Açıklama
Ortak Karar Verme Yaklaşımı	Hasta ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında tedavi seçenekleri üzerine karşılıklı görüşmeler ve müzakereye dayalı karar mekanizmalarının oluşturulması.
Multidisipliner Ekip Yaklaşımı	Kardiyoloji, dahiliye, hemşirelik, eczacılık gibi farklı disiplinlerden uzmanların koordinasyonunu içeren bütünleşik çalışma modeli benimsenmesi.
Hasta Eğitimi ve Güçlendirme (Özbakım Odaklı)	Hastaların kendi sağlık yönetimine aktif katılımını teşvik etmek amacıyla kapsamlı eğitim programları ve özbakım stratejilerinin uygulanması.
Sağlık Profesyonelleri İçin Yapılandırılmış Eğitim Programları	AF yönetiminde yer alan tüm sağlık çalışanlarının güncel bilgi, beceri ve yaklaşımlarla donatılmasını sağlayan sistematik eğitim faaliyetlerinin düzenlenmesi.
Dijital ve Teknolojik Destek Uygulamaları	e-Sağlık, m-Sağlık ve tele-tıp gibi dijital iletişim araçları kullanılarak, hem hasta bakım süreçlerinin hem de multidisipliner koordinasyonun desteklenmesi ve optimize edilmesi.

2.12.1. Komorbidite ve Risk Faktörü Yönetimi

1. **Bütüncül Yönetim:** Tüm potansiyel risk etkenlerinin ve eşlik eden patolojilerin (örneğin hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği vb.) belirlenerek, aktif ve uyumlu bir tedavi stratejisinin uygulanması.(6)
2. **Hipertansiyon:** Kan basıncını yaklaşık 120–129 mmHg sistolik / 70–79 mmHg diyastolik düzeylerine (veya mümkün olan en düşük güvenli seviyeye) indirmeyi hedefleyen, kanıt temelli antihipertansif tedavilerin kullanılması.(6,71)
3. **Kalp Yetmezliği:** Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) tedavisine yönelik, optimal tıbbi tedavi stratejilerinin uygulanması; tüm LVEF düzeyleri için SGLT2 inhibitörlerinden yararlanılması.(72,73)
4. **Diyabet:** İlaç ve diyet düzenlemelerine dayalı etkin glisemik kontrol sağlanması, böylece kan şekeri seviyelerinin hedef aralıkta tutulması.
5. **Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA):** Apneik atak sıklığını en aza indirmek amacıyla, CPAP gibi solunum desteği tedavileri de dahil olmak üzere ilgili müdahalelerin uygulanması.(74)
6. **Fiziksel Aktivite:** Hastanın bireysel gereksinimlerine uygun, düzenli ve orta-yoğunlukta egzersiz programlarının oluşturulması ve sürdürülmesi.(75)
7. **Alkol Alımı:** Haftalık alkol tüketiminin mümkün olduğunca azaltılması (örneğin, haftada üç standart içki veya daha altına düşürülmesi) ve böylece kardiyovasküler riskin kontrol altına alınması.(76)

2.12.2. İnme ve Tromboembolizmin Önlenmesi

Atriyal fibrilasyon, paroksismal, persistan veya kalıcı formda ortaya çıkmasına bakılmaksızın, tromboembolizm riskini artıran temel bir faktördür.(77) Tedavi edilmediğinde ve bireysel hasta özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, AF'li hastalarda iskemik inme riski yaklaşık beş kat artar; meydana gelen inmelerin beşte biri AF ile bağlantılıdır.(78) Bu nedenle, temel strateji; düşük inme veya tromboembolizm riski taşımayanlar hariç olmak üzere, uygun tüm hastalara oral antikoagülasyon tedavisinin uygulanması yönünde olmalıdır. AF hastalarında iskemik inme önleyici OAC'nin etkinliği kapsamlı çalışmalarla doğrulanmıştır. (79)Sadece

antiplatelet ajanlar (aspirin veya aspirin ve klopidogrel kombinasyonu) ise AF ilişkili inme korumasında önerilen bir yöntem değildir.(80)

Klinik atriyal fibrilasyon hastalarında oral antikoagülasyon tedavisinin uygulanmasını desteklemek amacıyla çeşitli araçlar geliştirilmiştir. OAC'ye ilişkin klinik çalışmalarda, risk altındaki hastaların belirlenmesinde CHADS2 skorunun farklı varyantları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorda, kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş ve diyabet gibi etmenlere puan verilirken, hastanın öyküsünde yer alan inme veya geçici iskemik atak (TIA) için 2 puan ayrılmaktadır. Mevcut inme risk skorları uygulama açısından basit ve pratik olmasına rağmen, genel olarak öngörü değerlerinin sınırlı olduğu tespit edilmiştir.(81)Risk skorlarının geliştirildiği dönemden bu yana, popülasyon düzeyinde risk faktörü profilleri, tedavi stratejileri ve hedeflenen parametrelerde köklü değişiklikler meydana gelmiştir. Tarihsel risk skorları, güncel kohortlarda tromboembolizmle ilişkili olduğu belirlenen kanser, kronik böbrek hastalığı (KBH), etnisite ve troponin ile B tipi natriüretik peptit (BNP) gibi sirküle eden biyobelirteç parametrelerini göz önünde bulundurmamaktadır. Örneğin, KBH bağlamında, azalan glomerüler filtrasyon hızı ve proteinüri ile inme riski arasında belirgin bir ilişki tespit edilirken, mevcut kohort verileri KBH bulunan atriyal fibrilasyon hastalarında KBH bulunmayanlara göre iskemik inme ve mortalite riskinde iki kat artış olduğunu göstermektedir.(82)

Avrupa genelinde en yaygın kullanılan risk değerlendirme aracı CHA2DS2–VASc'tir. Bu skor, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş ve üzeri (2 puan), diyabet, önceki inme/TIA/tromboembolizm (2 puan), vasküler hastalık, 65–74 yaş ve kadınlık için puan tanımlamaktadır. Bununla birlikte, cinsiyete ilişkin uygulamada önemli farklılıklar bulunmaktadır.(83) Kadın cinsiyeti, aslında doğrudan bir risk faktörü değil, yaşa bağlı olarak inme riskini modifiye eden bir unsur olarak ele alınmaktadır.(84) Cinsiyet parametresinin skora dahil edilmesi, hem klinik uygulamada sağlık profesyonelleri hem de hastalar açısından süreci karmaşıklaştırmakta ve ayrıca non-binary, transgender ya da seks hormon tedavisi uygulanan bireyleri kapsam dışı bırakmaktadır. ESC ve diğer uluslararası kılavuzlarda, atriyal fibrilasyon tanısı konulan kadınlar ve erkekler için farklı skor eşiklerinin belirlenmesine yönelik öneriler getirilmiş olup, pratikte cinsiyet değişkeni hariç

tutularak CHA2DS2-VA skoru etkin bir biçimde kullanılmaktadır.(85)Doğrulanmış alternatiflerin mevcut olmaması koşuluyla, klinisyenlerin ve hastaların, doğum cinsiyeti ya da cinsiyet kriterini içermeyen CHA2DS2-VA skorunu, oral antikoagülasyon (OAC) tedavisi kararlarını desteklemek amacıyla kullanmalarını önermektedir. Düşük riskli hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmaların sonuçları beklenirken (86,87)CHA2DS2-VA skoru 2 veya daha yüksek olan hastalarda OAC tedavisinin uygulanması, skoru 1 olanlarda ise hasta merkezli ve ortak bakım yaklaşımına bağlı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, sağlık profesyonelleri, OAC reçetesi gerekliliğini işaret edebilecek diğer tromboembolik risk faktörlerini de titizlikle değerlendirmelidir.

Tablo 7. CHA2DS2–VA skorunun güncellenmiş tanımlarını ve bileşenleri

Bileşen	Tanım ve Açıklamalar	Verilen Puan
C – Kronik Kalp Yetmezliği	Kalp yetmezliğine ilişkin semptom ve bulgular (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)'ne bakılmaksızın; HFpEF, HFmrEF ve HFrEF dahil) veya asemptomatik LVEF ≤40% varlığı.(88)	1
H – Hipertansiyon	En az iki seans dinlenme durumunda >140/90 mmHg ölçülen kan basıncı veya halihazırda antihipertansif ilaç tedavisi; optimal kardiyovasküler risk profiline ulaşmak için hedef kan basıncı 120–129/70–79 mmHg aralığında tutulması önerilir (veya mümkün olan en düşük seviyeye indirilmesi).(89)	1
A – Yaş ≥75 Yıl	Yaş, iskemik inme riskinin bağımsız belirleyicisidir.(90) Yaşa bağlı risk sürekli bir dağılım gösterse de, pratik nedenlerle 75 yaş ve üzeri için 2 puan ayrılmıştır.	2
D – Diyabet Mellitus	Şu anda kabul görmüş tanımlara göre tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı almış(91) olan ya da glisemik kontrolü sağlayan ilaç tedavisi uygulanan hastalarda tanımlanan durum.	1
S – Önceki İnme, TIA veya Arteriyel Tromboembolizm	Önceki tromboembolik olayların, nüks riskini önemli ölçüde artırması nedeniyle 2 puanla değerlendirilir.	2
V – Vasküler Hastalık	Koroner arter hastalığı; önceki miyokard enfarktüsü, angina öyküsü, cerrahi veya perkütan koroner revaskülarizasyon ve anjiyografi ya da kardiyak görüntüleme ile belirlenen anlamlı koroner arter patolojileri;(92) veya periferal vasküler hastalık, intermitter kladikasyon, önceki periferik revaskülarizasyon müdahalesi, abdominal aortada yapılmış perkütan/cerrahi müdahale ya da görüntülemeyle tespit edilen, hareketlilik, ülserasyon, pedunkülasyon veya ≥4 mm kalınlığında kompleks aort plakası gibi özellikleri içermektedir.(93)	1
A – Yaş 65–74 Yıl	65 ile 74 yaş arasındaki bireyler için tanımlanan durum; bu yaş grubundakine 1 puan verilmesi önerilir.	1

Vitamin K antagonisti (VKA), ağırlıklı olarak varfarin olmak üzere diğer kumarin ve indandion türevlerini de kapsar; atriyal fibrilasyon bağlamında tromboembolik olayların önlenmesinde temel ilaç grubu olarak kullanılmıştır. Her antikoagülan tedavide olduğu gibi, tromboembolizmi engellemek ile fizyolojik hemostazı korumak arasında uygun bir denge kurulması gerekmektedir. Güvenlik ve etkinliğin sağlanması amacıyla, inme önleyici tedavi kapsamında VKA alan atriyal fibrilasyon hastalarında hedef INR aralığının 2.0–3.0 olması önerilmektedir.(94) Vitamin K antagonisti tedavisi, özellikle klinik çalışmalarda (çoğunlukla varfarin kullanılarak, plasebo veya tedavi uygulanmayan hastalarla karşılaştırıldığında) artmış tromboembolik risk taşıyan AF hastalarında inme riskinde %64 ve mortalitede %26'lık azalma sağlamaktadır. (79)VKA'ya bağlı intrakranial ve diğer ciddi kanamalar, oral antikoagülasyon tedavisine yönelik en kritik sınırlayıcı etmenlerdendir. Birinci basamak tedavi olarak doğrudan oral antikoagülanlara (DOAC) geçiş, bu risk-yarar dengesini değiştirmiş ve rutin takip gerektirmeksizin daha geniş bir hasta kitlesine ulaşmıştır.

VKA ile ilişkilendirilen olası etkileşimlerin kapsamı oldukça geniştir;(95) ancak, DOAC'larla etkileşime giren bazı yaygın kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan ilaçlar da bulunmaktadır.(96)

Tablo 8. K vitamini antagonisti (özellikle varfarin) - DOAK tedavisi gören hastalarda dikkat edilmesi gereken ilaç ve madde etkileşimleri(6)

Öneri/Kategori	**Örnek İlaçlar veya Maddeler**
Mümkün Olduğunca Kaçınılması	- NSAİİ'ler (örn. ibuprofen) - Flukonazol - Vorikonazol - Fluoksetin
Varfarin Dozunun Azaltılması	- Amiodaron - Metronidazol - Sülfonamidler - Allopürinol - Fluvastatin - Glibenkamid - Florourasil
Varfarin Dozunun Artırılması	- Karbamazepin
INR Takibinin Yakından Yapılması	- Dronedaron - Statinler - Penisilin türevi antibiyotikler - Makrolid antibiyotikler - Kinolon antibiyotikler - Antiretroviral ajanlar (örn. ritonavir) - Fenitoin - Sodyum valproat - Tamoksifen - Kemoterapötik ilaçlar
Tüketimin Sınırlandırılması veya Dikkat Edilmesi	- Alkol - Greyfurt (özellikle suyu) - Turna yemişi (cranberry) suyu - Sarı Kantaron (St John's Wort)

Apiksaban tedavisi sürecinde dikkate alınması gereken ilaç ve madde etkileşimleri(6)

Tablo 8. (devam) K vitamini antagonisti (özellikle varfarin) - DOAK tedavisi gören hastalarda dikkat edilmesi gereken ilaç ve madde etkileşimleri(6)

Öneri / Kategori	**Örnek İlaçlar / Maddeler**
Mümkün Olduğunca Kaçınılması	- Karbamazepin - Fenitoin - Fenobarbital - Rifampisin - Ritonavir - Prekonazol - Ketokonazol
Apiksaban Dozunun Azaltılması veya Alternatif Tedavi Değerlendirmesi	- Pozakonazol - Proteaz inhibitörleri - Palbosiklib - Enzalutamid - Tirozin kinaz inhibitörleri (örn. sunitinib vb.)
Tüketimin Sınırlandırılması	- Greyfurt suyu - Sarı kantaron (St John's Wort)

Dabigatran tedavisi sırasında dikkate alınması gereken ilaç ve madde etkileşimleri (6)

Tablo 8. (devam) K vitamini antagonisti (özellikle varfarin) - DOAK tedavisi gören hastalarda dikkat edilmesi gereken ilaç ve madde etkileşimleri(6)

Öneri/Kategori	**Örnek İlaçlar / Maddeler**
Mümkün Olduğunca Kaçınılması	- Dronedaron - Karbamazepin - Fenitoin - Rifampisin - Ritonavir - İtrakonazol - Ketokonazol - Siklosporin - Glekaprevir / Pibrentasvir - Everolimus
İlaçların Uygulama Zamanlamasının Geciktirilmesi ve/veya Doz Ayarı	- Amiodaron - Tikagrelor - Verapamil - Kinidin - Klaritromisin - Pozakonazol
Tüketimin Sınırlandırılması	- Greyfurt suyu - Sarı kantaron (St John's Wort)

Edoksaban tedavisi sırasında dikkate alınması gereken ilaç ve madde etkileşimleri (6)

Tablo 8. (devam) K vitamini antagonisti (özellikle varfarin) - DOAK tedavisi gören hastalarda dikkat edilmesi gereken ilaç ve madde etkileşimleri(6)

Öneri / Kategori	**Örnek İlaçlar / Maddeler**
Mümkün Olduğunca Kaçınılması	- Karbamazepin - Fenitoin - Fenobarbital - Rifampisin - Ritonavir
Edoksaban Dozunun Azaltılması	- Dronedaron
Diğer Etkileşen İlaç Tedavisi Varsa, Edoksaban Dozunun Azaltılması veya Kaçınılması	- Siklosporin - İtrakonazol - Ketokonazol - Eritromisin
Tüketimin Sınırlandırılması	- Greyfurt suyu - Sarı kantaron (St John's Wort)

Rivaroksaban tedavisi esnasında dikkate alınması gereken ilaç ve madde etkileşimleri (6)

Tablo 8. (devam) K vitamini antagonisti (özellikle varfarin) - DOAK tedavisi gören hastalarda dikkat edilmesi gereken ilaç ve madde etkileşimleri(6)

Öneri / Kategori	Örnek İlaçlar / Maddeler
Mümkün Olduğunca Kaçınılması	- Dronedaron - Karbamazepin - Fenitoin - Fenobarbital - İtrakonazol - Ketokonazol - Pozakonazol - Vorikonazol - Rifampisin - Ritonavir
Diğer Etkileşen İlaç Tedavisi Varsa	- Proteaz inhibitörleri - Tirozin kinaz inhibitörleri
Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Dikkat	- Verapamil - Siklosporin - Klaritromisin - Eritromisin - Flukonazol
Tüketimin Sınırlandırılması	- Greyfurt suyu - Sarı kantaron (St John's Wort)

Hafif ila orta dereceli kronik böbrek hastalığı (KBH) (kreatinin klirensi [CrCl] >30 mL/dk) bulunan AF hastalarında,(97) DOAK'lar (doğrudan oral antikoagülanlar) spesifik doz ayarlamaları gerektirmesine rağmen,(98) VKA'lara (vitamin K antagonisti) kıyasla etkinlik ve güvenlik açısından üstün sonuçlar vermektedir. Ağır KBH (CrCl 15–29 mL/dk) bulunan hastalar için rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanın indirgenmiş dozları onaylanmış, ancak bu büyük ölçekli VKA karşıtı randomize kontrollü çalışmalarda sınırlı hasta örneklemi yer almıştır. (99)Dabigatran, renal eliminasyona daha bağımlı olması nedeniyle, tahmini glomerüler filtrasyon hızının <30 mL/dk/1.73 m² olduğu durumlarda kullanılması kontrendike edilmektedir. Hemodiyaliz uygulanan hastalar üzerinde gerçekleştirilen küçük ölçekli çalışmaların iki tanesinde VKA'ya göre kardiyovasküler olaylar ve ciddi kanama oranlarını anlamlı ölçüde düşürdüğünü ortaya koymuştur.(100,101) Bu nedenlerden dolayı, fonksiyonel böbrek yetmezliği olan bireylerde antikoagülan tedavi başlatılırken titiz uygulama ve düzenli izleme büyük önem arz etmektedir. Doğrudan oral antikoagülanlar, mekanik kalp kapakları veya orta-ağır mitral stenoz gibi spesifik hasta gruplarında tercih edilmemelidir. Özellikle mekanik kapaklı bireylerde, dabigatran tedavisi uygulananlar ile VKA kullananlar arasında tromboembolik olaylar ve ciddi kanama insidansında artış gözlemlenmiş; bu sebeple, ilgili rastgele kontrollü çalışma erken sonlandırılmıştır.(102)DOAC tedavisi, üçüncü faz rastgele kontrollü çalışmalarında

değerlendirilen ve düzenleyici kurumlarca onaylanmış olan standart tam doz rejimine uygun olarak başlatılmalıdır.

Tablo 9. Doğrudan oral antikoagülanların (DOAK) önerilen dozları, doz azaltım kriterleri ve ilgili kriterlerin sağlanması durumunda uygulanması gereken azaltılmış dozları.(6,103)

DOAK	Standart Tam Doz	Doz Azaltım Kriterleri	Kriterler Sağlandığında Azaltılmış Doz
Apiksaban	Günde iki kez 5 mg	Doz azaltımı için üç kriterden en az ikisinin bulunması gerekmektedir: (i) Yaş ≥80 yıl (ii) Vücut ağırlığı ≤60 kg (iii) Serum kreatinini ≥133 µmol/L	Günde iki kez 2.5 mg
Dabigatran	Günde iki kez 150 mg	Doz azaltımı önerilmektedir, eğer aşağıdakilerden herhangi biri varsa: (i) Yaş ≥80 yıl (ii) Eş zamanlı verapamil kullanımı Bireysel değerlendirmeye bağlı olarak, ayrıca: (i) Yaş 75–80 (ii) Orta dereceli renal disfonksiyon (kreatinin klirensi 30–50 mL/dk) (iii) Gastrit, özofajit veya gastroözofageal reflü öyküsü (iv) Artmış kanama riski taşıyan diğer durumlar	Günde iki kez 110 mg
Edoksaban	Günde bir kez 60 mg	Aşağıdaki durumlardan herhangi biri mevcutsa doz azaltımı uygulanmalıdır: (i) Orta veya şiddetli renal yetersizlik (kreatinin klirensi 15–50 mL/dk) (ii) Vücut ağırlığı ≤60 kg (iii) Eş zamanlı siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol kullanımı	Günde bir kez 30 mg
Rivaroksaban	Günde bir kez 20 mg	Kreatinin klirensi 15–49 mL/dk olan hastalarda doz azaltımı gerekmektedir.	Günde bir kez 15 mg

Klinik atriyal fibrilasyon (AF) ile cihaz aracılığıyla tespit edilen subklinik AF arasındaki farklar:

Özellik	Klinik AF	Cihaz Tespitiyle Belirlenen Subklinik AF
Tanı Kriteri	Rutin klinik değerlendirme (ör. 12 derivasyonlu EKG, ambulatuvar EKG) ile doğrulanmış; semptomatik veya asemptomatik olabilir.	Sürekli izleme yapan implante edilebilir cihazlar veya giyilebilir teknolojiler aracılığıyla, hasta farkında olmadan tespit edilen AF epizodları.
Semptom Varlığı	Hem semptomatik hem de asemptomatik formlar bulunabilir; hastanın klinik şikayetleri ve yaşam kalitesi üzerinde etkileri gözlemlenebilir.	Genellikle asemptomatik olup, hastanın fark etmediği ritim bozuklukları; klinik semptomlar minimal veya hiç görülmeyebilir.
Risk ve Prognostik Anlam	Klinik AF, tromboembolizm riski ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlar açısından iyi tanımlanmış risk profillerine sahiptir.	Subklinik AF, gelecekte klinik AF gelişimi için öngörücü olabilmekle birlikte, mevcut risk değerlendirmesi ve yönetim stratejileri henüz tam olarak netleşmemiştir.
Tedavi Yaklaşımı	Oral antikoagülasyon tedavisi, ritim kontrolü ve rate kontrolü gibi standart tedavi stratejileri uygulanır.	Tedavi kararları, hastanın tromboembolik riski, klinik durum ve diğer risk faktörleri göz önüne alınarak, genellikle dikkatli izlem ve bireyselleştirilmiş yönetimle şekillenir.
Takip ve İzlem	Düzenli klinik kontrol ve gerekirse laboratuvar ile görüntüleme yöntemleri kullanılarak takip edilir.	Cihaz verileri ve gerektiğinde ek görüntüleme yöntemleri ile ritim bozukluğunun süresi, yükü ve olası klinik dönüşümleri izlenir.

Potansiyel fayda ile ciddi kanama riski arasındaki denge göz önünde bulundurulduğunda tahmin edilen inme riskinin yüksek olduğu ve önemli kanama risk faktörlerinin bulunmadığı, asemptomatik ve cihazla tespit edilen subklinik AF'li hasta alt gruplarında doğrudan oral antikoagülan (DOAC) tedavisinin değerlendirilebileceği sonucuna varmıştır . OAC tedavisinden potansiyel fayda sağlayabilecek subklinik AF'nin süresi ve yükü henüz net olarak belirlenmemiştir. Başlangıçtaki OAC kararı ne olursa olsun, subklinik AF'li hastalarda klinik AF gelişme riski yüksek (%6–9 yıllık) olduğundan, AF-CARE kapsamındaki tüm yönetim ve takip stratejilerinin uygulanması gerekmektedir.(104)

Antiplatelet ajanlar (aspirin, klopidogrel gibi) oral antikoagülan tedavinin (OAC) yerine geçmez ve inme profilaksisi amacıyla kullanılmamalıdır; aksine, özellikle yaşlı AF hastalarında potansiyel zararlı etkilere yol açabilirler. (105)ACTIVE W çalışmasında, aspirin ve klopidogrelin kombinasyonu (ikili antiplatelet tedavi, DAPT) warfarin tedavisine kıyasla inme, sistemik emboli, miyokard enfarktüsü veya vasküler ölümün önlenmesinde daha düşük etkinlik göstermiştir ve önemli kanama oranlarında benzerlik bulunmuştur. (106)Klinik uygulamada yeterli indikasyon olmaksızın OAC ile antiplatelet ajanların (özellikle aspirin) kombine edilmesi sıkça görülmekte ve antitrombotik ajanların bir arada kullanımı kanama olaylarının artmasına neden olurken, inme veya mortalite önlenmesi açısından belirgin bir fayda sağlamamaktadır.(107)Genel olarak, antiplatelet ilaçların antikoagülanlarla (DOAK'lar veya VKA'lar) birlikte kullanımı, yalnızca akut vasküler hastalık (örneğin akut koroner sendromlar) bulunan seçili hastalarda tercih edilmelidir. COMPASS alt analizinde, düşük doz rivaroksaban (2.5 mg) ile aspirin kombinasyonu kronik vasküler hastalığı olan hastalarda inme riskini azaltmış olsa da, tam doz antikoagülan tedavisine ihtiyaç duyan AF hastaları bu analiz kapsamında yer almadığı için bu sonuçlar AF hastalarına genelleştirilemez.(108)

Perkütan sol atriyal apendiks oklüzyonu (LAAO), atriyal fibrilasyon hastalarında iskemik inme riskini önlemeyi hedefleyen, cihaz destekli bir tedavi yöntemidir.(109)LAAO ve warfarin tedavi kolları arasında, kardiyovasküler ya da açıklanamayan ölüm, sistemik emboli ve inme gibi bileşik sonucun benzer oranlarda gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. LAAO grubunda kanamalı inme ve tüm nedenli ölüm sıklıkları anlamlı ölçüde daha düşük iken, iskemik inme ve sistemik emboli oranlarında %71 oranında artış gözlemlenmiş, ancak bu artış istatistiksel anlam taşımamıştır.(110)Perkütan sol atriyal apendiks oklüzyon cihazı implantasyonu; inme, majör kanama, cihaz kaynaklı trombüs oluşumu, perikardiyal efüzyon, vasküler komplikasyonlar ve ölüm gibi prosedüre bağlı riskleri içermektedir.(111) Oral antikoagülan tedavisi (OAC) için uygun olmayan hastaların dahil edildiği gönüllü hasta kayıtlarında, peri-prosedürel riskin düşük olduğu gözlemlenmiş; ancak ulusal düzeydeki registreler, yılda gerçekleştirilen LAAO vakası arttıkça hastane içi majör advers olay oranlarının düştüğü görülmektedir.(112)Yeni nesil cihazların kullanıldığı

registrelerde ise, rastgele kontrollü çalışmalarla kıyaslandığında daha düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir. Cihazla ilişkili trombüs insidansı %1.7 ile %7.2 arasında değişmekte olup, bu durum iskemik inme riskinde artışla ilişkilendirilmektedir.(113) Dahası, implantasyon sonrası hastaların beşte birinde, 1 yıla kadar geç bir dönemde bile bu trombüsların tespiti mümkün olabilmekte, bu durum geç dönem "eleme" amaçlı görüntüleme stratejilerinin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Benzer şekilde, peri-cihaz kaçaklarına yönelik takip taramaları da önem arz etmekte; çünkü küçük kaçaklar (0–5 mm) yaklaşık %25 oranında saptanmakta ve geniş kapsamlı gözlemsel bir registrerde, 1 yıllık izlem süresi boyunca artmış tromboembolik ve kanama olaylarıyla ilişkilendirilmiştir.(114,115,116)

Kardiyak cerrahi uygulanan AF hastalarında, sol atriyal apendiksin cerrahi yöntemlerle kapatılması veya operasyonla devre dışı bırakılması, inme profilaksisine katkıda bulunacak şekilde değerlendirilebilir.(117)

2.12.3. Hız ve Ritim Kontrolü Yoluyla Semptomların Hafifletilmesi

Atriyal fibrilasyon yönetiminde taşikardinin kontrol altına alınması, AF kaynaklı semptomların iyileştirilmesi adına temel bir unsur olarak kabul edilir. Acil dönemde başlangıç terapisi olarak hız kontrolü, ritim kontrolü stratejileriyle birlikte veya tek başına kalp hızının düzenlenmesi ve semptomların hafifletilmesi amacıyla uygulanmaktadır. Bununla birlikte, en uygun hız kontrolü tedavi yönteminin türü ve yoğunluğunu belirlemeye yönelik kanıtlar sınırlıdır.(118)

Atriyal fibrilasyon hastalarında ideal kalp hızı hedefi semptom , kalp yetmezliği varlığı ve hız kontrolünün ritim kontrolü stratejisi ile birlikte uygulanıp uygulanmadığı gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Kalıcı AF'li hastalarda gerçekleştirilen RACE II randomize kontrollü çalışmasında, gevşek hız kontrolü (hedef kalp hızı <110 bpm) klinik olaylar bileşiği, NYHA sınıfı veya hastaneye yatış gibi sonuçlar açısından, dinlenme halindeyken <80 bpm ve egzersiz sırasında <110 bpm hedeflenen, güvenlik amacıyla holter takibi yapılan katı hız kontrolü yaklaşımına kıyasla üstün bulunmamıştır. (119)Benzer bulgular, AFFIRM ve RACE çalışmalarının post-hoc birleşik analizlerinden elde edilmiştir. Dolayısıyla, sürekli semptomlar veya

taşikardi kaynaklı kardiyomiyopati şüphesi olmadığı sürece, gevşek hız kontrolü başlangıç tedavisi olarak kabul edilebilir; aksi takdirde daha sıkı hedefler benimsenmesi gerekebilir.(120)

Akut hız veya ritim kontrolü tedavisi uygulanmadan önce ya da bu tedavi adımları ile eşzamanlı olarak, atriyal fibrilasyonun başlamasına neden olan altta yatan etkenlerin değerlendirilip kontrol altına alınmasına özen göstermelidir. Bu etkenler arasında sepsisin tedavisi, sıvı yüklemesinin giderilmesi ve kardiyojenik şokun yönetilmesi yer almaktadır. Kullanılacak ilacın seçimi hastanın klinik özellikleri mevcut kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve hemodinamik durumuna bağlı olarak yapılmalıdır. Genel olarak, akut hız kontrolü amacıyla,tüm LVEF gruplarında beta-blokerler ve LVEF >40% olan hastalarda diltiazem/verapamil, digoksine kıyasla daha hızlı etki başlangıcı ve doz bağımlı etkileri nedeniyle tercih edilmektedir. (121)Akut klinik senaryolarda, bazen digoksinin eklenmesi gerekebilir; ancak beta-blokerler ile diltiazem/verapamil kombinasyonunun, sadece yakın klinik izleme altında olması dışında kullanılmaması önerilmektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan ya da ciddi şekilde düşük LVEF'ye sahip seçili hastalarda ise intravenöz amiodaron, landiolol veya digoksin uygulanabilir.(122,123,124)

Hız kontrolünün uzun dönem kontrolünde beta-blokerler, diltiazem, verapamil, digoksin veya bu ajanların kombine tedavileri kullanılarak sağlanabilir. Hız kontrolü ajanlarının seçimi hastanın semptom durumu, eşlik eden hastalıklar ve yan etki ile ilaç etkileşim potansiyeli gibi etkenlere bağlı olarak belirlenir. Farklı hız düzenleyici ilaçların kombine kullanımı ancak hedef kalp hızına ulaşılması gerektiğinde değerlendirilmelidir ve bradikardiyi önlemek amacıyla sıkı takip yapılması önerilir. Beta-blokerler ile verapamil veya diltiazem kombinasyonunun uygulanması 24 saatlik EKG izleme ile kalp hızının düzenli kontrolü sağlanarak gerçekleştirilmelidir.(119)

Ritim kontrolü, sinüs ritminin yeniden tesis edilmesi ve korunmasına yönelik terapötik yaklaşımları ifade eder. Bu tedaviler arasında kardiyoversiyon, antiaritmik ilaçlar, perkütan kateter ablasyonu, endoskopik ve hibrit ablasyon yöntemleri ile açık cerrahi teknikler yer almaktadır. Ritim kontrolü tek başına izole bir strateji olarak uygulanmamalı; daima AF-CARE yaklaşımının entegre bir unsuru olarak

değerlendirilmelidir. Yakın başlangıçlı semptomatik atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında, hemodinamik istikrarın korunduğu RACE 7 ACWAS çalışması, AF semptomlarının başlamasından itibaren 48 saate kadar spontan dönüşümü beklemeye dayalı yaklaşımın, 4 haftalık izlem döneminde derhal kardiyoversiyona kıyasla üstün olmadığı, yani eşdeğer olduğu sonucunu ortaya koymuştur.(57)

Ritim kontrol stratejileri, antiaritmik ilaçların güvenli kullanımına ilişkin deneyimin artması, oral antikoagülasyon tedavisinin düzenli uygulanması, ablasyon teknolojilerindeki iyileştirmeler ile risk faktörleri ve komorbiditelerin tanımlanıp yönetilmesi sayesinde önemli ölçüde evrilmiştir.(125)ATHENA çalışmasında (atrial fibrilasyon/atrial flutter hastalarında dronedaron 400 mg'nın günde iki kez uygulanmasının, kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış veya tüm nedenlerden kaynaklanan ölümün önlenmesindeki etkinliğini değerlendiren, plasebo kontrollü, çift kör), dronedaron, paroksismal ya da persistan AF'li hastalarda plaseboya kıyasla kardiyovasküler olaylara bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini anlamlı derecede azaltmıştır.(126)CASTLE-AF çalışması (Sol ventrikül disfonksiyonu ve AF'li hastalarda kateter ablasyonu ile standart konvansiyonel tedaviyi karşılaştıran çalışma), implant edilmiş kardiyak cihazı bulunan ve HFrEF tanısı almış seçili hastalarda, kateter ablasyonunu içeren ritim kontrol stratejisinin, mortalite ve morbidite oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir.(52)Çalışmalara dayanarak, ritim kontrol stratejisinin güvenle uygulanabileceğini ve atriyal fibrilasyon kaynaklı semptomların hafifletilmesine katkıda bulunduğunu semptom kontrolünün ötesinde, seçili hasta gruplarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla sinüs ritminin korunması da hedeflenmelidir.(52)

Herhangi bir ritim kontrol müdahalesi, doğal olarak tromboembolik risk taşımaktadır. Kardiyoversiyon uygulanacak hastalarda, elektriksel veya farmakolojik prosedür öncesinde, en az üç hafta süren terapötik antikoagülasyon tedavisinin uygulanması gerekmekte; bu, DOAC'lara uyum veya VKA kullanımı durumunda INR'nin 2'nin üzerinde tutulması şeklinde gerçekleştirilebilir. Acil durumlarda veya erken kardiyoversiyonun gerekli olduğu senaryolarda, kardiyak trombüsün varlığını dışlamak amacıyla transözofageal ekokardiyografi (TOE) yapılması tercih edilebilir.(127)Trombüs tespiti durumunda, trombüsün çözülmesini garanti altına almak

amacıyla, terapötik antikoagülasyonun en az 4 hafta süresince uygulanması ve sonrasında tekrar transözofageal ekokardiyografi (TOE) ile kontrol edilmesi gerekmektedir. AF'nin kesin süresi 48 saatten kısa olduğunda, önceden OAC tedavisi veya trombüs dışlanması için TOE yapılmasına gerek kalmadan kardiyoversiyon genellikle tercih edilmektedir. Ancak AF'nin 'kesin' başlangıç zamanının çoğu durumda net belirlenememesi ve gözlemsel verilerin, inme/tromboembolizm riskinin çok daha kısa süre içinde en düşük seviyede olduğuna işaret etmesi dikkate alınmalıdır. Hasta, AF süresi 24 saatten uzun ise; henüz en az 3 hafta süren terapötik antikoagülasyon almamış veya intrakardiyak trombüsün dışlanması için TOE yapılmamışsa kardiyoversiyon uygulanması önerilmemektedir. Çoğu hasta, kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta süreyle OAC tedavisine devam etmelidir. Sadece, tromboembolik risk faktörlerinin bulunmadığı ve AF başlangıcından itibaren 24 saat içinde sinüs ritminin sağlandığı vakalarda, kardiyoversiyon sonrası OAC opsiyonel sayılabilir. Herhangi bir tromboembolik risk faktörünün varlığı durumunda ise, ritim sonucundan bağımsız olarak uzun dönemli OAC tedavisinin başlatılması gerekmektedir.(128)

Elektriksel kardiyoversiyon (EKV): elektif veya akut durumlarda, intravenöz midazolam, propofol veya etomidat yardımıyla sedasyon sağlanarak güvenle uygulanabilmektedir. Kardiyoversiyon sonrası önemli advers klinik olay oranları, varfarin tedavisine kıyasla doğrudan oral antikoagülanların (DOAC'ların) kullanılması durumunda anlamlı derecede daha düşük seyretmektedir.(129)Monofazik defibrilatörlere kıyasla üstün etkililikleri nedeniyle bifazik defibrilatörlerin kullanımı standarttır. Elektrodlama yerleşimi için tek bir optimal konum belirlenmemiştir; anterior-posterior ile antero-lateral elektrot dizilimlerinin sinüs ritminin yeniden kurulması bakımından anlamlı bir fark yoktur. Defibrilasyon pedlerine aktif kompresyon uygulanması başarı oranlarınını arttırmıştır.(130)Ayrıca maksimum sabit enerji şoklarının, düşük enerjili artımlı şoklara kıyasla elektrokardiyoversyonda daha etkili olduğu bulunmuştur.(131)Vernakalantın derhal uygulanması veya flekainid, ibutilid, propafenon ya da amiodaron ile 3-4 günlük ön tedavi, başarılı elektriksel kardiyoversiyon oranını artırmakta ve erken tekrarlayan atriyal fibrilasyonu önleyerek sinüs ritminin uzun dönemli korunmasını desteklemektedir.(132,133)

Farmakolojik kardiyoversiyon: Sinüs ritminin yeniden sağlanmasında elektriksel kardiyoversiyona kıyasla daha düşük etkinlik gösterdiği ve kardiyoversiyon zamanlamasının başarıyı önemli ölçüde etkilediği belirlenmiştir.(134) Belirli bir ilacın seçimi, eşlik eden kardiyak hastalığın türü ve şiddetine bağlı olarak yapılmaktadır İntravenöz vernakalant ve flekainidin ilk 4 saat içinde sinüs ritmine dönüş oranlarının en yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sınıf IC antiaritmiklerinin (flekainidin, propafenona kıyasla daha üstün performans gösterdiği) intravenöz ve oral formları, 12 saat içinde dönüşüm oranları bakımından daha iyi sonuç verirken; amiodaronun etkinliği ise daha gecikmeli bir şekilde (24 saat içinde) gözlemlenmektedir.Tromboembolik risk değerlendirilmesine bağlı olarak antikoagülasyon tedavisi başlanmalı veya devam ettirilmelidir.(135,136)

Kateter Ablasyonu: Kateter ablasyonu, semptomatik paroksismal veya persistan atriyal fibrilasyon hastalarında, antiaritmik tedavilere yanıt vermeyen veya tolere edilemeyen durumlarda, AF nükslerini engellemek, atriyal fibrilasyon yükünü azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla uygulanmaktadır. Birçok çalışmada paroksismal AF'li hastalarda ritim kontrolü için ilk basamak tedavi stratejisi olarak kateter ablasyonunu destekleyen kanıtlar sunmuş, bu yöntemin başlangıç antiaritmik tedavilerle karşılaştırıldığında benzer seviyede advers olay riski taşıdığı belirlenmiştir.(137)

Pulmoner ven izolasyonu (PVI), atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun temelini oluşturmaya devam etmektedir; ancak paroksismal olmayan AF popülasyonunda en uygun ablasyon stratejisi henüz netlik kazanmamıştır. Yeni teknolojiler arasında yer alan pulsat field ablasyonunda, yüksek amplitüdlü elektrik impulsları, yüksek doku özgüllüğü ile elektroporasyon yoluyla miyokardı ablasyon etmek için kullanılmaktadır. (138)Pulsat field ablasyonunun, konvansiyonel radyo frekans veya kriobalon ablasyonuna kıyasla etkinlik ve güvenlik açısından üstün olmadığı belirlenmiştir. Ablasyon zamanlamasına ilişkin olarak ise optimize edilmiş medikal tedavi altında olan paroksismal veya persistan AF'li hastalarda kateter ablasyonunun 12 ay ertelemesinin, 1 ay içerisinde ablasyon yapılmasına kıyasla aritmi-free sağkalım üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.(139)

Herhangi bir ritim kontrol stratejisinde olduğu gibi, klinik uygulamada birçok hasta, sol atriyal dilatasyon gibi olumlu yanıt olasılığını azaltan faktörler nedeniyle kateter ablasyonu için elverişli olmayabilir.CABANA çalışması, kateter ablasyonunun medikal tedaviye kıyasla belirgin bir avantaj sağladığını doğrulamamıştır.(51)Buna göre, yalnızca özenle seçilmiş asemptomatik hastalar, AF progresyonunun geciktirilmesi potansiyel faydası ve ilişkili risklerin detaylı tartışılmasının ardından kateter ablasyonuna aday olarak değerlendirilebilmektedir. HFrEF'li hastalarda atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun aritmi nüksünü önemli ölçüde azalttığını, ejeksiyon fraksiyonunu artırdığını ve seçili hasta gruplarında klinik sonuçlar ile mortalitede iyileşme sağladığını göstermiştir.(140)

Kateter ablasyonu sırasında meydana gelen peri-prosedürel ciddi advers olay oranlarının %2,9 ile %7,2 arasında değiştiğini ve 30 günlük ölüm oranının (<0.1%) oldukça düşük olduğu bildirilmiştir.Ablasyon merkezinde operatörün deneyimi ile uygulanan prosedür hacmi, komplikasyon oranları ve 30 günlük mortalite üzerinde belirleyici etkiye sahip olduğundan, bu kriterler kritik önem taşımaktadır.(141)

Kateter ablasyonu sonrasında atriyal fibrilasyon nükslerinin tespiti için geleneksel olarak aralıklı ritim izleme yöntemleri kullanılmıştır. Son teknolojik gelişmeler; akıllı saat veya akıllı telefon fotopletismografisi ve giyilebilir patchler, ablasyon sonrası izlemde potansiyel olarak artan rol oynayabilir. Ek olarak, implant edilebilir döngü kayıt cihazları, yalnızca AF'nin ortadan kaldırılması değil, aynı zamanda ablasyon öncesi ve sonrası AF yükünü nicelendirmek amacıyla da kullanılmaktadır. Ablasyon sonrası kısa dönemli AAD uygulaması (2–3 ay), erken dönem AF nükslerini azaltmaktadır; ancak, geç dönem nüksleri veya 1 yıllık klinik sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. İlk ablasyon sonrası semptomlarda iyileşme gözlemlenen ve AF nüksü gerçekleşen hastalarda, ortak karar verme süreci ve belirgin tedavi hedefleri doğrultusunda tekrarlayan PVI uygulanması önerilmektedir.(142,143,144)

Sol atriyal trombüsun varlığı, trombüsun yerinden kopması sonucu iskemik inmeye yol açma riski nedeniyle, kateter destekli AF ablasyonuna kontrendikedir. Tromboembolik riski yüksek olan hastaların, kateter ablasyonu planlanmadan en az 3

hafta boyunca tam kapsamlı oral antikoagülasyon (OAC) tedavisi almaları gerekmektedir.(145) Ablasyon öncesi atriyal trombüsler transözofageal ekokardiyografi (TOE), intrakardiyak ekokardiyografi veya gecikmiş faz kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir.(146)Sol atriyal trombüs prevalansı, inme risk skorları yüksek olan ve paroksismal AF'ye kıyasla non-paroksismal AF'li hastalarda daha yüksek seyretmektedir. Ek olarak, kardiyak amiloidoz, romatizmal kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) gibi durumlara sahip AF hastalarının, yeterli antikoagülasyon tedavisi alsalar dahi iskemik inme ve intrakardiyak trombüs geliştirme riski artmıştır. Bu yüksek riskli hasta gruplarında, önceden etkili OAC uygulanmış olsa dahi, kateter ablasyonu öncesi kardiyak görüntüleme değerlendirmesi yapılması önerilir.(147)

Randomize kontrollü çalışmalar, prosedür gününde sabah DOAC dozunun atlanması (minimally interrupted OAC) ile peri-ablasyon döneminde tamamen kesintisiz OAC stratejisinin, güvenlik ve etkinlik açısından benzer sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır. AF ablasyonu sırasında heparinle antikoagülasyon uygulanması yaygın bir uygulamadır.(135) Ablasyon sonrası hemostaz sağlandıktan sonra, DOAC tedavisi doz rejimine uygun şekilde devam ettirilmelidir. Tahmin edilen tromboembolik risk göz önünde bulundurulmaksızın, tüm hastaların AF ablasyon prosedüründen sonra en az 2 ay süreyle OAC tedavisine devam etmesi önerilmektedir. AF kateter ablasyonundan sonra OAC tedavisinin sonlandırılmasının güvenliğini değerlendirmeye çalışmış, ancak elde edilen sonuçlar oldukça heterojenlik göstermiştir. (145)İlgili randomize kontrollü çalışmalar tamamlanana kadar, AF ablasyonu sonrası OAC tedavisinin, ablasyon prosedürünün algılanan başarısından ziyade hastanın CHA2DS2-VA skoruna dayanarak sürdürülmesi önerilmektedir.(135)

Endoskopik ve hibrit ablasyon :Minimal invaziv cerrahi AF ablasyonu, torakoskopik veya subksifoid yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Endoskopik terimi, her iki yöntemi de kapsayan bir ifadeyle kullanılmaktadır. Hibrit ablasyon yaklaşımlarında ise, atmakta olan kalpte endoskopik epikardiyal ablasyon, endokardiyal kateter ablasyonu ile ya eş zamanlı ya da ardışık olarak birlikte uygulanmaktadır. Endokardiyal ve epikardiyal yöntemlerin kombinasyonu, daha etkili ve transmural bir ablasyon stratejisinin uygulanabilmesi temel gerekçesiyle tercih

edilmektedir. (148)AAD tedavisine dirençli persistan AF durumlarında hibrit (epikardiyal artı endokardiyal) ablasyonun etkinliği ve güvenliği incelenmişuzun dönem sinüs ritminin korunması açısından kateter ablasyonuna göre hibrit ablasyonun sürekli üstün performans sergilediğini, önemli advers olaylarda ise anlamlı farklılıklar bulunmadığını göstermiştir. (149)

2.12.4. Değerlendirme ve Dinamik Yeniden Değerlendirme

Atriyal fibrilasyonun gelişimi ve ilerlemesi, temel patofizyolojik mekanizmalar (elektriksel, hücresel, nörohormonal ve hemodinamik) ile çok çeşitli klinik faktörler ve eşlik eden komorbiditelerin sürekli etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Her bireysel faktör zaman içinde önemli ölçüde değişkenlik gösterir ve AF'yi tetikleyen substrata olan katkısı da bu dinamiklikten etkilenir. Her hastanın risk profili sabit olmaktan uzak olup, optimal AF yönetimini sağlamak için dinamik bir bakım yaklaşımını gerektirmektedir.AF hastalarının, bu değişen risk durumuna bağlı olarak tedavi stratejileri periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir; bu, genel bakım kalitesinin artırılmasında önemli rol oynamaktadır. Değiştirilebilir faktörlere ve eşlik eden komorbiditelere zamanında müdahale edilmesi, AF ilerlemesini yavaşlatma veya tersine çevirme, yaşam kalitesini artırma ve kalp yetmezliği, tromboembolizm ya da majör kanama gibi olumsuz sonuçları önleme potansiyeline sahiptir.(150)AF-CARE modelindeki [E] – Değerlendirme ve Dinamik Yeniden Değerlendirme bileşeni, şu iki ana faaliyeti kapsamaktadır: (i) tedavi planlamasını yönlendirecek şekilde eşlik eden komorbiditeler ve risk faktörlerinin ayrıntılı bir biçimde incelenmesi ve (ii) tedavi planlarının bireysel hasta koşullarına uygun kalmasını sağlamak amacıyla gerekli dinamik yeniden değerlendirmelerin yapılması.

Hastanın tıbbi öyküsü ve gerçekleştirilen test sonuçları, eşlik eden hastalıkların ve risk faktörlerinin dinamik doğasına uygun olarak düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir. Bu durum, örneğin hastanın renal fonksiyonlarındaki iyileşme sonrasında tam doz DOAC tedavisinin yeniden başlatılması gibi terapötik kararlar üzerinde etkili olabilir. AF-CARE yolunun gözden geçirilme zamanlaması hastaya özgüdür ve klinik durumdaki değişikliklere cevap vermelidir. İlk başvuru sonrasında

6 ay sonra ve sonrasında birinci veya ikinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında en az yıllık periyotlarda yeniden değerlendirme yapılmasını önermektedir.(151)

2.13. KIRILGANLIK

Kırılganlık, ileri yaş popülasyonunda sıkça rastlanan bir klinik sendromdur. Yaşa bağlı olarak homeostatik rezerv kapasitesinin azalması ve çoklu organ sistemlerinde fonksiyon kaybı ile karakterizedir.(152) Patogenezde, immün ve endokrin regülasyon mekanizmalarındaki bozulma merkezi rol oynar. Ayrıca, proinflamatuar sitokin birikimi artarken, testosteron düzeyleri ve insülin direnci azalır.(153)Bu değişiklikler, kas dokusunun kademeli yıkımını ve nihayetinde çoklu organ yetmezliğine yol açan kronik bir katabolik süreci tetikler.Fonksiyonel rezervin azalması, günlük yaşam stresörlerine karşı toleransın düşmesi ve çeşitli olumsuz sağlık sonuçlarına yatkınlık şeklinde kendini gösterir. Bu karmaşık tabloyu daha iyi kavramak amacıyla, heterojen yaşlı popülasyonu içinde kırılgan bireyleri tanımlamaya yönelik kriter setleri geliştirilmiştir.En yaygın kullanılan model, Cardiovascular Health Study (CHS) kohortundan elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu yaklaşıma göre kırılganlık; negatif enerji dengesi, sarkopeni ve fiziksel güç ile dayanıklılıktaki azalmanın iç içe geçtiği bir fenotip olarak kabul edilir. Kırılganlık tanısı aşağıdaki beş ölçüte dayanır :

1. İstenmeyen kilo kaybı
2. Kronik yorgunluk hissi
3. Kavrama dinamometresi ile ölçülen azalmış el kavrama gücü
4. Standart yürüme testiyle belirlenen yavaş yürüme hızı
5. Düşük düzeyde günlük fiziksel aktivite

Bu kriterlerin saptanmasında, öz bildirime dayalı anket sonuçları ile objektif performans testleri birlikte kullanılır. Üç veya daha fazla ölçütü karşılayan bireyler kırılgan olarak sınıflandırılırken, iki ölçüte sahip olanlar “prekırılgan” kategoriye dahil edilir. Çalışmalar klinik uç noktalar açısından güçlü bir öngörü değeri taşıdığını tutarlı biçimde göstermiştir.(154)En çok kullanan kırılganlık ölçeği Fried ölçeğidir.

Tablo 10. Fried kriterlerine göre kırılganlık tanısı için kullanılan ölçütler:

Ölçüt	Tanım
Kilo kaybı	Son bir yıl içinde istemsiz olarak ≥4,5 kg kaybı yaşanması.
Bitkinlik (exhaustion)	Öz-bildirim ile, son bir hafta içinde "yaptığım her şey büyük çaba gerektiriyordu" ve/veya "kendimi devam ettiremedim" şeklinde ifade edilen sürekli yorgunluk hali.
Düşük fiziksel aktivite	Hastanın kendisinin bildirdiği, kadınlarda haftalık enerji harcamasının <90 kcal, erkeklerde <128 kcal olması.
Yavaş yürüme	4 m yürüme testinde, normal hızda kat edilen mesafenin; <0,76 m/s hız ile <159 cm boylu kadınlarda ve <173 cm boylu erkeklerde, veya <0,80 m/s hız ile ≥159 cm boylu kadınlarda ve ≥173 cm boylu erkeklerde gerçekleşmesi.
Kas güçsüzlüğü	El kavrama kuvvetinin, cinsiyet ve VKİ aralığına göre aşağıdaki eşikleri aşamaması: **Kadınlar:** VKİ <23 kg/m² için <17 kg; 23,1–26 kg/m² için <17,3 kg; 26,1–29 kg/m² için <18 kg; >29 kg/m² için <21 kg **Erkekler:** VKİ <24 kg/m² için <29 kg; 24,1–26 kg/m² için <30 kg; 26,1–28 kg/m² için <30 kg; >28 kg/m² için <32 kg

Başka bir ölçekte, Rockwood ve arkadaşları tarafından tanımlanan Kırılganlık İndeksi (defisit birikimi modeli) bulunmaktadır. Bu indeks, fonksiyonel kısıtlılık ve engeller, bilişsel ve duyusal bozukluklar, psiko-sosyal etkenler ile çeşitli hastalıkları içeren 70 maddelik bir formata dayanmaktadır. Aynı yazarlar daha sonra, bu 70 maddelik indeksle yüksek korelasyon gösterdiği kanıtlanan 7 puanlı ve 9 puanlı Klinik Kırılganlık Ölçeği'ni (yarı-nicel genel değerlendirme) geliştirmişlerdir(155)

Çoklu kronik hastalık yükünün değerlendirilmesine yönelik olarak, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) skoru, Charlson Komorbidite İndeksi ve Birikimli Hastalık Değerlendirme Ölçeği gibi çeşitli ölçekler önerilmiştir . Fonksiyonel bağımlılığı saptamak için en yaygın kullanılan araçlar ise Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri, Yardımlı Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Gelişmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri skorlarıdır; zira bu ölçüm setleri, Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme'nin (CGA) temelini oluşturan fonksiyonel durum analizine imkân tanımaktadır(156).

Klinik Kırılganlık(Fragilite) Ölçeği (CFS), yaşlı erişkinlerin genel zindelik ve kırılganlık durumlarını özetlemek amacıyla tanıtılmıştır İlk tanıtımında, araştırmacılar ölçeği epidemiyolojik çalışmalarda çok boyutlu değerlendirmeleri kısa yoldan

özetlemek için geliştirmiş olsalar da, CFS hızla klinik pratiğe adapte edilmiş ve hastaların kırılganlık düzeylerini taramak ile zindelikten kırılganlığa kadar uzanan bir spektrumda sınıflandırmak için tercih edilen bir yargı aracı haline gelmiştir. Bir anket formu yerine, hastayla yüz yüze görüşmede elde edilen bilgilerin bütüncül özetini sunan bu ölçek, klinisyenlere hastanın genel sağlık durumuna hızlıca dair bir bakış açısı kazandırır. (157)Başlangıçta 7 derece üzerinden tanımlanan CFS'nin en yüksek seviyesi (*seviye 7*) hem ciddi kas güçsüzlüğü hem de yaşamı tehdit eden hastalık varlığını kapsıyordu. Zamanla, "şiddetli güçsüz", "çok şiddetli güçsüz" ve "hayatı tehdit eden hasta" olarak tek bir kategoride toplanan bu durumların, klinik bakış açısından birbirinden ayrıştırılması ve farklı bakım planlarına ihtiyaç duyulması gerektiği anlaşılmıştır. Bu nedenle, 2007'de sekiz ve dokuzuncu derecenin eklenmesiyle CFS dokuz basamaklı bir ölçekte yeniden düzenlenmiş ve bu yeni format klinik uygulamada yaygın biçimde kabul görmüştür. 2020 yılında ise dokuz puanlı CFS'nin öngörücü geçerliliğini inceleyen çalışmalar yayımlanarak, ölçeğin klinik yararı daha da pekiştirilmiştir.(158)

Tablo 11. Klinik Kırılganlık Ölçeği (Clinical Frailty Scale, CFS)

CFS Derecesi	Tanım
CFS-I	Olağanüstü zinde
CFS-II	İyi duruma sahip
CFS-III	Kronik hastalık mevcut ancak iyi kontrol altında
CFS-IV	Kırılganlığa yatkın; hafif işlev kaybı gösteren
CFS-V	Hafif derecede kırılgan; günlük işlerde ara sıra yardım gereksinimi bulunan
CFS-VI	Orta düzeyde kırılgan; günlük yaşam aktivitelerinde düzenli desteğe ihtiyaç duyabilen
CFS-VII	Ciddi kırılgan; çoğu günlük işlev için sürekli yardım
CFS-VIII	Çok ciddi kırılgan; yatak-başında bakım gerektiren
CFS-IX	Terminal evre

Kırılganlık endeksi, kırılganlığın eşzamanlı olarak birden fazla fizyolojik, psikolojik ve sosyal eksikliğin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı yaklaşımına dayanır; bu eksiklikler biriktikçe bireyler, düşme, hastaneye yatış ve mortalite gibi olumsuz sonuçlara karşı daha savunmasız hale gelirler. Orijinal Frailty Index 70 öğeden oluşmakla birlikte, bu listenin sabit ve değiştirilmez bir set olarak ele

alınmaması önerilmektedir.(157) Yapılan çalışmalarda, en az 50 maddenin dahil edildiği versiyonların prognostik gücünü koruduğu; hatta, 20 madde düzeyine kadar kısaltılmış formların bile geçerlilik sağladığı bildirilmiştir.(159)

Kırılganlık endeksi, değerlendirilen eksikliklerin sayısına kıyasla hastada saptanan eksikliklerin oranı biçiminde hesaplanır. Örneğin, kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında 34 potansiyel eksiklikten 14'ünde bozukluk izlenen bir bireyin kırılganlık endeksi 14/34 = 0,41 olarak belirlenir (Rockwood ve ark., 1994). Ancak 70 maddelik orijinal form, uygulama zorluğu ve zaman maliyeti nedeniyle pratik bulunmamaktadır. Bu nedenle, Edmonton Kırılganlık Ölçeği (EFS) gibi daha kısa ve klinikte hızlı uygulanabilir araçlar geliştirilmiştir. EFS; bilişsel durum, genel sağlık algısı, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek ağı, ilaç kullanımı, beslenme durumu, duygu durumu, kontinans kontrolü ve performans temelli testler gibi dokuz alana dayanan puanlama sistemiyle hastanın kırılganlık düzeyini belirler. Toplum temelli bir kohortta, geriatrik bakım eğitimi almamış sağlık personeli tarafından uygulandığında dahi, EFS'nin sonuçları, uzman geriatristlerin kapsamlı klinik değerlendirmeleriyle yüksek oranda uyum göstermiştir (160)

2.13.1. Charlson Komorbidite İndeksi Nedir?

Charlson Komorbidite İndeksi, ilk olarak 1987 yılında Mary Charlson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Amaç, özellikle 1 yıllık mortalite riskini öngörmek ve klinik kararları desteklemektir.

Bu indeks, belirli hastalıkları tanımlar ve her biri için bir ağırlık (puan) atar. Hastanın sahip olduğu her hastalığın puanı toplanır ve bu toplam skor, komorbidite yükünü ve hastanın prognozunu yansıtır.(161)

Tablo 12. CCI :Toplam Skor: Her hastalık için puanlar toplanarak hasta için tek bir skor elde edilir. Skor ne kadar yüksekse, mortalite riski o kadar artar.

Hastalık / Durum	**Puan**
Miyokard enfarktüsü (kalp krizi)	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
Periferik damar hastalığı	1
Serebrovasküler hastalık (inme, TIA)	1
Demans	1
Kronik akciğer hastalığı (KOAH vb.)	1
Bağ dokusu hastalıkları (RA, SLE vb.)	1
Peptik ülser hastalığı	1
Hafif karaciğer hastalığı	1
Diyabet (komplikasyonsuz)	1
Diyabet (komplikasyonlu)	2
Hemipleji/parapleji	2
Malignite (lokalize tümör)	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Orta-ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör	6
AIDS	6

Tablo 13. Charlson Skoru ve Mortalite Riski Örnekleri

CCI Skoru	**10 Yıllık Mortalitenin Tahmini Oranı**
0	%12
1–2	%26
3–4	%52
≥5	%85

Bu oranlar, yaş ve diğer faktörlerle birlikte değişkenlik gösterebilir.

Kardiyak hastalıklar kırılganlık üzerine hemodinamik yük,nörohormonal aktivasyon ,tedavi yükü gibi birçok faktör üzerinden etki göstermekte ve kırılganlığı arttırmaktadır.Kırılganlık ise kardiyak hastalıklar üzerine morbitede ve mortalite arttırımı , tedavi uyumunda zorluk yapılacak işlemlerde zorluk olmak üzere pek çok faktör üzerine etki etmektedir.

Atriyal fibrilasyon kırılganlık ilişkisine baktığımızda özellikle kanama ve inme riski önem kazanmaktadır. Atriyal fibrilasyonu olan ve K vitamini antagonistleri (VKA) ile tedavi edilen kırılgan hastalarda K vitamini içermeyen oral antikoagülanlara (NOAC) geçilmesi gerekip gerekmediği konusunda yapılan çalışmada uluslararası normalize oran (INR) takibi ile yürütülen VKA tedavisinden doğrudan oral antikoagülanlara (NOAC) geçiş, VKA'ya devam edenlere nazaran kanama komplikasyonlarında artışla ilişkilendirilmiş; buna karşın tromboembolik olay sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.(162) Kırılganlık, AF'li hastalarda inme önleme için antikoagülasyon karar vermede önemli bir husustur. Kırılganlık durumu önemli bir risk belirtecidir.CHA_2DS_2-VA ve Hipertansiyon, Anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, İnme, Kanama, Labil, Yaşlı ve İlaçlar (HAS-BLED) skorlarıyla birlikte inme riskini değerlendirirken dikkate alınmalıdır.AF li hastalıarın yarısı kırılgan olarak bulundu ve bu hastaların daha az antikoagülan kullanımı olduğu görüldü. En sık reçete edilen antikoagülan VKA'lardı (%32), bunu apixaban (%19), edoxaban (%11), rivaroxaban (%11) ve dabigatran (%10) takip etmekte.Ortalama CHA_2DS_2-VAS_C skoru 4,52 idi. (163)

Atriyal fibrilasyonlu bireylerde kırılganlık düzeyi ile antikoagülan reçete oranı arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. Antikoagülanların yeterince reçete edilmemesi oranı yaklaşık %50 civarında olup, bu durum, kırılgan AF hastalarında antikoagülasyon yükünün yüksek olduğunu gösteren önceki retrospektif çalışmalarla paralellik taşımaktadır.(164)Büyük bir retrospektif kohort analizinde, kırılganlık durumu, antikoagülan tedavisinin kesilmesi veya sonlandırılması için tehlike oranı (hazard ratio) 2,95 olarak bulunmuş ve bu da kırılganlık ile antikoagülasyon alt yetersizliği arasındaki güçlü bağlantıyı ortaya koymuştur.(165)

Kırılgan hastalar, çoklu kronik hastalıkların bir arada bulunduğu ve intrakraniyal ile gastrointestinal kanama riski gibi ciddi kanama komplikasyonlarına yatkın yüksek riskli bir grup oluşturur. NOAC'ların reçete edilmemesinin bildirilen başlıca gerekçeleri arasında bilişsel işlev bozukluğu, sarkopeni ve kronik kalp yetmezliği gibi kırılganlıkla birlikte artan çoklu morbidite durumları yer alır. (166)Buna ek olarak, kırılganlık varlığı ve derecesi, mevcut kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ve majör kardiyovasküler

olayların güçlü bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır. Klinik uygulamada, sağlayıcılar açısından en fazla korkulan komplikasyon, özellikle ölümcül kanama riskidir.(167)Kanama riski ile tedavinin sağladığı koruyucu yarar dikkatle tartıldıktan sonra, antikoagülasyon stratejisi bireysel hasta profiline göre düzenlenmelidir. Direkt oral antikoagülanların (DOAC'lar), vitamin K antagonistleri (VKA) ile tedavi edilen atriyal fibrilasyon hastalarına kıyasla inme ve sistemik emboli insidansını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiş olup, bu özellikleri sayesinde inme profilaksisinde güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.(168)

Seçilmiş ve semptomatik atriyal fibrilasyon hastalarında, kateter ablasyonu başarıyla uygulandığında, antiaritmik ilaç kullanımına gereksinim duyulmaksızın uzun süreli ve kalıcı sinüs ritmi elde edilebilmektedir. İleri yaş, ablasyon sonrasında AF nüksü riskini bağımsız olarak artıran bir prediktör olarak tanımlanmaktadır.(169) Ancak, kateter ablasyonu sonrası takip edilen hastalarda, yaş ve eşlik eden risk faktörleri ne olursa olsun, uzun dönem iskemik inme insidansının görece düşük kaldığı izlenmektedir. Bu veriler ışığında, ablasyon tedavisinden en yüksek faydanın sağlanabilmesi için hasta seçimi önemlidir.

>80 yaş hastalarda, daha fazla kardiyovasküler hastalığa rağmen, aritmi içermeyen 1 yıllık sağ kalım oranı %78 iken, genç hastalarda %75'tir. Buna karşılık, ileri yaş grubundaki hastalarda paroksismal olmayan AF formlarına ve pulmoner ven dışı ektopik odaklara daha sık rastlanmakta; bu durum ise, sol atriyal ablasyon alanının genişletilmesini ve/veya birden fazla ablasyon oturumu yürütülmesini gerektirebilmektedir.(170)Ablasyon sonrası kırılganlık hastanede kalış süresi, işlem sonrası 30 günlük mortalite ve 30 günlük yeniden yatış oranları ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. CABANA denemesinde medikal tedavi ile kateter ablasyonu karşılaştırılmış 75 yaş üstü hastlarda kateter ablasyonunda zarara eğilim artmakta iken sinüs ritminde kalma ihtimali daha fazladır.(51)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE POPÜLASYONU

Bu çalışma, 2019–2024 yılları arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde kriyobalon ablasyonu uygulanan atriyal fibrilasyon (AF) hastalarının retrospektif kohort analizine dayanmaktadır. Etik kurul onayı [etik kurul sayı:TABED 2-24-806 ve 25.12.2024 tarihinde] alınmış olup çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde yürütülmüştür.

3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Paroksismal AF tanısı almak
- Kriyobalon ablasyonu uygulanmış olmak
- En az 12 aylık takip verisine sahip olmak
- Frailty ve komorbidite değerlendirmesi için gerekli klinik verilerin eksiksiz bulunması

Dışlama kriterleri:

- Önceden ablasyon öyküsü
- Ciddi kapak hastalığı
- Yetersiz veri veya eksik tıbbi kayıt
- Persistan atriyal fibrilasyon

Çalışma popülasyonu yaşa göre iki gruba ayrılarak (60 yaş altı ve ≥60 yaş) karşılaştırmalı analizler yapılmıştır. Her iki cinsiyet de dahil edilmiştir.

3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME

Veriler, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS), hemşire gözlem formları, laboratuvar kayıtları ve görüntüleme sistemlerinden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Önceden yapılandırılmış veri toplama formu aracılığıyla aşağıdaki başlıklarda parametreler kaydedilmiştir:

1. Demografik ve Laboratuvar Verileri

- Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI)
- Diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş inme/TIA, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, demans, depresyon/anksiyete, anemi
- Kreatinin, GFR, üre, AST, ALT, hemoglobin, HbA1C

2. Ekokardiyografik Veriler

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol atriyum boyutu, pulmoner basınç

3. Komorbidite Değerlendirmesi (Charlson Comorbidity Index - CCI)

- Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), her hasta için ilgili kronik hastalıkların varlığına göre hesaplandı: Diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş inme/TIA, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık Miyokard enfarktüsü, KOAH, renal yetmezlik, karaciğer hastalığı, malignite.

- Her tanı için önceden tanımlı ağırlık puanı eklendi (ör: konjestif kalp yetmezliği = 1 puan, metastatik kanser = 6 puan).

4. Frailty Değerlendirmesi

a. Modified Frailty Index – 5 item (mFI-5):

Aşağıdaki 5 değişkenin her biri 1 puan olarak değerlendirilmiştir:

Diabetes mellitus
Anemi (HGB <12 g/dl kadın için, <13 g/dl erkek için)
Konjestif kalp yetmezliği
Kronik akciğer hastalığı (KOAH)

Günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık

Toplam skor 0–5 arasında hesaplanmış, kategorik sınıflama şu şekilde yapılmıştır:

0: Robust, 1: Pre-frail, ≥2: Frail

b. Modified Frailty Index – 10 item (mFI-10):

mFI-5'e ek olarak aşağıdaki parametreler de dahil edilmiştir:

Geçirilmiş inme/TIA
Malignite
Kognitif bozukluk (demans tanısı veya bilişsel test sonucu)
Kronik böbrek hastalığı
Aşırı zayıflık/obezite (BMI <18 veya >30 kg/m²)
Toplam skor 0–10 arasında olup, benzer kategorik sınıflama kullanılmıştır.

c. Procedure-Derived Frailty Index (PD-FI):

Çalışma kapsamında frailty ve komorbidite değişkenlerinin her biri, nüks, mortalite ve komplikasyon gibi klinik sonlanımlarla istatistiksel olarak test edilmiştir. $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bulunan değişkenler PD-FI skoruna dahil edilmiştir. Her değişken 1 puan olarak sayılmış ve toplam skor 0–8 arasında hesaplanmıştır.

PD-FI'nin prognostik performansı ROC analiziyle değerlendirilmiş, en iyi kestirim değerine (cut-off) göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır.

4. Tedavi Süreci Parametreleri

- İşlem süresi (dk), kullanılan kriyobalon sayısı, pulmoner ven izolasyonu başarısı

5. İşlem bağımlı Komplikasyonlar

- Kardiyak tamponad, perikardiyal efüzyon, kanama ve vasküler komplikasyonlar, frenik sinir paralizisi, inme, ölüm

6. Uzun Dönem Klinik Sonuçlar

- Nüks (Holter veya EKG ile doğrulanmış)
- Takipte mortalite

7. Sonlanım Parametreleri

- **Birincil sonlanım**: AF nüksü (blanking periyodundan sonra EKG, Holter veya semptom temelli tanı)
- **İkincil sonlanımlar**:
    - İşleme bağlı komplikasyonlar
    - Takipte tüm nedenlere bağlı mortalite
    - Tüm kötü sonlanımlar

3.4. SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmada kullanılan üç farklı kırılganlık /komorbidite değerlendirme yöntemi olan **Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)**, **Modified Frailty Index–5 item (mFI-5)**, **Modified Frailty Index–10 item (mFI-10)** ve çalışmamıza özgü olarak geliştirilen **Procedure-Derived Frailty Index (PD-FI)** sonuçlarının nüks, işleme bağlı komplikasyonlar, tüm nedenlere bağlı ölüm gibi sonlanım parametreleriyle ilişkileri karşılaştırmalı olarak analiz edilecektir. Bu karşılaştırma ROC analizleri, AUC değerleri, Kaplan-Meier sağkalım analizleri ve çok değişkenli regresyon modelleriyle gerçekleştirilecektir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (versiyon XX) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ±

standart sapma ile, normal dağılmayan veriler ise medyan (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda:

- **Parametrik veriler** için bağımsız örneklem **t-testi**,
- **Parametrik olmayan veriler** için **Mann-Whitney U testi**,
- **Kategorik değişkenler** için **Ki-kare testi** veya uygun durumlarda **Fisher's Exact testi** kullanılmıştır.
- Frailty ve komorbidite skorlarının (CCI, mFI-5, mFI-10 ve PD-FI) AF nüksü, komplikasyonlar ve tüm nedenlere bağlı ölüm gibi sonlanımlar üzerindeki ayırt edici gücü **Receiver Operating Characteristic (ROC)** eğrileri ile değerlendirilmiştir. ROC analizlerinden elde edilen eğri altı alan (AUC), duyarlılık ve özgüllük değerleri raporlanmıştır. ROC analizinde elde edilen cut-off değerleri kullanılarak hasta grupları düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmıştır.
- Zamana bağlı sonlanımlar için sağkalım analizleri yapılmıştır. Nüksüz ve olaysız sağkalım oranları **Kaplan-Meier yöntemi** ile hesaplanmış, gruplar arası fark **log-rank** ve **Tarone-Ware** testleri ile karşılaştırılmıştır.
- AF nüksü ve tüm kötü sonlanımlar için risk faktörlerini belirlemek amacıyla:
- **Tek değişkenli analizler** Cox regresyon (AF nüksü) ve lojistik regresyon (kötü sonlanım) ile gerçekleştirilmiştir.
- $p < 0.10$ düzeyinde anlamlı bulunan değişkenler **çok değişkenli modellere** dahil edilmiştir.
- Çok değişkenli analizlerde **hazard ratio (HR)** ve **%95 güven aralıkları (GA)** raporlanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizler için **$p < 0.05$** olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. TAKİP SÜRESİ VE GENEL SONLANIMLAR

Çalışmaya dahil edilen 1310 hasta medyan **680 gün** (IQR: 410–1100 gün) süreyle takip edilmiştir. Takip süresi boyunca:

- **AF nüksü** 356 hastada (%27,2),
- **Tüm nedenlere bağlı ölüm** 47 hastada (%3,6)
- **Tüm kötü sonlanımlar (tüm nedenlere bağlı ölüm ve/veya tüm komplikasyonlar)** 105 hastada (%8,0) gözlenmiştir.

4.2. TEMEL DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hasta grubunun ortalama yaşı 65,3 ± 14,9 yıl olup, %46,3'ü kadındır. Nüks gelişen grup, gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde daha yaşlıdır (67,3 ± 14,1 vs. 64,5 ± 15,2; p=0.001). Ayrıca 75 yaş üzeri hasta oranı da nüks grubunda daha yüksektir (%19,9 vs. %15,2; p=0.048).

Komorbiditeler açısından; KOAH (p=0.025), diabetes mellitus (p=0.028), malignite (p=0.002), depresyon/anksiyete (p<0.001), kognitif bozukluk (p=0.007) ve BMI >30 veya <18 kg/m² (p=0.015) gibi durumlar nüks gelişen hastalarda daha sık izlenmiştir (**Tablo 14**).

Tablo 14. Hasta Popülasyonunun Temel Klinik ve Demografik Özellikleri

Parametre	Tüm Hastalar (n=1310)	Nüks Pozitif (n=356)	Nüks Negatif (n=954)	p değeri
Yaş (ortalama ± SD)	65,35 ± 14,97	67,33 ± 14,14	64,53 ± 15,20	0.001
Yaş > 75, n (%)	216 (16,5)	71 (19,9)	145 (15,2)	0.048
Kadın cinsiyet, n (%)	606 (46,3)	165 (46,3)	441 (46,2)	1.000
Hipertansiyon, n (%)	737 (56,3)	209 (58,7)	528 (55,3)	0.304
KOAH, n (%)	65 (5,0)	26 (7,3)	39 (4,1)	0.025
Diabetes Mellitus, n (%)	297 (22,7)	96 (27,0)	201 (21,1)	0.028
Komplike DM, n (%)	63 (4,8)	24 (6,7)	39 (4,1)	0.064
Malignite, n (%)	15 (1,1)	10 (2,8)	5 (0,5)	0.002
Depresyon/Anksiyete, n (%)	188 (14,4)	92 (25,8)	96 (10,9)	<0.001
SVO öyküsü, n (%)	68 (5,2)	25 (7,0)	43 (4,5)	0.092
Kognitif Bozukluk, n (%)	28 (2,1)	15 (4,2)	13 (1,5)	0.007
BMI> 30 kg/m2 veya BMI <18 kg/m2, n (%)	268 (20,5)	89 (25,0)	179 (18,8)	0.015

Kısaltmalar: BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi), DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay, SD: Standart Sapma. Not: Veriler sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. p değerleri ki-kare testi veya bağımsız örneklem t-testi ile hesaplanmıştır.

4.3. LABORATUVAR, EKOKARDİYOGRAFİK BULGULAR VE FRAİLİTY İNDEKSLERİ

Nüks gelişen hastalarda:

- HbA1c düzeyi daha yüksekti (6,20 ± 0,66 vs. 5,81 ± 0,68; p<0.0001),
- HbA1c ≥ %7 olan hasta oranı anlamlı olarak fazlaydı (%7,6 vs. %3,9; p<0.0001).

Ekokardiyografik olarak;

- Sol atriyum çapı (41,3 ± 4,8 mm vs. 40,1 ± 4,6 mm; p<0.001),
- sPAB (32,7 ± 9,9 mmHg vs. 29,8 ± 7,7 mmHg; p<0.001) yüksekti.
- LVEF <%40 olan hastalar nüks grubunda daha sık saptandı (%22,2 vs. %12,8; p=0.001).

Ayrıca, CCI (4,2 ± 1,6 vs. 2,8 ± 1,3), mFI-5 (2,6 ± 1,1 vs. 1,4 ± 0,9) ve mFI-10 (5,3 ± 1,8 vs. 3,1 ± 1,5) skorları nüks gelişen grupta anlamlı şekilde daha yüksekti (tümü p<0.001).**(Tablo 15)**.

Tablo 15. Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Nüks Durumuna Göre Karşılaştırma

Parametre	**Tüm Hastalar (n=1310)**	**Nüks Pozitif (n=356)**	**Nüks Negatif (n=954)**	**p değeri**
Hemoglobin (g/dL)	13,79 ± 2,41	13,68 ± 1,81	13,85 ± 2,65	0.429
Hematokrit (%)	41,97 ± 5,30	42,06 ± 5,86	41,89 ± 4,87	0.948
Lökosit sayısı(10^9/L)	7,50 ± 2,02	7,45 ± 1,92	7,52 ± 2,08	0.560
Nötrofil Sayısı (10^9/L)	5,24 ± 15,54	4,77 ± 2,07	5,46 ± 18,77	0.557
Lenfosit Sayısı (10^9/L)	2,07 ± 1,02	1,96 ± 0,74	2,12 ± 1,12	0.035
MPV (fL)	9,43 ± 24,78	8,98 ± 4,65	9,69 ± 30,13	0.265
Kreatinin (mg/dL)	0,92 ± 0,50	0,95 ± 0,57	0,91 ± 0,49	0.100
GFR (ml/dk/1.73 m²)	86,10 ± 18,85	83,88 ± 19,20	86,72 ± 18,81	0.023
Albümin (g/L)	43,56 ± 4,55	43,07 ± 5,26	43,85 ± 4,22	0.003
CRP (mg/dL)	2,76 ± 11,17	3,16 ± 7,95	2,65 ± 12,61	0.584
HbA1c (%)	5,92 ± 0,69	6,20 ± 0,66	5,81 ± 0,68	0.0001
HbA1c ≥ %7, n (%)	64 (%4,9)	27 (%7,6)	37 (%3,9)	<0.0001
Sol Atriyum Çapı (mm)	40,44 ± 4,66	41,33 ± 4,77	40,08 ± 4,59	<0.001
Sol Ventrikül EF (%)	52,82 ± 11,77	50,79 ± 12,65	53,86 ± 11,05	<0.001
EF ≤ %40, n (%)	216 (%16,5)	79 (%22,2)	122 (%12,8)	0.001
sPAB (mmHg)	30,68 ± 8,57	32,72 ± 9,99	29,77 ± 7,72	<0.001
sPAB > 35 mmHg, n (%)	189 (%14,4)	79 (%22,2)	97 (%10,2)	<0.001
Charlson Komorbidite İndeksi	3.2 ± 1.7	4.2 ± 1.6	2.8 ± 1.3	<0.001
5-İtem Frailty Skoru	1.8 ± 1.1	2.6 ± 1.1	1.4 ± 0.9	<0.001
10-İtem Frailty Skoru	3.8 ± 1.9	5.3 ± 1.8	3.1 ± 1.5	<0.001

Kısaltmalar: EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, HbA1c: Glikozile Hemoglobin,MPV:Ortalama Trombosit Hacmi, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, WBC: Lökosit sayısı, SD: Standart Sapma Not: Veriler ortalama ± standart sapma veya sayı (% oran) olarak sunulmuştur. p değerleri bağımsız örneklem t-testi veya ki-kare testi ile hesaplanmıştır.

4.4. FRAİLTY İNDEKSLERİ VE KOMORBİDİTE SKORLARININ NÜKS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ROC analizinde CCI skoru için AUC değeri 0.708 (cut-off: 4, sensitivite: %73,5, spesifite: %57,2) olarak hesaplandı. Nüks oranı CCI skoru ile doğrusal şekilde artış gösterdi (CCI=0 için %22, CCI≥8 için %77).

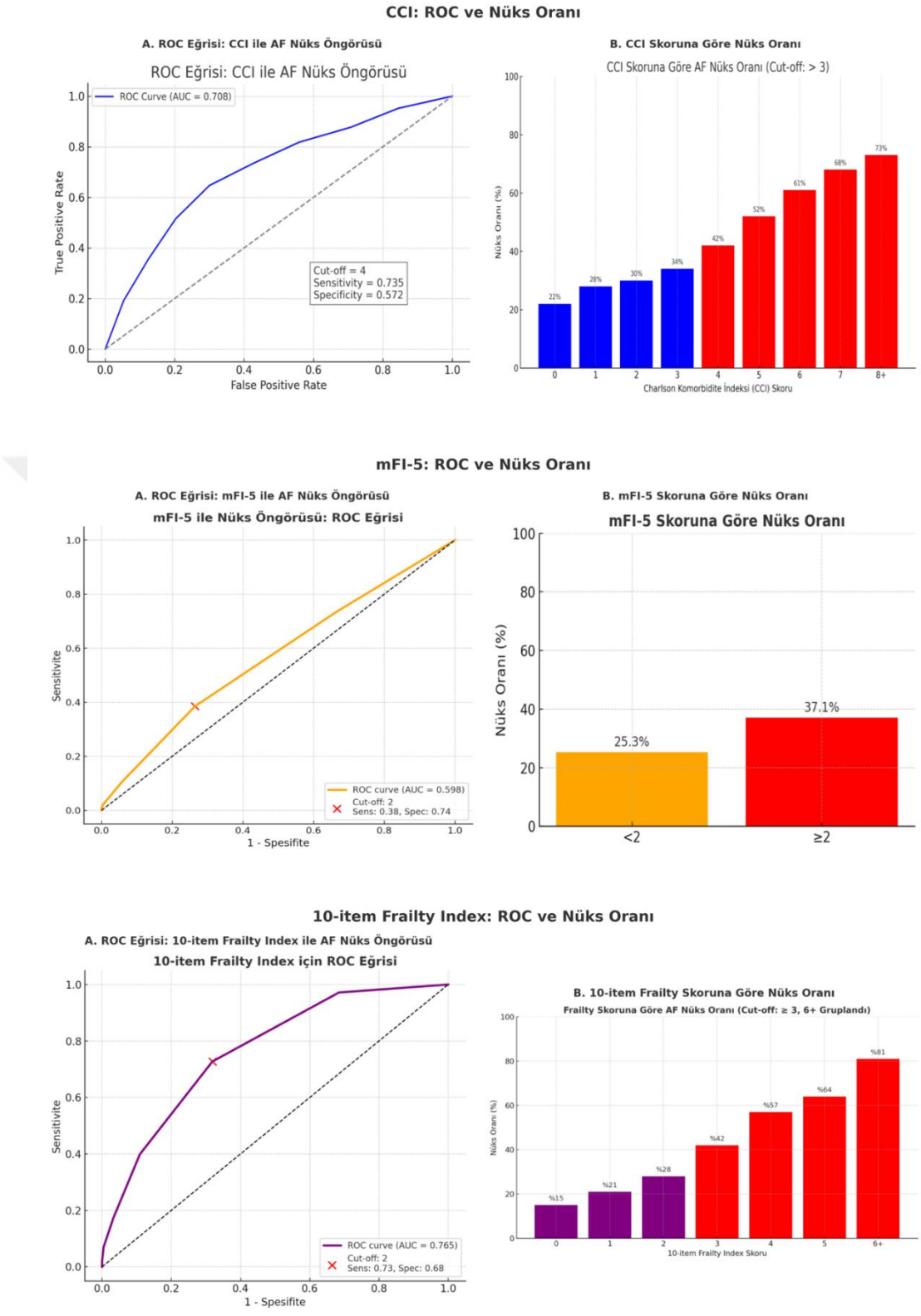
mFI-5 skoru için AUC değeri 0.598 idi (cut-off: 2). Skoru ≥2 olan hastalarda nüks oranı %37,1; <2 olanlarda %25,3 olarak bulundu.

mFI-10 skoru daha yüksek prediktif doğruluk sağladı (AUC: 0.765; cut-off: 3; sensitivite: %73, spesifite: %68). Nüks oranı 0 olan hastalarda %15, skoru ≥6 olanlarda %68,1 idi.

Ayrıca frailty ve komorbidite skorlarının **tüm kötü sonlanımlar**, **mortalite** ve **komplikasyonlar** üzerindeki prediktif değerleri karşılaştırıldı.

- Tüm kötü sonlanımlar için AUC değerleri: 5-item = 0.616, 10-item = 0.686, CCI = 0.619
- Tüm nedenlere bağlı ölüm: 5-item = 0.715, 10-item = 0.801, CCI = 0.657
- Tüm komplikasyonlar: 5-item = 0.560, 10-item = 0.620, CCI = 0.599

Bulgular **Şekil.1** de özetlenmiştir



Şekil 1. Frailty ve komorbidite skorlarının **tüm kötü sonlanımlar, mortalite** ve **komplikasyonlar** üzerindeki prediktif değerleri

4.5. FRAILTY İNDEKSLERİ VE KOMORBİDİTE SKORLARININ KÖTÜ SONLANIMLAR İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

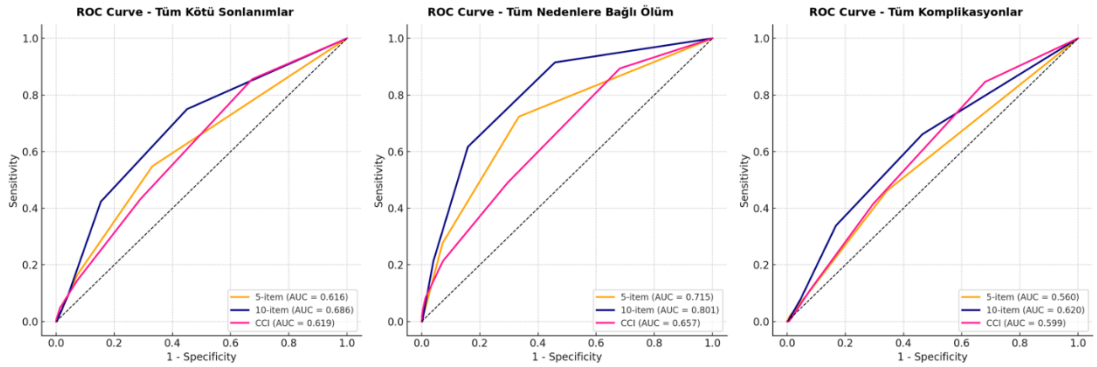
Frailty ve komorbidite skorlarına göre tüm kötü sonlanım, ölüm ve komplikasyon oranları aşağıdaki gibi idi:

- **CCI yüksek grubunda** tüm nedenlere bağlı ölüm anlamlı şekilde yüksekti (%6 vs. %3,1; p<0.001),
- **5-item ve 10-item frailty skorları** arttıkça hem tüm kötü sonlanım, hem mortalite hem de komplikasyon oranları anlamlı şekilde artış gösterdi (tümü için p<0.001),
- ROC analizlerine göre tüm nedenlere bağlı ölüm için en iyi prediktif performans **10-item frailty skorunda** gözlendi (AUC = 0.801).

Tablo 16. Frailty Skor Gruplarına Göre Tüm Kötü Sonlanım, Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm ve Komplikasyonlar

İndeks Grubu	**Tüm Kötü Sonlanım**			**Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm**			**Tüm Komplikasyonlar**		
	Var	Yok	p	Var	Yok	p	Var	Yok	p
CCI Düşük	98 (7.5%)	1177 (89.8%)	0.020	41 (3.1%)	1234 (94.2%)	0.000	65 (5.0%)	1210 (92.4%)	0.837
CCI Yüksek	7 (0.5%)	28 (2.1%)	0.020	6 (0.5%)	29 (2.2%)	0.000	1 (0.1%)	34 (2.6%)	0.837
5-item Düşük	76 (5.8%)	1077 (82.2%)	0.000	32 (2.4%)	1121 (85.6%)	0.000	49 (3.7%)	1104 (84.3%)	0.001
5-item Yüksek	29 (2.2%)	128 (9.8%)	0.000	15 (1.1%)	142 (10.8%)	0.000	17 (1.3%)	140 (10.7%)	0.001
10-item Düşük	58 (4.4%)	990 (75.6%)	0.000	20 (1.5%)	1028 (78.5%)	0.000	40 (3.1%)	1008 (76.9%)	0.000
10-item Yüksek	47 (3.6%)	215 (16.4%)	0.000	27 (2.1%)	235 (17.9%)	0.000	26 (2.0%)	236 (18.0%)	0.000

Not: Yukarıdaki gruplamalar ROC analizinden elde edilen cut-off değerlerine göre yapılmıştır.(Şekil 2)



Şekil 2. ROC-Curve- skorlama sonlanımları

4.6. COX REGRESYON ANALİZLERİ: NÜKS VE KÖTÜ SONLANIM İÇİN FRAİLİTY İNDEKSLERİ VE CCI'DE YER ALAN PARAMETERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.6.1. AF Nüksü İçin Regresyon Analizi

AF nüksünü öngörmek amacıyla yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde; yaş >75, komplike veya regüle olmayan diyabetes mellitus, KOAH, depresyon veya anksiyete bozukluğu, SVO/kognitif bozukluk veya demans, vücut kitle indeksi >30 kg/m², sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 ve sPAB >35 mmHg değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu parametreler çok değişkenli modele dahil edildiğinde, yaş >75 hastalarda AF nüks riskinin iki kat arttığı saptanmıştır (HR: 2.02; p=0.002). Benzer şekilde, komplike diyabet varlığı (HR: 1.65; p=0.015), KOAH (HR: 1.52; p=0.021), depresyon veya anksiyete bozukluğu (HR: 1.68; p=0.027), kognitif disfonksiyon/SVO öyküsü (HR: 1.51; p=0.043), obezite (BMI >30) (HR: 1.72; p=0.025), LVEF <%40 (HR: 1.96; p=0.037) ve pulmoner hipertansiyon (sPAB >35 mmHg) (HR: 1.78; p=0.012) nüks açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (**Tablo 17**).

Tablo 17. Nüks İçin Tek ve Çok Değişkenli COX Regresyon Analizi

Parametre	Tek Değişkenli HR (%95 GA)	p	Çok Değişkenli HR (%95 GA)	p
Yaş >75	2.47 (1.55–3.93)	0.000	2.02 (1.34–3.69)	0.002
Kadın cinsiyet	0.92 (0.61–1.38)	0.690	-	-
Hipertansiyon	1.38 (0.94–2.03)	0.098	-	-
Diyabetes Mellitus	1.32 (0.98–1.77)	0.068		
Komplike/Regule Olmayan Diyabetes Mellitus	2.0 (1.45–2.75)	0.001	1.65 (1.12–2.42)	0.015
KOAH	1.93 (1.25–2.81)	0.002	1.52 (1.09–2.34)	0.021
Malignite	1.03 (0.45–2.38)	0.946	-	-
Depresyon/Anksiyete	1.84 (1.13–2.99)	0.004	1.68 (1.06–2.66)	0.027
SVO / Kognitif bozukluk/Demans	1.66 (1.03–2.69)	0.028	1.51 (1.01–2.45)	0.043
BMI >30 kg/m2	1.94 (1.31–2.88)	0.001	1.72 (1.08–2.73)	0.025
LVEF < %40	2.30 (1.42–3.72)	0.001	1.96 (1.04–3.56)	0.037
sPAB >35 mmHg	2.18 (1.42–3.35)	0.001	1.78 (1.14–2.79)	0.012
Kronik Böbrek Yetersizliği (Kreatinin > 1.5 mg/dL)	1.54 (0.59–3.98)	0.377		
Anemi (Hgb <12g/dl kadın; Erkek <13 g/dl)	1.17 (0.70–1.96)	0.540		

4.6.2. Tüm Kötü Sonlanımlar İçin Regresyon Analizi

Tüm nedenlere bağlı ölüm ve majör komplikasyonları içeren kötü sonlanım tanımı çerçevesinde yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; yaş >75, komplike/regüle olmayan diyabetes mellitus, KOAH, depresyon/anksiyete, SVO/kognitif bozukluk, obezite (BMI >30), LVEF <%40, sPAB >35 mmHg ve anemi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, yaş >75 hastalarda kötü sonlanım gelişme riski anlamlı şekilde artmıştır (HR: 1.59; p=0.019). Komplike diyabetin (HR: 2.02; p=0.018), KOAH'ın (HR: 1.85; p=0.014) ve depresyon/anksiyetenin (HR: 1.92; p=0.009) kötü prognozla bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, SVO veya bilişsel bozukluğu bulunan hastalarda kötü sonlanım gelişme olasılığı anlamlı şekilde artmış (HR: 1.63; p=0.021), obez bireylerde risk %79 oranında daha yüksek bulunmuştur (HR: 1.79; p=0.043). Sol ventrikül fonksiyonunun bozulması (LVEF

<%40) (HR: 2.01; p=0.010) ve pulmoner hipertansiyon (sPAB >35 mmHg) (HR: 1.74; p=0.015) da kötü sonlanımın güçlü prediktörleri arasında yer almıştır.

Tablo 18. Tüm Kötü Sonlanımlar İçin Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Parametre	Tek Değişkenli HR (%95 GA)	p değeri	Çok Değişkenli HR (%95 GA)	p değeri
Yaş >75	2.87 (1.90–5.28)	0.001	1.59 (0.92–2.75)	0.019
Kadın cinsiyet	0.99 (0.74–1.32)	0.941		
Hipertansiyon	1.54 (0.82–2.90)	0.183		
Diyabetes Mellitus	1.10 (0.39–3.16)	0.855		
Komplike/Regule Olmayan Diyabetes Mellitus	2.33 (1.13–4.78)	0.021	2.02 (1.14–3.94)	0.018
KOAH	2.88 (1.52–7.10)	0.003	1.85 (1.23–6.63)	0.014
Malignite	1.10 (0.82–1.48)	0.508		
Depresyon/Anksiyete	2.01 (1.19–3.39)	0.009	1.92 (1.11–3.31)	0.009
SVO/Kognitif bozukluk/Demans	1.97 (1.17–3.31)	0.011	1.63 (1.10–3.19)	0.021
BMI > 30 kg/m2	1.84 (1.04–3.24)	0.036	1.79 (1.02–3.14)	0.043
KOAH	2.88 (1.52–7.10)	0.003	1.85 (1.23–6.63)	0.014
LVEF < %40	2.31 (1.34–3.97)	0.003	2.01 (1.18–3.43)	0.010
Pulmoner Hipertansiyon	2.11 (1.25–3.58)	0.005	1.74 (1.12–2.82)	0.015
Kronik Böbrek Yetersizliği (Kreatinin > 1.5 mg/dL)	1.84 (0.91–3.31)	0.178		
Anemi (Hgb <12g/dl kadın; erkek <13 g/dl)	1.61 (1.03–2.49)	0.031		

4.7. YENİ FRAILTY SKORU (PD-FI) OLUŞTURULMASI, NÜKS VE KÖTÜ SONLANIMLARLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda sunulan çok değişkenli regresyon analizleri sonucunda, hem AF nüksü hem de tüm kötü sonlanımlar ile bağımsız olarak ilişkili bulunan klinik parametreler temel alınarak **çalışmaya özgü bir frailty skoru (Procedure-Derived Frailty Index, PD-FI)** geliştirilmiştir. Bu skor, klasik frailty indekslerinin sınırlılıklarını aşmak, daha pratik ve prognostik gücü yüksek bir değerlendirme aracı sunmak amacıyla yapılandırılmıştır.

PD-FI skoruna dahil edilen değişkenler şunlardır:

- Yaş >75
- Komplike/Regüle olmayan diyabetes mellitus
- KOAH
- Depresyon/Anksiyete bozukluğu
- SVO/kognitif bozukluk/demans
- BMI >30 kg/m²
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40
- sPAB >35 mmHg

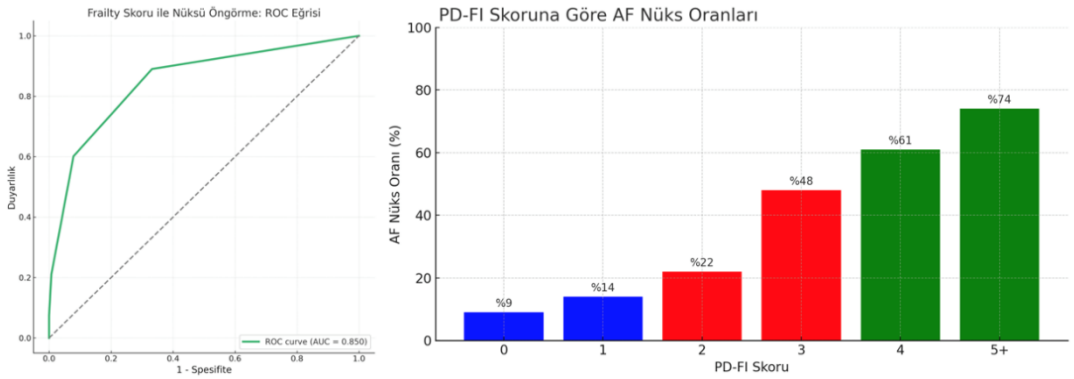
Her bir değişken 1 puan olarak değerlendirilmiş ve toplam skor 0 ila 8 arasında değişmektedir.

Yeni geliştirilen PD-FI skorunun AF nüksünü öngörme gücü, ROC eğrisi ile değerlendirildi. ROC analizinde elde edilen eğri altı alan (AUC) değeri **0.850** olup, bu sonuç PD-FI skorunun AF nüksü açısından güçlü bir ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir.

PD-FI skoruna göre hastalar 0 ila 5+ puan aralığında sınıflandırılmış ve her bir puan düzeyine karşılık gelen nüks oranları hesaplanmıştır.

- **Skor 0**: %9
- **Skor 1**: %14
- **Skor 2**: %22
- **Skor 3**: %48
- **Skor 4**: %61
- **Skor ≥5**: %74

Skor arttıkça nüks oranının belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir.(Şekil 3)



Şekil 3. PD-FI nüks oranları

4.8. PD-FI SKORUNA GÖRE NÜKSÜZ SAĞKALIM: KAPLAN-MEİER ANALİZİ

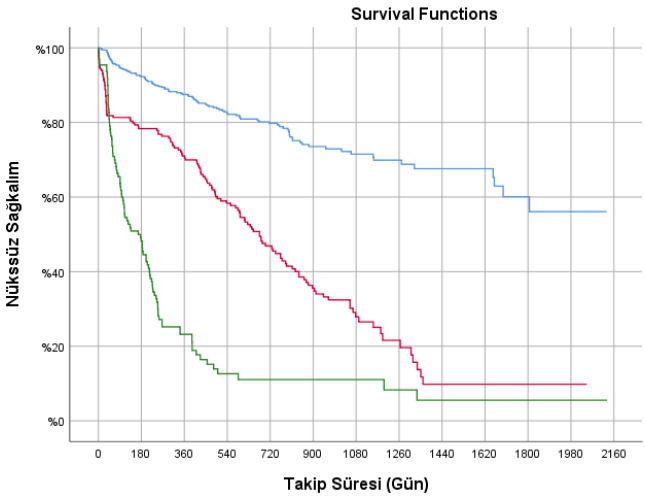
Çalışmada oluşturulan PD-FI skoruna göre hastalar üç risk kategorisine ayrılmıştır:

- **Düşük risk (skor 0–1)**
- **Orta risk (skor 2–3)**
- **Yüksek risk (skor ≥4)**

Kaplan-Meier sağkalım eğrileri, bu üç grup arasında **AF nüksüz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar** ortaya koymuştur.

- **Düşük risk grubunda** nüksüz sağkalım oranı %86,7,
- **Orta risk grubunda** %51,7
- **Yüksek risk grubunda** ise yalnızca %26,0 olarak hesaplanmıştır.

Elde edilen bu bulgular, **PD-FI skorunun zaman içerisindeki nüks gelişimini öngörmede güçlü bir prognostik belirteç** olduğunu göstermektedir. Log-rank testi sonucunda elde edilen $\chi^2 = 357{,}396$, df = 2 ve $p < 0.001$ değeri; gruplar arasında sağkalım farkının **istatistiksel olarak anlamlı** olduğunu ortaya koymaktadır. Tarone-Ware testi ile yapılan alternatif analizde de benzer şekilde $\chi^2 = 324{,}622$ ve $p < 0.001$ bulunmuştur.



Frailty_Kategorisi	Total N	N of Events	Censored N	Censored Percent
Düşük	887	118	769	86,7%
Orta	292	141	151	51,7%
Yüksek	131	97	34	26,0%
Overall	1310	356	954	72,8%

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	357,396	2	,000
Tarone-Ware	324,622	2	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Frailty_Kategorisi.

Şekil 4. PD-FI skorunun nüksüz sağkalım etkisi

4.9. PD-FI SKORUNUN KÖTÜ SONLANIMLAR İLE İLİŞKİSİ

PD-FI skorunun kötü sonlanımları öngörme performansı da ROC analizleri ile değerlendirildi.

- **Tüm kötü sonlanımlar (tüm nedenlere bağlı ölüm veya komplikasyon)** açısından PD-FI skorunun ayırt ediciliği yüksek olup, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri **0.841** olarak hesaplanmıştır.
- **Tüm nedenlere bağlı ölüm** için AUC değeri **0.817**,
- **Tüm komplikasyonlar** için ise **0.825** olarak bulunmuştur.

PD-FI skoruna göre hastalar düşük (0–1), orta (2–3) ve yüksek (≥4) risk gruplarına ayrılarak uzun dönem sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle değerlendirilmiştir.

PD-FI skoruna göre üç grupta olaysız (ölüm veya komplikasyon gelişmemiş) sağkalım oranları sırasıyla:

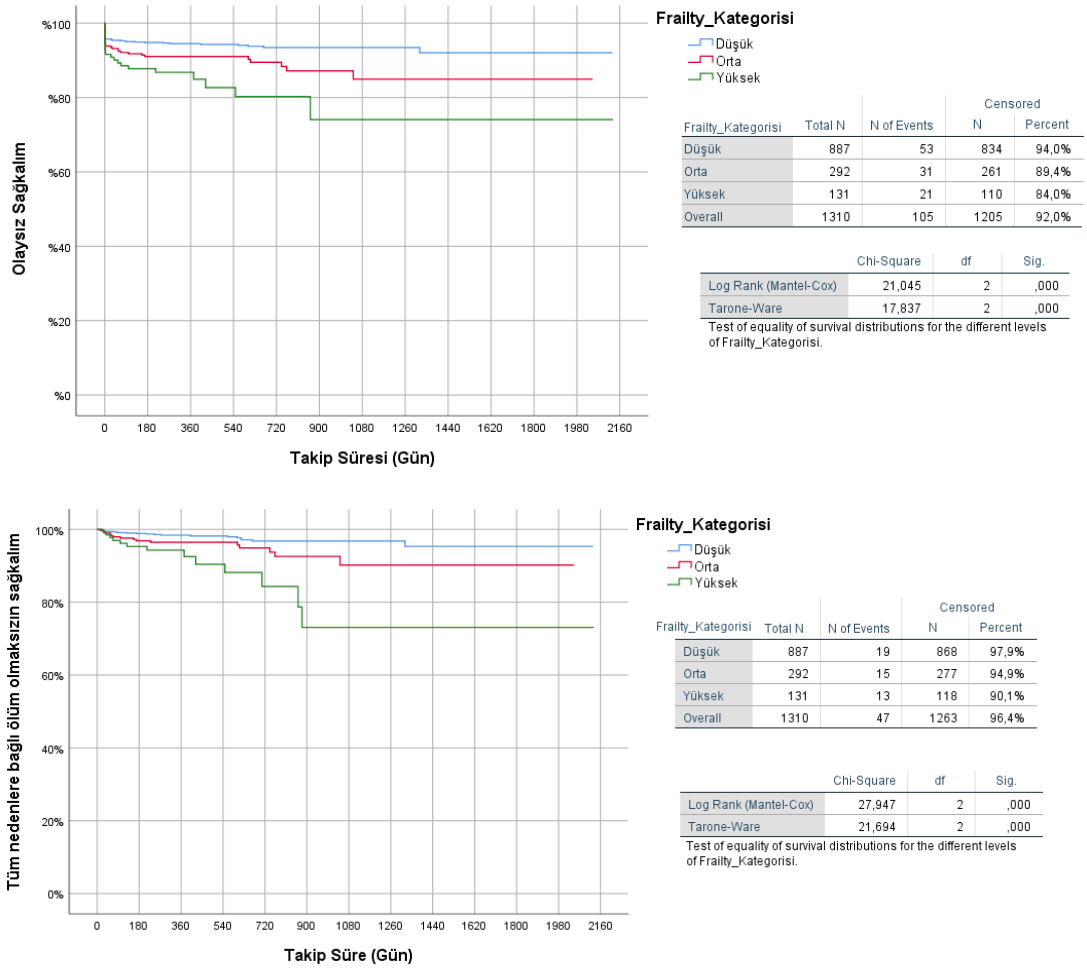
- **Düşük risk grubunda** %94.0 (53 olaya karşılık 834 olaysız hasta)
- **Orta risk grubunda** %89.4 (31 olaya karşılık 261 olaysız hasta)
- **Yüksek risk grubunda** %84.0 (21 olaya karşılık 110 olaysız hasta) olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasındaki fark log-rank analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (χ^2 **= 21.045, df = 2, p < 0.001**).

Tüm nedenlere bağlı mortalite açısından PD-FI skoruna göre sağkalım oranları:

- **Düşük risk grubunda** %97.9 (19 ölüm, 868 sağ)
- **Orta risk grubunda** %94.9 (15 ölüm, 277 sağ)
- **Yüksek risk grubunda** %90.1 (13 ölüm, 118 sağ) şeklindedir.

Log-rank testi sonucunda bu fark da anlamlı bulunmuştur (χ^2 **= 27.947, df = 2, p < 0.001**)



Şekil 5. Tüm nedenlere bağlı mortalite açısından PD-FI skoruna göre sağkalım oranları

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, atriyal fibrilasyon (AF) nedeniyle kriyobalon ablasyonu uygulanan hastalarda frailty ve komorbidite yükünün, klinik sonlanımlar üzerindeki etkisini kapsamlı biçimde değerlendirmiştir. Bulgularımıza göre, frailty düzeyinin ve eşlik eden komorbiditelerin artışı; AF nüksü, tüm nedenlere bağlı mortalite ve prosedürel komplikasyon oranlarında anlamlı yükselişle ilişkilidir. Özellikle çalışmada geliştirilen PD-FI skoru, hem AF nüksü hem de tüm kötü sonlanımlar açısından klasik skorlamalara kıyasla daha yüksek prediktif doğruluk göstermiştir.

AF nüksü oranı çalışmamızda %27,2 olarak saptanmıştır. Bu oran, daha önce bildirilen ve %20–35 arasında değişen literatür verileriyle uyumludur. Çok değişkenli analizlerde yaş >75, komplike diyabet, KOAH, depresyon/anksiyete, kognitif bozukluk, obezite, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 ve pulmoner hipertansiyon gibi faktörler AF nüksü açısından bağımsız risk belirleyicileri olarak bulunmuştur. Bu durum, yalnızca ritim bozukluğuna yönelik yaklaşımların değil, sistemik durumun bütüncül olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Kötü sonlanım oranı (ölüm veya majör komplikasyon) toplamda %8 olup, ileri yaş ve komorbiditelerin bu sonuçlarla güçlü biçimde ilişkili olduğu görülmüştür. Yaş >75, komplike/regüle olmayan diyabet, KOAH, kognitif disfonksiyon, LVEF <%40 ve sPAB >35 mmHg gibi değişkenler hem AF nüksünü hem de kötü sonlanımı öngörmede anlamlı bulunmuştur. Özellikle depresyon ve kognitif bozukluk gibi geriatrik sendromların, AF sonrası mortalite ve komplikasyonlarla da bağlantılı olması, bu durumların klinik değerlendirmeye entegre edilmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Çalışmamızda uygulanan frailty skorlamalarının karşılaştırmalı analizinde, 10-item frailty skorunun hem AF nüksü (AUC: 0.765) hem de tüm nedenlere bağlı mortalite (AUC: 0.801) açısından yüksek doğruluk sunduğu görülmüştür. Ancak özgün olarak geliştirilen PD-FI skoru, tüm kötü sonlanımlar için AUC: 0.841 ile en yüksek prediktif değeri göstermiştir. Bu sonuç, PD-FI'nin klinik karar süreçlerinde etkili bir risk sınıflama aracı olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, PD-FI ile tanımlanan düşük, orta ve yüksek risk grupları arasında hem AF

nüksüz sağkalım hem de tüm nedenlere bağlı olaysız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmiştir.

PD-FI skoru yalnızca sayısal hesaplama kolaylığı ile değil, aynı zamanda biyolojik yaş ve sistemik rezerv kaybını yansıtan bileşenleri içermesiyle de dikkat çekmektedir. ESC'nin 2022 tarihli konsensüs raporunda da belirtildiği gibi, girişimsel kardiyoloji işlemlerinde frailty'nin dikkate alınması, hasta seçimini daha hedefli ve bireyselleştirilmiş hale getirmektedir.(171)

AF, yaşlı bireylerde prevalansı giderek artan ve komplikasyon yükü yüksek bir aritmi olup, ritim kontrolü için kriyobalon ablasyon, son yıllarda özellikle semptomatik olgularda yaygın olarak tercih edilmektedir. Ancak yaş, komorbiditeler ve frailty gibi hasta özellikleri, ablasyon sonrası güvenlik ve etkinlik profilini önemli ölçüde etkilemektedir. Son yıllarda frailty'nin girişimsel kardiyak işlemler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar artmış olsa da, kriyobalon ablasyona özel veri setleri halen sınırlıdır. Ali ve ark.'nın (2024) ulusal veritabanından elde edilen çalışması, orta/yüksek frailty skoru olan AF hastalarında ablasyon sonrası mortalite, felç, konjestif kalp yetersizliği, AKI ve diğer komplikasyon oranlarının anlamlı derecede arttığını ortaya koymuştur.(172) Benzer şekilde Xu ve ark.'nın RF ablasyon hastalarında yaptığı çalışmada da, frailty indeksleri ile AF nüks riski arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.(173) Ayrıca frailty, sadece mortaliteyle değil, AF nüksüyle de bağımsız olarak ilişkilidir. Bu durum, girişim sonrası izlemde frailty parametrelerinin mutlaka dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Literatürde, frailty'nin kardiyak ablasyon sonrası post-hospital sendrom gelişim riskini artırdığı ve yeniden hastaneye yatış oranlarını yükselttiği belirtilmiştir. Özellikle kognitif, fiziksel ve nütrisyonel frailty komponentlerinin, hem prosedürel başarıyı hem de uzun vadeli iyilik halini etkilediği gösterilmiştir. Gladstone ve ark. (2023), frailty'nin yalnızca işlemsel riskleri değil, aynı zamanda oral antikoagülan uyumsuzluğu ve yaşam kalitesinde bozulmayla da ilişkili olduğunu bildirmiştir. (174) Ayrıca frailty, AF'ye özgü olmayan postoperatif sonlanımları (örneğin, düşme, deliryum, fonksiyonel bağımlılık) da öngörmekte olup, daha bütüncül bakım planlamasını gerekli kılmaktadır.

Bibas ve arkadaşlarının (2016) yaptığı derlemede, yaşlı bireylerde gerçekleştirilen elektrofizyolojik işlemlerde frailty'nin komplikasyon oranlarını artırdığı, işlem başarısızlığı ile ilişkili olduğu ve invaziv prosedürlerin ertelenmesine veya iptal edilmesine yol açabileceği vurgulanmıştır.(175) Buna karşın, klinik pratikte frailty'nin elektrofizyoloji alanında sistematik olarak değerlendirilmediği de raporlanmıştır. Bu boşluğu doldurmak üzere geliştirilen orijinal indeksimiz, elektrofizyolojik prosedürlerde daha güvenli ve etkin hasta seçim stratejilerine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2022 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından yayımlanan "Frailty in Cardiology" başlıklı konsensüs belgesi, özellikle girişimsel kardiyoloji işlemlerinde frailty değerlendirmesinin karar sürecine dahil edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. ESC bu belgede, frailty'nin sadece yaşlı popülasyonda yaygın olmadığını, aynı zamanda kardiyovasküler komplikasyon riskini de artırdığını belirtmiş ve bu nedenle preoperatif dönemde sistematik olarak değerlendirilmesini önermiştir. Ancak yakın tarihli geniş katılımlı bir anket çalışmasında, girişimsel kardiyologların yalnızca %38'inin bu kılavuzu okuduğu ve %45'inden azının frailty değerlendirme araçlarına aşina olduğu saptanmıştır (Wong et al., 2024). Özellikle elektrofizyolojik işlemler öncesinde frailty değerlendirmesi yaygın şekilde yapılmamaktadır ve bu durum, klinik kararların yeterince hasta merkezli olmamasına yol açmaktadır.(176)

Frailty değerlendirmesinde kullanılan yöntemler çeşitlilik gösterir. Fiziksel fenotip (Fried) modeli, fonksiyonel kapasite azalmasına dayalı iken; defisit birikim modeli (Rockwood, CFS, HFRS) bilişsel, sosyal ve medikal defisitleri de kapsayan daha bütüncül bir yaklaşım sunar. Örneğin Rockwood'un frailty indexi, 70'e yakın değişkenin taranması ile bireyin sağlık rezervini ölçerken; CFS (Clinical Frailty Scale) daha hızlı ancak gözleme dayalı subjektif bir değerlendirme sunmaktadır. HFRS (Hospital Frailty Risk Score) ise büyük veri tabanlarında kullanıma uygun olsa da, hasta bazında detaylı klinik durumu yansıtmakta yetersiz kalabilir. Presta ve ark.'nın 2022 tarihli sistematik derlemesinde, defisit birikim modeline göre belirlenen frailty'nin, oral antikoagülan kullanım oranlarını azaltmakta ve mortalite riskini artırmakta belirgin etkiler ortaya koyduğu bildirilmektedir. (177)Ayrıca HFRS gibi hastane verisine dayalı indekslerin, AF hastalarında stroke, major kanama ve yeniden

hastaneye yatış gibi sonlanımlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Amin et al., 2023).(178)

Ancak bu modellerin pratik kullanımda karmaşık ve subjektif ölçülere dayanması, klinik kararlara entegrasyonlarını sınırlamaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda geliştirilen yeni frailty indeksi, daha az değişkenle, daha yüksek prediktif güce sahip olması sayesinde bu sınırlılıkları aşabilecek bir araç olarak dikkat çekmektedir. Bu indeks aynı zamanda biyolojik yaş kavramını öne çıkararak sadece yaş değil, fonksiyonel durumu da esas alan bireyselleştirilmiş yaklaşımı desteklemektedir.

Önceki çalışmalarla kıyaslandığında, bu çalışmayı öne çıkaran başlıca farklar: i) sadece kriyobalon ablasyon uygulanan hasta popülasyonu üzerine odaklanması, ii) frailty ve komorbiditeyi bir arada değerlendiren orijinal, sayısal ve pratik bir skorlama sistemi sunması, iii) hem kısa hem uzun dönem nüks ve mortalite gibi klinik sonlanımlar ile ilişkisini test etmesidir. Bu özellikler, çalışmanın daha hedefli risk saptaması ve hasta seçiminde kullanılabilecek yeni bir yaklaşım önermesine olanak sağlamıştır.

Klinik Perspektif ve Uygulama Önerileri

Çalışmamızın geliştirdiği frailty indeksi yalnızca prediktif gücü ile değil, aynı zamanda klinik uygulanabilirliğiyle de ön plana çıkmaktadır. Ölçüm kolaylığı, az sayıda parametre ile geniş prognostik kapsam sağlaması ve prosedür öncesi hızlıca hesaplanabilmesi, bu indeksi pratik kullanıma uygun hale getirmektedir. Özellikle AF tedavisinde kriyobalon ablasyon gibi yüksek kaynak tüketimli işlemler için hasta seçiminde etkili bir filtre olarak kullanılabilir. Bu sayede komplikasyon riski yüksek hastalarda alternatif stratejilerin düşünülmesi, komplikasyonların önlenmesi ve sağlık kaynaklarının daha etkin kullanılması mümkün olabilir.

Klinik pratiğe yansıyan en önemli kazanımlardan biri de hasta merkezli karar süreçlerinin desteklenmesidir. Frailty ve komorbidite yükü gibi bireysel risk faktörlerinin dikkate alınması, tüm hastalara tek tip algoritmaların uygulanmasının önüne geçerek daha hedeflenmiş, kişiselleştirilmiş yaklaşımlar sunulmasına olanak

tanır. Son yıllarda, yaşlı ve multimorbid AF hastalarının yönetiminde, sadece ritim kontrolü değil, yaşam kalitesi, işlem riskleri ve ilaç tolerabilitesi gibi faktörler de göz önüne alınmaktadır. Geliştirilen bu indeks, hasta değerlendirme sürecine sistematik bir katkı sağlayarak, multidisipliner ekiplerin karar verme sürecinde güvenilir bir rehber işlevi görebilir.

Ayrıca bu indeksin, AF dışında diğer aritmi türlerinde ya da farklı girişimsel prosedürlerde (örneğin VT ablasyonu, cihaz implantasyonları) uyarlanabilirliğinin araştırılması da gelecek çalışmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Bu sayede frailty kavramı, sadece klinik tanımlayıcı olmaktan çıkıp, prosedürel kararları şekillendiren aktif bir parametre haline gelebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, atriyal fibrilasyon nedeniyle kriyobalon ablasyon uygulanan hastalarda frailty ve komorbidite yükünün, hem AF nüksü hem de klinik kötü sonlanımlarla güçlü ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde tanımlanan klasik frailty ölçeklerinin sınırlılıklarını aşmak üzere geliştirilen PD-FI skoru, daha az değişkenle hesaplanabilen, ancak yüksek prediktif güce sahip bir değerlendirme aracı olarak öne çıkmıştır. Özellikle AF nüksü ve mortalite gibi ana sonlanım noktaları açısından mevcut skorlamalardan daha üstün performans göstermiştir.

Bu sonuçlar, frailty ve komorbidite yükünün yalnızca klinik gidişatı öngörmekle kalmadığını, aynı zamanda elektrofizyolojik işlemlerin planlanmasında ve hasta seçiminde daha hasta merkezli ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlara zemin hazırladığını göstermektedir. Özellikle ileri yaş, çoklu komorbidite ve biyolojik yaş gibi parametrelerin bütüncül değerlendirilmesi, yalnızca işlem başarısını değil, postoperatif izlemde olası komplikasyonların öngörülmesini de kolaylaştırmaktadır. Bu sayede klinik karar süreçlerinde kaynak kullanımı daha etkin hale getirilebilir.

Gelecekte yapılacak olan çok merkezli, prospektif ve uzun dönemli takip içeren çalışmalarla bu yeni indeksin farklı klinik alt gruplarda doğrulanması, sağlık hizmet sunumunda daha kişiselleştirilmiş algoritmaların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Aynı zamanda kılavuzlara da entegre edilebilecek yapıda olan bu pratik araç, frailty'nin sadece tanımlayıcı değil, yönlendirici bir unsur olarak kardiyolojik prosedürlerin her aşamasında kullanılmasının önünü açabilir.

7. KAYNAKLAR

1. John Camm A, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationDeveloped with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Jun 7];33(21):2719–47. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253

2. Pilotto A, Cella A, Pilotto A, Daragjati J, Veronese N, Musacchio C, et al. Three Decades of Comprehensive Geriatric Assessment: Evidence Coming From Different Healthcare Settings and Specific Clinical Conditions. J Am Med Dir Assoc [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Jun 7];18(2):192.e1-192.e11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049616/

3. Rockwood K, Theou O. Using the clinical frailty scale in allocating scarce health care resources. Canadian Geriatrics Journal [Internet]. 2020 Aug 24 [cited 2025 Jun 7];23(3):254–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904824/

4. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. Eur J Heart Fail [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Jun 7];21(11):1299–305. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31646718/

5. Crawford T, Oral H. Current status and outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation. Heart Rhythm [Internet]. 2009 Dec [cited 2025 Jun 7];6(12 SUPPL.). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864188/

6. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J [Internet]. 2024 Sep 29;45(36):3314–414. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/36/3314/7738779

7. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, García-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: Challenges and opportunities. Trends Cardiovasc Med [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Apr 12];27(7):494–503. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602539/

8. 2019 AHA/ACC/HRS Odaklı Güncellemesi 2014 AHA/ACC/HRS Kılavuzu Atriyal Fibrilasyonlu Hastaların Yönetimi İçin | Kalp Ritmi Derneği [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: https://www.hrsonline.org/guidance/clinical-resources/2019-ahaacchrs-focused-update-2014-ahaacchrs-guideline-management-patients-atrial-

fibrillation?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwnui_BhDlARIsAEo9GuttHFUI4pbEyAygdW7ki47gKA0EDgPdRzFE6BNaQHpWyWLxHiTC9RYaAuBvEALw_wcB

9. Pokhrel S. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Van Gelder I, Rienstra M, […] Kuchkarov H European Heart Journal (2024) 45(36) 3314-3414. Αγαη. 2024;15(1):37–48.

10. Aro AL, Chugh SS. Epidemiology and global burden of arrhythmias. ESC CardioMed [Internet]. 2018 Apr 29 [cited 2025 Apr 12];308–14. Available from: https://www.researchgate.net/publication/341017191_Epidemiology_and_global_burden_of_arrhythmias

11. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation [Internet]. 2014 Feb 25 [cited 2025 Apr 12];129(8):837–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345399/

12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J [Internet]. 2016 Oct 7 [cited 2025 Apr 12];37(38):2893–962. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210

13. Bencivenga L, Komici K, Nocella P, Grieco FV, Spezzano A, Puzone B, et al. Atrial fibrillation in the elderly: a risk factor beyond stroke. Ageing Res Rev [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Apr 12];61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479927/

14. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev [Internet]. 2011 [cited 2025 Apr 12];91(1):265–325. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248168/

15. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2025 Apr 12];74(8):1107–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439220/

16. Karayiannides S, Norhammar A, Landstedt-Hallin L, Friberg L, Lundman P. Prognostic impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in atrial fibrillation and the effect of severe hypoglycaemia: a nationwide cohort study. Eur J Prev Cardiol [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Apr 12];29(13):1759–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35580601/

17. Abdel-Qadir H, Gunn M, Lega IC, Pang A, Austin PC, Singh SM, et al. Association of Diabetes Duration and Glycemic Control With Stroke Rate in Patients With Atrial Fibrillation and

Diabetes: A Population-Based Cohort Study. J Am Heart Assoc [Internet]. 2022 Feb 15 [cited 2025 Apr 12];11(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132863/

18. Moula AI, Parrini I, Tetta C, Lucà F, Parise G, Rao CM, et al. Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. J Clin Med [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Apr 12];11(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268335/

19. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. J Am Coll Cardiol. 2015 Sep 1;66(9):985–96.

20. Hegbom F, Stavem K, Sire S, Heldal M, Orning OM, Gjesdal K. Effects of short-term exercise training on symptoms and quality of life in patients with chronic atrial fibrillation. Int J Cardiol [Internet]. 2007 Mar 2 [cited 2025 Apr 12];116(1):86–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815571/

21. Osbak PS, Mourier M, Kjaer A, Henriksen JH, Kofoed KF, Jensen GB. A randomized study of the effects of exercise training on patients with atrial fibrillation. Am Heart J [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Apr 12];162(6):1080–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22137082/

22. Oesterle A, Giancaterino S, Van Noord MG, Pellegrini CN, Fan D, Srivatsa UN, et al. Effects of Supervised Exercise Training on Atrial Fibrillation: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. J Cardiopulm Rehabil Prev [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Apr 12];42(4):258–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235540/

23. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. Heart [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Apr 12];99(15):1093–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766449/

24. Lim C, Kim TH, Yu HT, Lee SR, Cha MJ, Lee JM, et al. Effect of alcohol consumption on the risk of adverse events in atrial fibrillation: from the COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) registry. Europace [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Apr 12];23(4):548–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227134/

25. Lee SR, Choi EK, Jung JH, Han K Do, Oh S, Lip GYH. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. Eur Heart J [Internet]. 2021 Dec 7 [cited 2025 Apr 12];42(46):4759–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097040/

26. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA [Internet]. 2004 Nov 24 [cited 2025 Apr 12];292(20):2471–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562125/

27. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JAE, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). J Am Coll Cardiol [Internet]. 2010 May 25 [cited 2025 Apr 12];55(21):2319–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488302/

28. Calkins H, Tomaselli GF, Morady F. Atrial Fibrillation: Clinical Features, Mechanisms, and Management. Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine: 2 Vol Set, 12th Edition [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Apr 12];1–2:1272-1287.e8. Available from: https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/atrial-fibrillation-clinical-features-mechanisms-and-management

29. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2025 Apr 12];149(1):E1–156. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38033089/

30. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. New England Journal of Medicine [Internet]. 1998 Sep 3 [cited 2025 Apr 12];339(10):659–66. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199809033391003

31. Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke IM, Hollen J. Intra-atrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog. Circulation. 1984;70(1):123–35.

32. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. ESC CardioMed [Internet]. 2018 Dec [cited 2025 Apr 12]; Available from: https://academic.oup.com/esc/book/35489

33. López-Galvez R, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Orenes-Piñero E, Esteve-Pastor MA, López-García C, et al. Imaging in atrial fibrillation: A way to assess atrial fibrosis and remodeling to assist decision-making. Am Heart J [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Apr 12];258:1–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36526006/

34. Van Wagoner DR. Mechanisms of atrial remodelling. ESC CardioMed [Internet]. 2018 Mar 28 [cited 2025 Apr 12];2125–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/345669581_Mechanisms_of_atrial_remodelling

35. Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM. Outward K+ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. Circ Res [Internet]. 1997 [cited 2025 Apr 12];80(6):772–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9168779/

36. Gemel J, Levy AE, Simon AR, Bennett KB, Ai X, Akhter S, et al. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart. J Mol Cell Cardiol [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Apr 12];76:159–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25200600/

37. Guo-shu L, Ravens U, Sadony V, Vandeplassche G, Borgers M. Functional and structural impairment in human, rat and guinea-pig atrial muscle in response to in vitro calcium overload: a cytochemical study on cellular calcium distribution. J Mol Cell Cardiol [Internet]. 1991 [cited 2025 Apr 12];23(7):795–805. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1791631/

38. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2025 Apr 13];149(1):E1–156. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38033089/

39. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet]. 2010 Jun [cited 2025 Apr 13];3(3):230–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20504944/

40. Van Wagoner DR. Mechanisms of atrial remodelling. ESC CardioMed [Internet]. 2018 Mar 28 [cited 2025 Apr 13];2125–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/345669581_Mechanisms_of_atrial_remodelling

41. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. Circulation [Internet]. 1997 [cited 2025 Apr 13];95(3):562–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9024138/

42. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. JACC Basic Transl Sci [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Apr 12];4(5):640–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768479/

43. Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. Prog Biophys Mol Biol [Internet]. 2003 [cited 2025 Apr 13];82(1–3):151–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732275/

44. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition,

characterization, and clinical implication. Europace [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Apr 13];18(10):1455–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402624/

45. Peigh G, Shah SJ, Patel RB. Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure: Clinical Implications, Mechanisms, and Therapeutic Targets. Curr Heart Fail Rep [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Apr 13];18(3):85–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864224/

46. Goldberger JJ, Arora R, Green D, Greenland P, Lee DC, Lloyd-Jones DM, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. Circulation [Internet]. 2015 Jul 28 [cited 2025 Apr 13];132(4):278–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216085/

47. Tubeeckx MRL, De Keulenaer GW, Heidbuchel H, Segers VFM. Pathophysiology and clinical relevance of atrial myopathy. Basic Res Cardiol [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Apr 13];119(2):215–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38472506/

48. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012 May 1 [cited 2025 Apr 13];59(18):1598–603. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22538330/

49. Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2025 Apr 13];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847602/

50. de With RR, Erküner Ö, Rienstra M, Nguyen BO, Körver FWJ, Linz D, et al. Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACE V. Europace [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Apr 13];22(8):1162–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642768/

51. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2025 Apr 13];321(13):1261–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874766/

52. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med [Internet]. 2018 Feb [cited 2025 Apr 13];378(5):417–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385358/

53. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2021 Oct 23 [cited 2025 Apr 13];398(10310):1507–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469766/

54. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2021 Oct 23 [cited 2025 Apr 13];398(10310):1498–506. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469764/

55. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med [Internet]. 2012 Jan 12 [cited 2025 Apr 13];366(2):120–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236222/

56. McIntyre WF, Healey JS, Bhatnagar AK, Wang P, Gordon JA, Baranchuk A, et al. Vernakalant for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Europace [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Apr 13];21(8):1159–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292622/

57. Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2019 Apr 18 [cited 2025 Apr 13];380(16):1499–508. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883054/

58. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community the framingham heart study. Circulation [Internet]. 2015 [cited 2025 Apr 13];131(19):1648–55. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014058

59. Bedford JP, Ferrando-Vivas P, Redfern O, Rajappan K, Harrison DA, Watkinson PJ, et al. New-onset atrial fibrillation in intensive care: epidemiology and outcomes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Apr 13];11(8):620–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792651/

60. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a

randomized trial. JAMA [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2025 Apr 13];293(21):2634–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928285/

61. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 Apr 13];383(14):1305–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865375/

62. Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, Boriani G, Boveda S, Buckley CM, et al. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference. Europace [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Apr 13];25(1):6–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35894842/

63. Kvist LM, Vinter N, Urbonaviciene G, Lindholt JS, Diederichsen ACP, Frost L. Diagnostic accuracies of screening for atrial fibrillation by cardiac nurses versus radiographers. Open Heart [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Apr 13];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997131/

64. Berg DD, Ruff CT, Morrow DA. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation. Clin Chem [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Apr 13];67(1):87–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313695/

65. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging and atrial fibrillation: the role of multimodality imaging in patient evaluation and management of atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Apr 13];31(5):542–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124284/

66. Potter A, Augustine DX, Ingram TE. Referring for echocardiography: when not to test. The British Journal of General Practice [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Apr 13];71(708):333. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8249007/

67. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. J Am Heart Assoc [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 13];2(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537808/

68. Ono F, Akiyama S, Suzuki A, Ikeda Y, Takahashi A, Matsuoka H, et al. Impact of care coordination on oral anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation in routine clinical practice in Japan: a prospective, observational study. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2019 Oct 24 [cited 2025 Apr 13];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31651245/

69. Ferguson C, Hickman LD, Phillips J, Newton PJ, Inglis SC, Lam L, et al. An mHealth intervention to improve nurses' atrial fibrillation and anticoagulation knowledge and practice:

the EVICOAG study. European journal of cardiovascular nursing [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Apr 13];18(1):7–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064254/

70. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, Kühne M, Ahlsson A, Balsam P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Apr 13];42(5):373–498. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/

71. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 Dec 2 [cited 2025 Apr 13];64(21):2222–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456757/

72. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022 Sep 22 [cited 2025 Apr 13];387(12):1089–98. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286

73. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2025 Apr 13];384(2):117–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200892/

74. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman K V., et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. Circulation [Internet]. 2003 May 27 [cited 2025 Apr 13];107(20):2589–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12743002/

75. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. J Am Coll Cardiol. 2015 Sep 1;66(9):985–96.

76. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2025 Apr 13];382(1):20–8. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817591

77. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2010 Apr [cited 2025 Apr 13];31(8):967–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19176537/

78. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke [Internet]. 1991 [cited 2025 Apr 13];22(8):983–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1866765/

79. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med [Internet]. 2007 Jun 5 [cited 2025 Apr 13];146(12):857–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17577005/

80. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. Europace [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 13];16(5):631–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158253/

81. van der Endt VHW, Milders J, Penning de Vries BBL, Trines SA, Groenwold RHH, Dekkers OM, et al. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: a systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation. Europace [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Apr 13];24(11):1739. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9681133/

82. Yaghi S, Henninger N, Giles JA, Leon Guerrero C, Mistry E, Liberman AL, et al. Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: the IAC study. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Apr 13];92(10):1062–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33903185/

83. Wu VCC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. Heart [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Apr 13];106(7):534–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558571/

84. Antonenko K, Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Becattini C, Marcheselli S, et al. Sex-related differences in risk factors, type of treatment received and outcomes in patients with atrial fibrillation and acute stroke: Results from the RAF-study (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation). Eur Stroke J [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Apr 13];2(1):46–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886901/

85. Mobley AR, Subramanian A, Champsi A, Wang X, Myles P, McGreavy P, et al. Thromboembolic events and vascular dementia in patients with atrial fibrillation and low apparent stroke risk. Nat

Med [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Apr 13];30(8):2288–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38839900/

86. Wang X, Mobley AR, Tica O, Okoth K, Ghosh RE, Myles P, et al. Systematic approach to outcome assessment from coded electronic healthcare records in the DaRe2THINK NHS-embedded randomized trial. European heart journal Digital health [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Apr 13];3(3):426–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36712153/

87. Rivard L, Khairy P, Talajic M, Tardif JC, Nattel S, Bherer L, et al. Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in Atrial Fibrillation (BRAIN-AF): Methods and Design. Can J Cardiol [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Apr 13];35(8):1069–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376908/

88. Chung S, Kim TH, Uhm JS, Cha MJ, Lee JM, Park J, et al. Stroke and Systemic Embolism and Other Adverse Outcomes of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Patients With Atrial Fibrillation (from the COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation [CODE-AF]). Am J Cardiol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Apr 13];125(1):68–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699363/

89. Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2025 Apr 13];72(11):1233–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190001/

90. Lip GYH, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. Stroke [Internet]. 2015 Jan 3 [cited 2025 Apr 13];46(1):143–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424474/

91. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Apr 13];45(Suppl 1):S17–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964875/

92. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, et al. Should the Presence or Extent of Coronary Artery Disease be Quantified in the CHA2DS2-VASc Score in Atrial Fibrillation? A Report from the Western Denmark Heart Registry. Thromb Haemost [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 13];118(12):2162–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419601/

93. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial

fibrillation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1998 Jun [cited 2025 Apr 13];31(7):1622–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626843/

94. White HD. Aspirin or warfarin for non-rheumatic atrial fibrillation? The Lancet. 1994 Mar 19;343(8899):683–4.

95. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Apr 13];87(2):352–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478963/

96. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 13];15(6):E007956. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35622425/

97. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, Katsanos AH, Parissis J, Alexandrov AW, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology [Internet]. 2019 May 21 [cited 2025 Apr 13];92(21):e2421–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068485/

98. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2018 Apr 21 [cited 2025 Apr 13];39(16):1330–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562325/

99. Rhee TM, Lee SR, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2022 Jun 10 [cited 2025 Apr 13];9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757349/

100. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. Circulation [Internet]. 2023 Jan 24 [cited 2025 Apr 13];147(4):296–309. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36335915/

101. de Vriese AS, Caluwé R, van der Meersch H, de Boeck K, de Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Apr 13];32(6):1474–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33753537/

102. JW E, SJ C, M B, CB G, AP K, MJ M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2025 Apr 13];369(13). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991661/

103. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. EP Europace [Internet]. 2021 Oct 9 [cited 2025 Apr 13];23(10):1612–76. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/europace/euab065

104. Sanders P, Svennberg E, Diederichsen SZ, Crijns HJGM, Lambiase PD, Boriani G, et al. Great debate: device-detected subclinical atrial fibrillation should be treated like clinical atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Apr 13];45(29):2594–603. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38935554/

105. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Apr 13];8(10):602–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788962/

106. S C, J P, R H, M P, S H, S C, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2006 Jun 10 [cited 2025 Apr 13];367(9526):1903–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765759/

107. Fox KAA, Velentgas P, Camm AJ, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Gersh BJ, et al. Outcomes Associated With Oral Anticoagulants Plus Antiplatelets in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. JAMA Netw Open [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2025 Apr 13];3(2):e200107–e200107. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2761869

108. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. Circulation [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2025 Apr 13];142(1):40–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32436455/

109. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. Europace [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Apr 13];22(2):184. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504441/

110. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. J Am Coll Cardiol. 2017 Dec 19;70(24):2964–75.

111. Willits I, Keltie K, Linker N, De Belder M, Henderson R, Patrick H, et al. Left atrial appendage occlusion in the UK: prospective registry and data linkage to Hospital Episode Statistics. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Apr 13];7(5):468–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097038/

112. Nazir S, Ahuja KR, Kolte D, Isogai T, Michihata N, Saad AM, et al. Association of Hospital Procedural Volume With Outcomes of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. JACC Cardiovasc Interv [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2025 Apr 13];14(5):554–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663783/

113. Cruz-González I, Korsholm K, Trejo-Velasco B, Thambo JB, Mazzone P, Rioufol G, et al. Procedural and Short-Term Results With the New Watchman FLX Left Atrial Appendage Occlusion Device. JACC Cardiovasc Interv [Internet]. 2020 Dec 14 [cited 2025 Apr 13];13(23):2732–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189641/

114. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, Piayda K, Pracoń R, Jackson GG, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Jul 27 [cited 2025 Apr 13];78(4):297–313. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294267/

115. Kar S, Doshi SK, Sadhu A, Horton R, Osorio J, Ellis C, et al. Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device: Results From the PINNACLE FLX Trial. Circulation [Internet]. 2021 May 4 [cited 2025 Apr 13];143(18):1754–62. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050117

116. Alkhouli M, Du C, Killu A, Simard T, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Clinical Impact of Residual Leaks Following Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAAO Registry. JACC Clin Electrophysiol [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 13];8(6):766–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387751/

117. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). Can J Cardiol [Internet]. 2013 Nov [cited 2025 Apr 13];29(11):1443–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054920/

118. Kotecha D, Calvert M, Deeks JJ, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. A review of rate control in atrial fibrillation, and the rationale and protocol for the RATE-AF trial. BMJ Open [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Apr 13];7(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729311/

119. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2025 Apr 13];362(15):1363–73. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1001337

120. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 Apr 13];8(11):935–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16973686/

121. Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. Crit Care Med [Internet]. 2009 [cited 2025 Apr 13];37(7):2174–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487941/

122. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. Crit Care Med [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 13];29(6):1149–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11395591/

123. Hou ZY, CHANG MS, CHEN CY, TU MS, LIN SL, CHIANG HT, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. Eur Heart J [Internet]. 1995 Apr [cited 2025 Apr 13];16(4):521–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7671898/

124. Imamura T, Kinugawa K. Novel rate control strategy with landiolol in patients with cardiac dysfunction and atrial fibrillation. ESC Heart Fail [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Apr 13];7(5):2208–13. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.12879

125. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2010 Jan 27 [cited 2025 Apr 14];303(4):333–40. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185277

126. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2009 Feb 12 [cited 2025 Apr 14];360(7):668–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19213680/

127. Ezekowitz MD, Pollack C V., Halperin JL, England RD, Nguyen SVP, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. Eur Heart J [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Apr 14];39(32):2959–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659797/

128. Hansen ML, Jepsen RMHG, 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 [Internet]. 2015 Nov 25 [cited 2025 Apr 14];17(1):18–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231909/

129. Stiell IG, Archambault PM, Morris J, Mercier E, Eagles D, Perry JJ, et al. RAFF-3 Trial: A Stepped-Wedge Cluster Randomised Trial to Improve Care of Acute Atrial Fibrillation and Flutter in the Emergency Department. Can J Cardiol [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Apr 14];37(10):1569–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217808/

130. Squara F, Elbaum C, Garret G, Liprandi L, Scarlatti D, Bun SS, et al. Active compression versus standard anterior-posterior defibrillation for external cardioversion of atrial fibrillation: A prospective randomized study. Heart Rhythm [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Apr 14];18(3):360–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33181323/

131. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Løfgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Apr 14];41(5):626–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504412/

132. Müssigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. Europace [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2025 Apr 14];18(1):51–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056189/

133. Toso E, Iannaccone M, Caponi D, Rotondi F, Santoro A, Gallo C, et al. Does antiarrhythmic drugs premedication improve electrical cardioversion success in persistent atrial fibrillation? J Electrocardiol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Apr 14];50(3):294–300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069273/

134. Airaksinen KEJ. Early versus delayed cardioversion: why should we wait? Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2025 Apr 14];18(3):149–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164464/

135. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical

ablation of atrial fibrillation. Europace [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Apr 14];20(1):e1–160. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016840/

136. Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Vasankari T, Hartikainen JEK, et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. Europace [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Apr 14];15(10):1432–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687124/

137. Andrade JG, Chierchia GB, Kuniss M, Wazni OM. New evidence: Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation. EP Europace [Internet]. 2022 Jun 6 [cited 2025 Apr 15];24(Supplement_2):ii14–21. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/europace/euab246

138. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, Whang W, Cuoco FA, Patel C, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2025 Apr 15];389(18):1660–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37634148/

139. Kalman JM, Al-Kaisey AM, Parameswaran R, Hawson J, Anderson RD, Lim M, et al. Impact of early vs. delayed atrial fibrillation catheter ablation on atrial arrhythmia recurrences. Eur Heart J [Internet]. 2023 Jul 14 [cited 2025 Apr 15];44(27):2447–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37062010/

140. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 15];7(1):31–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382410/

141. Wu L, Narasimhan B, Ho KS, Zheng Y, Shah AN, Kantharia BK. Safety and complications of catheter ablation for atrial fibrillation: Predictors of complications from an updated analysis the National Inpatient Database. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Apr 15];32(4):1024–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650749/

142. Duytschaever M, Demolder A, Phlips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, et al. PulmOnary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug trEatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. Eur Heart J [Internet]. 2018 Apr 21 [cited 2025 Apr 15];39(16):1429–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211857/

143. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATheter ablation for atrial fibrillation:

a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). Eur Heart J [Internet]. 2014 Dec 14 [cited 2025 Apr 15];35(47):3356–64. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu354

144. Fink T, Metzner A, Willems S, Eckardt L, Ince H, Brachmann J, et al. Procedural success, safety and patients satisfaction after second ablation of atrial fibrillation in the elderly: results from the German Ablation Registry. Clin Res Cardiol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Apr 15];108(12):1354–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953179/

145. Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan GA, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Europace [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2025 Apr 15];17(8):1197–214. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26105732/

146. Kirchhof P, Sinning C. Thrombus or No Thrombus: Is That the Embolic Question? J Am Coll Cardiol. 2021 Jun 15;77(23):2887–9.

147. Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, McIntyre WF, Belley-Côté EP, Amit G, et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2025 Apr 15];77(23):2875–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34112315/

148. Maesen B, Luermans JGLM, Bidar E, Chaldoupi SM, Gelsomino S, Maessen JG, et al. A hybrid approach to complex arrhythmias. EP Europace [Internet]. 2021 Apr 10 [cited 2025 Apr 15];23(Supplement_2):ii28–33. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/europace/euab027

149. van der Heijden CAJ, Weberndörfer V, Vroomen M, Luermans JG, Chaldoupi SM, Bidar E, et al. Hybrid Ablation Versus Repeated Catheter Ablation in Persistent Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. JACC Clin Electrophysiol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Apr 15];9(7 Pt 2):1013–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36752455/

150. Heijman J, Linz D, Schotten U. Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities. Annu Rev Physiol [Internet]. 2021 Feb 10 [cited 2025 Apr 15];83:83–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064962/

151. Fabritz L, Crijns HJGM, Guasch E, Goette A, Häusler KG, Kotecha D, et al. Dynamic risk assessment to improve quality of care in patients with atrial fibrillation: the 7th AFNET/EHRA Consensus Conference. Europace [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Apr 15];23(3):329–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555020/

152. Leng S, Chen X, Mao G. Frailty syndrome: an overview. Clin Interv Aging [Internet]. 2014 Mar [cited 2025 Apr 21];9:433. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672230/

153. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, et al. Aging, frailty and age-related diseases. Biogerontology [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 21];11(5):547–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559726/

154. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 21];56(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/

155. Rockwood K, Wolfson C, McDowell I. The Canadian Study of Health and Aging: organizational lessons from a national, multicenter, epidemiologic study. Int Psychogeriatr [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 21];13 Supp 1(SUPPL. 1):233–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11892971/

156. Mezuk B, Edwards L, Lohman M, Choi M, Lapane K. Depression and frailty in later life: a synthetic review. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Apr 21];27(9):879. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3276735/

157. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ [Internet]. 2005 Aug 30 [cited 2025 Apr 21];173(5):489–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869/

158. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. BMC Geriatr [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2025 Apr 21];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33028215/

159. Ritt M, Schwarz C, Kronawitter V, Delinic A, Bollheimer LC, Gassmann KG, et al. Analysis of rockwood et al's clinical frailty scale and fried et al's frailty phenotype as predictors of mortality and other clinical outcomes in older patients who were admitted to a geriatric ward. J Nutr Health Aging [Internet]. 2015 May 7 [cited 2025 Apr 21]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/276432376_Analysis_of_Rockwood_et_Al's_Clinical_Frailty_Scale_and_Fried_et_Al's_Frailty_Phenotype_as_Predictors_of_Mortality_and_Other_Clinical_Outcomes_in_Older_Patients_Who_Were_Admitted_to_a_Geriatric_Ward

160. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. Age Ageing [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 Apr 21];35(5):526–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757522/

161. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis [Internet]. 1987 [cited 2025 Apr 12];40(5):373–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/

162. Joosten LPT, Van Doorn S, Van De Ven PM, Köhlen BTG, Nierman MC, Koek HL, et al. Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. Circulation [Internet]. 2024 Jan 23 [cited 2025 Apr 21];149(4):279–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37634130/

163. Wilkinson C, Todd O, Yadegarfar ME, Clegg A, Gale CP, Hall M. Prescription of oral anticoagulation for stroke prophylaxis in atrial fibrillation according to frailty status: a national study of 536,995 primary care records. Eur Heart J [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Apr 21];41(Supplement_2). Available from: https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3235

164. De Simone V, Mugnolo A, Zanotto G, Morando G. Direct oral anticoagulants for patients aged over 80 years in nonvalvular atrial fibrillation: the impact of frailty. J Cardiovasc Med (Hagerstown) [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Apr 21];21(8):562–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520853/

165. Ohta M, Hayashi K, Mori Y, Sato H, Noto T, Kawahatsu K, et al. Impact of Frailty on Bleeding Events Related to Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. Circ J [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Apr 21];85(3):235–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504742/

166. Requena Calleja MA, Arenas Miquélez A, Díez-Manglano J, Gullón A, Pose A, Formiga F, et al. Sarcopenia, frailty, cognitive impairment and mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. Rev Clin Esp [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Apr 21];219(8):424–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109685/

167. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. Blood [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2025 Apr 21];133(5):425–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559261/

168. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2011 Mar 3 [cited 2025 Apr 21];364(9):806–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309657/

169. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, et al. The Impact of Age on 5-Year Outcomes After Atrial Fibrillation Catheter Ablation. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Apr 21];27(2):141–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443666/

170. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. Pacing Clin Electrophysiol [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Apr 21];33(2):146–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889181/

171. Xu R, Dong Y, Yadav N, Chen Q, Cao K, Zhang F. Prediction of Recurrence of Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation by Frailty. J Am Heart Assoc [Internet]. 2025 Mar 18 [cited 2025 Jun 7];14(6):e038044. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.124.038044?download=true

172. Published Manuscripts Based on NCDR Registries.

173. Xu R, Dong Y, Yadav N, Chen Q, Cao K, Zhang F. Prediction of Recurrence of Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation by Frailty. Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease [Internet]. 2025 Mar 18 [cited 2025 Jun 7];14(6):e038044. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12132767/

174. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014 Jun 26 [cited 2025 Jun 7];370(26):2467–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963566/

175. Bibas L, Levi M, Touchette J, Mardigyan V, Bernier M, Essebag V, et al. Implications of Frailty in Elderly Patients With Electrophysiological Conditions. JACC Clin Electrophysiol [Internet]. 2016 [cited 2025 Jun 7];2(3):288–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766886/

176. Braude P, Parry F, Warren K, Mitchell E, McCarthy K, Khadaroo RG, et al. A multicentre survey investigating the knowledge, behaviour, and attitudes of surgical healthcare professionals to frailty assessment in emergency surgery: DEFINE(surgery). Eur Geriatr Med [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jun 7];15(4):1047–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38637467/

177. Bul M, Shaikh F, McDonagh J, Ferguson C. Frailty and oral anticoagulant prescription in adults with atrial fibrillation: A systematic review. Aging Medicine [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Jun 7];6(2):195–206. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287671/

178. Sokhal BS, Matetić A, Rashid M, Protheroe J, Partington R, Mallen C, et al. Association of Frailty Status on the Causes and Outcomes of Patients Admitted With Cardiovascular Disease. American Journal of Cardiology [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jun 7];192:7–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36702048/

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgileri

Adı-Soyadı : Koray ARSLAN

İletişim Adresi :

Yabancı Dili :

2. Eğitim

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği 2019- halen

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2019

Tokat Anadolu Lisesi 2008-2012

3. Unvanları

Pratisyen Hekim

Asistan Hekim

4. Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği- Asistan Hekim 2019- Halen

Tokat Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim 09/2019- 12/2019

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI

Sayı : TABED 2-24 - 806

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Kriyobalon Ablasyonu Yapılan Atrial Fibrilasyon Hastalarında Kırılganlık ve Komorbidite Yükünün Klinik Sonuçlara Etkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

25 /12 / 2024

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

2 NOLU

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kriyobalon Ablasyonu Yapılan Atrial Fibrilasyon Hastalarında Kırılganlık ve Komorbidite Yükünün Klinik Sonuçlara Etkisi			
ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Elif Hande ÖZCAN ÇETİN			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF ☒	PROSPEKTİF ☐	ANKET ☐	DİĞER ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:	**Dr. Koray ARSLAN'a ait Tez çalışması**			
Karar No: TABED 2 / 806 /2024	**Tarih: 25 /12 /2024**			

KARAR

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

2 NOLU

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kriyobalon Ablasyonu Yapılan Atrial Fibrilasyon Hastalarında Kırılganlık ve Komorbidite Yükünün Klinik Sonuçlara Etkisi

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Hatice SELÇUK**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H		
Prof. Dr. Erdinç ÇETİNKAYA	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H		
Prof. Dr. Deniz SÖZMEN CILIZ	Radyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H		
Doç. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ	Aile Hekimliği	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H		
Doç. Dr. Ferhat İÇME	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☒	H		
Doç. Dr. Atakan TANAÇAN	Kadın Doğum (Perinatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H		
Doç. Dr. Metin YİĞİT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H		
Doç. Dr. Cihangir DOĞU	Yoğun Bakım	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H		
Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER	İç Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐	H		
Doç. Dr. Damla ERGİNTÜRK ACAR	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H		
Dr. Öğretim Üyesi Elif AKÇAY	Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐	H		